Region Stockholm

8

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för hypofystumörer från RCC i samverkan

VKN 2020-0194

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-01-07

VKN 2020-0194

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för hypofystumörer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för hypofystumörer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Förslag på nationellt vårdprogram för hypofystumörer.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status.

De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter. Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Omkring 500 patienter drabbas årligen av en hypofystumör i Sverige varav 200 opereras, motsvarande 100 patienter i Stockholm och 40 operationer. Ungefär hälften har en icke-hormonproducerande tumör. Av de hormonproducerande tumörerna har fyra av fem patienter ett prolaktinom.

Överväganden
Det reviderade vårdprogrammet har en sporadisk och delvis saknad presentation av evidensgradering. Vårdprogrammet beskriver etablerad praxis i regionen, men rekommendationer för utredning och uppföljning av hypofystumörer bedöms reducera antalet kliniska, biokemiska och radiologiska kontroller. Rekommendationer av vissa histopatologiska tilläggsundersökningar samt tillgång till neuropsykologisk bedömning behandling är kostnadsökande. Konsekvensbedömningen är generellt undermålig. Samma typ av poster ligger i båda avsnitten ökade kostnader samt resurs- och kostnadsbesparande åtgärder. Regionen efterfrågar ett förtydligande kring huruvida dessa poster vara ökade kostnader eller resurs- och kostnadsbesparande resurser. För att föra resonemanget om att investeringar inom vissa områden skall på sikt skapa besparingar krävs volymer i siffror samt referenser gällande kostnadseffektivitet.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för hypofystumörer kan inte tydligt bedömas.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-01-07

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för hypofystumörer

Den nationella vårdprogramgruppen för hypofystumörer har skrivit det nationella vårdprogrammet. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person

Remissvar skickas **senast 15 februari 2021** (förlängd svarstid efter beslut 24 november)

Skicka svaret till Maria Forsgren, maria.u.forsgren@sll.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Oskar Ragnarsson

Ordförande, vårdprogramgruppen för hypofystumörer

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram hypofystumörer

Datum: 2020-10-19

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

[Hur stor är incidens och prevalens av patienter i Sverige för de diagnoser vårdprogrammet omfattar? Om valida data från register saknas, gör en så rimlig uppskattning som möjligt.]

Årligen diagnostiseras cirka 500 patienter i Sverige med hypofystumör (Se årsrapport från Svenska hypofysregistret). Majoriteten av dessa har icke-hormonproducerande adenom (ca 50%), eller prolaktinom (40%). Akromegali (30 patienter per år), Cushings sjukdom (20 patienter per år), kraniofaryngeoma (15 patienter per år) och TSH-producerande adenom (2-3 patienter per år) är mindre vanliga.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

[Hur många patienter är årligen aktuella för behandling och uppföljning? Uppskatta fördelningen mellan t.ex. kirurgi, läkemedel, strålbehandling och palliativ vård.]

Årligen opereras cirka 200 patienter med icke-hormonproducerande adenom och nästan alla med nydiagnostiserad Akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngeom och TSH-producerande adenom. Patienter med prolaktinom får medicinsk behandling.

Samtliga patienter med hypofysadenom behöver uppföljning, majoriteten livslång uppföljning.

Huvudsakliga förändringar

[I vilket/vilka avseende skiljer sig vårdprogrammet från dagens aktuella handläggning?]

Vårdprogrammet ger förutsättningar utifrån nuvarande evidensläge för jämlik vård över hela landet vad det gäller utredning, behandling och uppföljning av patienter med hypofystumörer. Det mesta i vårdprogrammet är redan etablerat, dock med vissa undantag.

Ett nationellt patologi-dokument för hypofystumörer har fram tills nu saknats. I detta avsnitt behandlas bland annat den nya kategoriseringen av hypofystumörer, inklusive vilka immunohistokemiska analyser bör genomföras.

Hur patienter följs upp, inklusive när uppföljning kan avslutas, har varierat en hel del inom Sverige. I vårdprogrammet finns tydliga rekommendationer vad det gäller, klinisk, biokemisk, radiologisk och oftalmologisk uppföljning för samtliga patienter med hypofystumör.

Nedsatt kognitiv förmåga och sexuell dysfunktion är vanliga problem hos patienter med hypofystumörer. På de flesta universitetssjukhusen i Sverige finns det inte rutin för hur dessa problem skall hanteras. I vårdprogrammet finns det däremot tydligliga rekommendationer avseende dessa två viktiga punkter.

Behovet av kontaktsjuksköterska uttrycks tydligt i vårdprogrammet, en viktig funktion som idag endast praktiseras på ett fåtal sjukhus i Sverige.

Förändringar av verksamhet och organisation

[Hur kommer vårdprogrammet att påverka verksamhet och organisation? Beakta hela patientprocessen.]

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Föreslagen nivåstrukturering kan i viss mån påverka enheter som idag har viss verksamhet. Då antalet patienter i dessa grupper är relativt lågt, torde effekterna vara begränsade.

Centralisering och decentralisering

[Innebär vårdprogrammet att några insatser bör centraliseras eller decentraliseras?]

Vårdnivå D föreslås för viss utredning, behandling och uppföljning, främst för de minst vanliga hypofystumörerna Cushings sjukdom, kraniofaryngeom och TSH-producerande hypofysadenom.

Ökade kostnader

[Beskriv om vårdprogrammet kan medföra ökade direkta kostnader. Beakta förändringar avseende
- antal undersökningar
- antal besök (genom hela vårdkedjan)
- nya eller ändrade utredningsåtgärder (t.ex. byte av modalitet för bilddiagnostik)
- nya eller ändrade behandlingsåtgärder (medicin/onkologi, kirurgi, rehabilitering)
- läkemedel (uppskatta antal patienter/år och cirka-kostnad per patient)
- andra aktiviteter som kan medföra ekonomiska konsekvenser]

Vissa nödvändiga histopatologiska tillägg samt tillgång till neuropsykologisk bedömning/behandling är kostnadsökande.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

[Beskriv om vårdprogrammet kan medföra resursbesparande åtgärder. Beakta förändringar avseende
- antal undersökningar
- antal besök (genom hela vårdkedjan)
- behandlingsåtgärder (medicin/onkologi, kirurgi, rehabilitering)
- läkemedel (uppskatta antal patienter/år och cirka-kostnad per patient)
- andra aktiviteter som kan medföra ekonomiska konsekvenser]

Vårdprogrammets rekommendationer för utredning och uppföljning av hypofystumörer kommer att reducera antalet kliniska, biokemiska och radiologiska kontroller.

Förslaget om kontaktsjuksköterskor torde kunna effektivisera behandling och uppföljning för berörda patientgrupper.

Rekommendationer vad det gäller sexuell häls och kognition borde minska lidande, öka livskvalitet och därmed minska allmän vårdkonsumtion hos patienter med hypofystumörer.

Etiska aspekter

[Beskriv möjliga förändringar av patientnytta samt etiska aspekter, t.ex. om patienternas autonomi och integritet påverkas.]

Programmet ger förutsättningar för en likvärd och jämställd vård över hela landet.

Genetisk utredning av potentiellt ärftliga tillstånd kräver särskilda etiska överväganden och ställningstaganden.

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

20XX-XX-XX Version: 1.0

Här kan text rörande innehållet läggas.

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **9**
Sammanfattning **9**

Kapitel 2 ..... **10**
Inledning **10**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 10
2.2 Lagstöd 10
2.3 Evidensgradering 11
2.4 Vårdnivåer 11

Kapitel 3 ..... **13**
Mål med vårdprogrammet **13**

Kapitel 4 ..... **14**
Ärtlighet **14**

4.1 Hypofystumörer 14
4.1.1 Familjärt isolerat hypofysadenom (Familial isolated pituitary adenoma, FIPA): 14
4.1.2 Ärftliga syndrom associerade med hypofystumörer 16
4.1.3 Aggressiva hypofystumörer och hypofyscarcinom 17
4.2 Hypofyssvikt 17
4.3 Översiksartiklar 19

Kapitel 5 ..... **21**
Utredning och behandling – översikt **21**

5.1 Symtom och tidig utredning 21
5.2 Diagnostik 21
5.2.1 Biokemi 21
5.2.2 Radiologi 21
5.2.3 Ögonstatus och synundersökning 23
5.2.4 Diagnosbesked 34
5.3 Behandling 35
5.3.1 Val av behandling 35
5.3.2 Kirurgi 35
5.3.3 Strålbehandling 38
5.3.4 Läkemedelsbehandling 44

Kapitel 6 ..... **46**
Patologi **46**

6.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 46
6.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 46
6.3 Anamnestisk remissinformation 47
6.4 Klassificering av tumören 47
6.5 NFPA 49
6.6 Prolaktinom 49

6.7 Akromegali 50
6.8 Cushings sjukdom 50
6.9 Kraniofaryngeom 50
6.10 TSHom 51
6.11 Cystor 51
6.12 Aggressiva hypofystumörer/hypofyscarcinom 51
6.13 Hypofysapoplexi 51

Kapitel 7 52
Multidisciplinär konferens 52

Kapitel 8 53
NFPA 53

8.1 Bakgrund och orsaker 53
8.2 Symtom och kliniska fynd 54
8.3 Ärftlighet 54
8.4 Utredning 54
8.4.1 Radiologi 54
8.4.2 Biokemi 54
8.4.3 Ögonstatus och synundersökning 55
8.4.4 Patologi 55
8.4.5 MDK 55
8.4.6 Diagnoskod 55
8.5 Behandling 56
8.5.1 Kirurgi 56
8.5.2 Strålbehandling 56
8.5.3 Läkemedelsbehandling 57
8.6 Uppföljning efter operation av Icke-hormonproducerande hypofysadenom 57
8.6.1 Postoperativa komplikationer 57
8.6.2 Radiologisk uppföljning efter hypofyskirurgi 57
8.6.3 Ögonuppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom 58
8.6.4 Uppföljning av hormonfunktionen efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom 59
8.6.5 Uppföljning av icke-hormonproducerande makroadenom som ej opereras. 59
8.7 Incidentalom i hypofysen 60
8.7.1 Uppföljning incidentalom i hypofysen utan kliniska eller biokemiska tecken till hormonrubbning 60
8.8 Graviditet och icke hormonproducerande hypofysadenom 61
8.9 Barn 61

Kapitel 10 62
Prolaktinom 62

9.1 Bakgrund och orsaker 62
9.2 Symtom och kliniska fynd 63
9.3 Utredning 63
9.3.1 Biokemi 65
9.3.2 Radiologi 66
9.3.3 Ögonstatus och synundersökning 66
9.3.4 Patologi 66
9.3.5 Diagnoskoder 66
9.4 Behandling 66
9.4.1 Läkemedelsbehandling 67
9.4.2 Biverkningar av dopaminagonister 68
9.4.3 Kirurgi 68

9.4.4 Strålbehandling ... 69
9.4.5 Resistenta prolaktinom ... 69
9.4.6 Maligna prolaktinom ... 69
9.5 Uppföljning och behandlingsutvärdering ... 70
9.6 Graviditet ... 71
9.7 Barn – särskilda aspekter ... 73

Kapitel 11 ... 75
Akromegali ... 75

10.1 Bakgrund och orsaker ... 75
10.2 Symtom och kliniska fynd ... 75
10.3 Samsjuklighet ... 76
10.4 Utredning ... 77
10.4.1 Biokemi ... 77
10.4.2 Radiologi ... 78
10.4.3 Ögonstatus och synundersökning ... 79
10.4.4 Diagnoskoder ... 79
10.5 Behandling ... 79
10.5.1 Kirurgi ... 79
10.5.2 Läkemedelsbehandling ... 80
10.5.3 Strålbehandling ... 85
10.6 Uppföljning ... 86
10.6.1 Post-operativ uppföljning ... 86
10.6.2 Uppföljning av medicinskt behandlade patienter ... 86
10.6.3 Återfall ... 87
10.7 Graviditet ... 87
10.8 Amning ... 88
10.9 Barn – särskilda aspekter ... 88
10.9.1 Bakgrund och orsaker ... 88

Kapitel 12 ... 91
Cushings sjukdom ... 91

11.1 Bakgrund och orsaker ... 91
11.2 Symtom och kliniska fynd ... 91
11.3 Ärftlighet ... 92
11.4 Utredning ... 92
11.4.1 Kliniska karaktäristika ... 93
11.4.2 Biokemi ... 93
11.4.3 Nivådiagnostik ... 97
11.4.4 Radiologi ... 98
11.4.5 Sinus petrosus kateterisering ... 98
11.4.6 Patologi ... 99
11.4.7 Ögonstatus och synundersökning ... 99
11.4.8 Multidisciplinär konferens (MDK) ... 99
11.4.9 Utvärdering av samsjuklighet vid påvisat Cushings sjukdom ... 99
11.4.10 Diagnoskoder ... 100
11.5 Behandling ... 100
11.5.1 Förstahandsbehandling ... 101
11.5.2 Andrahandsbehandling ... 102
11.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer ... 107
11.6 Behandlingsutvärdering ... 108
11.6.1 Utvärdering av hypofysoperation ... 108
11.6.2 Utvärdering av strålbehandling ... 109

11.6.3 Utvärdering av medicinsk behandling ... 110
11.6.4 Åtgärder vid utebliven remission ... 110
11.7 Uppföljning ... 111
11.7.1 Glukokortikoidsubstitution efter hypofyskirurgi ... 111
11.7.2 Biokemisk uppföljning ... 112
11.7.3 Ögonuppföljning ... 112
11.7.4 Radiologisk uppföljning ... 113
11.7.5 Multidisciplinär konferens ... 113
11.7.6 Åtgärder vid recidiv ... 113
11.7.7 Samsjuklighet ... 114
11.8 Graviditet/Fertilitet ... 114
11.9 Omvårdnad och rehabilitering ... 115
11.10 Barn – särskilda aspekter ... 115
11.10.1 Symptom ... 116
11.10.2 Utredning ... 117
11.10.3 Behandling ... 118

Kapitel 13 ... 119
TSH-producerande hypofystumörer – TSHom ... 119

12.1 Bakgrund ... 119
12.2 Utredning ... 120
12.2.1 Diagnoskoder ... 121
12.3 Behandling ... 122
12.4 Långtidskonsekvenser ... 122

Kapitel 14 ... 124
Kraniofaryngiom ... 124

13.1 Bakgrund och orsaker ... 124
13.2 Symtom och kliniska fynd ... 124
13.2.1 Symtom kliniska fynd hos vuxna ... 124
13.2.2 Debutsymtom. ... 124
13.2.3 Symtom under uppföljning. ... 124
13.2.4 Hypotalamisk obesitas (HO) ... 125
13.2.5 Behandling och bakgrund till hypothalamisk obesitas (HO). ... 126
13.2.6 Psykosociala störningar. ... 127
13.2.7 Sömnstörning ... 127
13.3 Hypofysinsufficiens. ... 127
13.4 Utredning ... 128
13.4.1 Anamnes och status ... 128
13.4.2 Hormonell utvärdering ... 129
13.4.3 Radiologi ... 129
13.4.4 Ögonstatus och synundersökning ... 129
13.4.5 Övriga undersökningar ... 129
13.4.6 Multidisciplinär konferens (MDK) ... 129
13.4.7 Patologi ... 129
13.4.8 Diagnoskod ... 129
13.5 Behandling ... 129
13.5.1 Kirurgisk behandling. ... 129
13.5.2 Strålbehandling av Kraniofaryngiom ... 131
13.5.3 Intracystisk behandling av Kraniofaryngiom ... 132
13.5.4 Läkemedelsbehandling av papilärt kraniofaryngeom ... 132
13.6 Uppföljning ... 133
13.6.1 Behandlingsutvärdering - Radiologi ... 133
13.6.2 Hypofyssvikt ... 133

13.6.3 Ögonuppföljning ... 133
13.6.4 Återfall ... 133
13.6.5 Följdsjukdomar ... 133
13.7 Graviditet ... 134
13.8 Barn – särskilda aspekter ... 134
13.8.1 Symtom och kliniska fynd ... 134
13.8.2 Symtom under uppföljning ... 134
13.8.3 Hypofysinsufficens och hormonsubstitution ... 135
13.8.4 Uppföljning ... 135
13.8.5 Utredning och kirurgisk behandling ... 135

Kapitel 15 ... 136
Cystor ... 136

14.1 Bakgrund och orsaker ... 136
14.2 Symtom och kliniska fynd ... 136
14.3 Ärftlighet ... 136
14.4 Utredning ... 137
14.4.1 Biokemi ... 137
14.4.2 Radiologi ... 137
14.4.3 Ögonstatus och synundersökning ... 137
14.4.4 Patologi ... 137
14.4.5 Diagnoskod ... 138
14.5 Behandling ... 138
14.5.1 Kirurgi ... 138
14.5.2 Strålbehandling ... 138
14.5.3 Läkemedelsbehandling ... 138
14.6 Uppföljning ... 138
14.7 Graviditet ... 139

Kapitel 16 ... 140
Aggressiva hypofystumörer/ hypofyscarcinom ... 140

15.1 Bakgrund ... 140
15.2 Utredning ... 141
15.2.1 Diagnoskod ... 141
15.3 Behandling ... 141
15.4 Behandlingsutvärdering ... 142
15.5 Uppföljning ... 142

Kapitel 17 ... 144
Hypofysapoplexi ... 144

16.1 Bakgrund ... 144
16.2 Symtom och kliniska fynd ... 144
16.3 Utredning ... 144
16.3.1 Diagnoskod ... 145
16.4 Primär behandling ... 145
16.5 Neurokirurgisk behandling ... 145
16.6 Uppföljning ... 146

Kapitel 18 ... 148
Hypofyssvikt ... 148

17.1 Bakgrund och orsaker ... 148
17.2 Utredning ... 148

17.2.1 Klinisk värdering ... 148
17.2.2 Biokemi ... 148
17.2.3 Diagnoskod ... 150
17.3 Behandling ... 150
17.4 Uppföljning ... 153
17.5 Fertilitet och graviditet ... 153
17.6 Peri- och postoperativ monitorering och behandling ... 153
17.6.1 Kortison ... 154
17.6.2 Vätskebalans ... 155
17.6.3 Generell hypofysfunktion ... 155
17.7 Barn – särskilda aspekter ... 155
17.7.1 Utredning ... 155
17.7.2 Behandling ... 156
17.7.3 Uppföljning ... 157

Kapitel 19 ... 158
Omvårdnad och rehabilitering ... 158

18.1 Lagstöd ... 158
18.2 Information och Delaktighet ... 158
18.3 Kontaktsjuksköterska ... 159
18.4 Aktiva överlämningar ... 159
18.5 Omvårdnad vid kirurgi ... 160
18.5.1 Preoperativ information ... 160
18.5.2 Postoperativ omvårdnad ... 160
18.5.3 Neurologstatus ... 161
18.5.4 Specifik omvårdnad ... 161
18.5.5 Postoperativ uppföljning ... 162
18.6 Egenvård ... 163
18.6.1 Rökning ... 163
18.6.2 Alkohol ... 163
18.6.3 Fysisk aktivitet ... 163
18.7 Utbildning av patient och närstående ... 164
18.8 Transition ... 165
18.9 GH-behandling hos barn och ungdomar ... 166
18.10 GH-behandling hos vuxna ... 166
18.11 Sexuell hälsa ... 166
18.11.1 Bakgrund ... 167

Kapitel 20 ... 169
Kognitiv dysfunktion hos barn och vuxna patienter med hypofystumörer ... 169

19.1 Bakgrund och orsaker ... 169
19.2 Utredning och uppföljning ... 170

Kapitel 20 ... 172
Palliativ vård och insatser ... 172

Kapitel 21 ... 173
Underlag för nivåstrukturering ... 173

Kapitel 22 ... 174
Kvalitetsregister ... 174

22.1 Hypofysregistret ... 174
22.2 Cancerregistret ... 175

Kapitel 23 176
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 176
23.1 Kvalitetsindikatorer 176
23.2 Målnivåer 176

Kapitel 24 178
Referenser 178

Kapitel 25 207
Förslag på fördjupning 207

Kapitel 26 209
Vårdprogramgruppen 209
26.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 209
26.2 Vårdprogrammets styrgrupp 209
26.3 Vårdprogramgruppens övriga medlemmar 209
26.4 Adjungerade författare 210
26.5 Jäv och andra bindningar 211
26.6 Vårdprogrammets förankring 211

Bilaga 1 212
Sjukregler 212
Sjukregel 1 212
Sjukregel 2 212
Sjukregel 3 212

Bilaga 2 213
Förslag på behandlingsstart och uppföljning av vuxna som får tillväxthormon (GH) 213

Bilaga 3 214
Förslag på behandlingsstart och uppföljning av barn och ungdomar som får tillväxthormon (GH) 214

KAPITEL 1

Sammanfattning

Varje år diagnostiseras mer än 500 patienter med hypofystumörer i Sverige. Även om majoriteten av tumörerna är histologiskt godartade då kan konsekvenserna av själva tumören, inklusive påverkan på syn och hormonproduktion, samt konsekvenser av den behandling som krävs, ha stor inverkan på patienternas livskvalitet. Av stor betydelse är att samtliga patienter med hypofystumörer genomgår en strukturerad utredning, detta för att kunna erbjuda behandling som bedöms mest adekvat för den enskilde individen.

Vi anser att vårdprogrammet är viktigt för att svenska patienter med hypofystumörer utreds och behandlas på ett likartat sätt, oavsett var i landet man bor. I vårdprogrammet finns rekommendationer för bland annat hur de biokemiska, radiologiska och patologiska diagnoserna ställs på ett optimalt sätt, vilka behandlingsalternativ som är mest lämpliga utifrån tumörtyp, storlek och utbredning, samt hur patienterna följs upp. Vårdprogrammets rekommendationer är också värdefulla för att undvika onödiga undersökningar hos patienter med mindre förändringar i hypofysen, ändringar som inte kommer att påverka patienternas hälsa.

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta vårdprogram avser följande sjukdomar (ICD-10 koder):

- Icke-hormonproducerande hypofysadenom (D35.2)
- Prolaktinom (D35.2 + E22.1)
- Akromegali (D35.2 + E22.0)
- Cushings sjukdom (D35.2 + E24.0)
- TSH-producerande hypofysadenom (D35.2 + E05.8)
- Kraniofaryngeom (D35.3)
- Hypofyscystor (D44.3)
- Aggressiva hypofystumörer och hypofyscarcinom (D75.1)
- Hypofysapoplexi (D35.2)
- Hypofyssvikt (E23.0)

Vårdprogrammet riktar sig till alla som i sin kliniska vardag kan stöta på patienter med hypofysjukdomar. Vanliga symtom hos en patient med hypofystumör, så som trötthet, huvudvärk och synförsämring, är också vanliga hos den allmänna befolkningen. Därför söker sig patienterna oftast först till primärvården för besvären. Vårdprogrammet vänder sig också till enheter som specifikt utreder patienter med hypofystumörer, ofta efter att ha blivit remitterade dit från primärvården. Slutligen riktar vårdprogrammet sig till högspecialiserade enheter som handlägger patienter med hypofystumörer av olika slag.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen för hypofystumörer och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner. Samverkan har även skett med Nationellt programområde (NPO) endokrina sjukdomar. Ansvarigt Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum XX.

2.2 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 §

patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.3 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

2.4 Vårdnivåer

Vårprogrammet beskriver vård på fyra olika vårdnivåer:

a. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.
b. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga flertalet fall och som har möjlighet till kontakt med MDK.
c. MDK inom sjukhuset med väl subspecialiserad specialistsjukvård.

d. Enhet, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att skapa ett gemensamt nationellt dokument som täcker utredning, behandling och uppföljning av patienter med hypofystumörer. Även om det finns likheter i handläggningen av patienter med hypofystumörer, speciellt i början av den diagnostiska processen, då finns det stora skillnader vad det gäller den fortsatta utredningen och den behandling som ges. Målet med vårdprogrammet är således att ta fram handfasta evidensbaserade rekommendationer av samtliga steg i den ofta komplexa process som patienter med alla typer av hypofystumörer går igenom, från diagnos till långtidsuppföljning.

KAPITEL 4
Ärtlighet

4.1 Hypofystumörer

Rekommendationer

Molekylärgenetisk utredning av en patient med hypofysadenom bör övervägas vid en av följande:

- Insjuknande med GH producerande tumör före 19 års ålder
- Förekomst av en annan endokrin tumör associerad med hypofystumör (se tabell 4.1.)
- Förekomst av symtom/labfynd typiska för ett syndrom associerat med hypofystumör
- insjuknande före 50 års ålder samt en nära släkting med hypofystumör före 50 års ålder eller annan endokrin tumör associerad med hypofystumör oavsett ålder

De flesta hypofystumörer är sporadiska. Ärftliga former av hypofystumörer utgör cirka 5 % av alla fall [1-3] och kan förekomma som isolerade (med endast hypofysrelaterade symtom) eller vara del av mer komplexa ärftliga syndrom (se tabell 4.1). Man bör alltid efterfråga familjehistoria och associerade symtom.

Om en sjukdomsorsakande ärftlig mutation bekräftas hos en individ med hypofystumör eller om det finns en släkting med ett syndrom associerad med hypofystumör (se tabell 4.1.), rekommenderas remiss till klinisk genetisk mottagning för genetisk vägledning. I fall med MEN1 eller syndrom med andra manifestationer rekommenderas familjeutredning samt syndrom-anpassad uppföljning. Vid FIPA, finns dock låg penetrans och liten risk för kliniska symtom och värdet av familjeutredning och kontroller är tveksam [4, 5] varför individuell bedömning får ske. En lämplig uppföljning kan vara att informera vuxna om symtom på hypofystumör och hos barn/ungdomar erbjuda kliniska kontroller avseende på accelererad längdtillväxt och GH/IGF-I och prolaktin.

4.1.1 Familjärt isolerat hypofysadenom (Familial isolated pituitary adenoma, FIPA):

Definieras som två eller fler nära släktingar med hypofystumörer, förekommer hos 2 % av alla fall av hypofysadenom.

Enbart hos 15-30% av FIPA familjer identifieras en genetisk orsak. Det finns två kända syndrom där hypofystumörer förekommer som en isolerad manifestation:

Hypofystumör predisposition syndrom 1 (AIP-related FIPA, Pituitary Adenoma 1, multiple types PITA1,) är en autosomalt dominant ärftligt syndrom orsakad av mutationer i AIP-genen.

- Mutationer i AIP genen identifieras hos cirka 17–30 % av familjer med FIPA och hos cirka 9 % av patienter med hypofystumör diagnostiserad före 30 års ålder [5-

7]. I familjer med FIPA och hormonproducerande adenom påvisas AIP mutationen i 40% av fallen.

- I familjer med AIP mutation är GH producerande adenom vanligast. Därefter följer prolaktin-producerande, mixed GH- och prolaktin-producerande och endokrint inaktiva hypofystumörer. TSH-, ACTH- och gonadotropin-producerande hypofystumörer är mycket sällsynta.
- Median debutålder hos patienter med AIP associerad hypofystumör är cirka 20-24 år (range 6–66 år).
- Syndromet ärvs autosomal dominant vilket innebär att barn/syskon/föräldrar till indexpersonen har 50 % sannolikhet att ha ärvt samma anlag och till följd av detta ha ökad risk för hypofystumörer.
- Penetrans: 15–30 % av AIP-mutations-positiva individer, identifierade via familjescreening och ursprungligen bedömda som friska diagnostiseras prospektivt med hypofystumör [7-10].

X-bunden acrogigantism (X linked acrogigantism, XLAG, chromosome Xq26.3 dupplication syndrome) är ett mycket sällsynt syndrom med 33 rapporterade fall [11].

- orsakad av heterozygot eller hemizygot duplikation av Xq26.3 region innehållande *GPR101* gene.
- Xq26.3 duplikation kan förekomma som en ärftlig eller som somatisk mosaicism.
- XLAG kännetecknas av ökad tillväxt med debut i ung ålder (alla fall före 4 års ålder) orsakad av isolerad GH-överproduktion.
- I majoriteten av fall observeras associerad överproduktion av prolaktin
- XLAG relaterade symtom: akral tillväxt, grova ansiktsdrag, ökad aptit, acanthosis nigricans, sömnapné/snarkning och hyperhidros,
- Majoriteten av beskrivna XLAG fall var flickor vilket står i kontrast med AIP mutations-positiva patienter och patienter utan påvisad ärftlig orsak [12].
- Syndromet ärvs X-bundet, däremot är familjära fall av XLAG extremt ovanliga. 3 familjer har hittills rapporterats med drabbade individer i 2 generationer. I alla 3 familjer har mor till son överföring observerats [13, 14].

I 70-85 % av alla FIPA familjer, påvisas ingen genetisk orsak. I de flesta fallen är orsaken sannolikt multifaktoriell. Ett fåtal studier har föreslagit mutationer i CDH23 eller CABLES1 som sjukdomsorsakande, men hittills har detta inte kunnat valideras och genetisk testning av dessa gener rekommenderas inte idag.

4.1.2 Ärftliga syndrom associerade med hypofystumörer

Tabell 4.1. Syndrom associerade med hypofystumörer orsakade av ärftliga och somatiska mutationer

Namn	Gen	Ärftlig/ somatisk	Penetrans för hypofystumörer	Fenotyp/Mer information →
Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1)	MEN1	Ärftligt AD	30-40 %	Primär hyperparatyreoidism, hypofystumörer (främst prolaktin-producerande och endokrint inaktiva), neuroendokrina pankreastumörer → NVP Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET).
Multipel endokrin neoplasi typ 4 (MEN4)	CDKN1B	Ärftligt AD	okänd	MEN1-liknande fenotyp → NVP Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET).
Carney -komplex	PRKAR1A (70 %) PRKACB Okänd gen på 2p16	Ärftligt AD	10 %	Primär pigmenterad nodulär adrenokortikal sjukdom (PPNAD), pigmentering i hud och slemhinnor (lentigines), myxom i hjärta, hud, brosk och mm, schwannom, testikeltumörer, duktala brösttumörer och andra endokrina tumörer i t.ex. sköldkörtel.
Ärftlig feokromocytom/ paragangliom med hypofystumör (3PA)	SDHA SDHB SDHC SDHD MAX	Ärftligt AD	< 1 %	Hypofystumörer förekommer sällan som isolerat symtom. Främst hos patienter som har redan diagnostiserats med feokromocytom/ paragangliom. →NVP Binjuretumörer
DICER1 syndrom	DICER1	Ärftligt AD	< 1 %	Hypofysblastom, pleuropulmonalt blastom, ovariala tumörer med ursprung i stromat av "sex cord", cystisk nefrom, multinodulär struma, thyroideacancer.
Neurofibromatos typ1 (NF1)	NF1	Ärftligt AD	okänd	→ NVP Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET) → uppföljning av barn http://snpf.barnlakarforeningen.se/vardprogram-2/.
McCune-Albrights syndrom	GNAS	Somatisk mosaik (ej ärftlig)	20 %-50 %	Cafe-au-lait fläckar, fibrös dysplasi i skelettet, förtidig pubertet, GH-överproduktion

4.1.3 Aggressiva hypofystumörer och hypofyscarcinom.

Rekommendation: Enligt Europeiska Riktlinjerna för handläggning av individer med aggressiva hypofystumörer och hypofyscarcinom [15] rekommenderas genetisk utredning i samma kliniska situationer som hos patienter med icke-aggressiva hypofystumörer (se rekommendationer i kapitel 4.1).

4.2 Hypofyssvikt

Ärftliga former av hypofyssvikt är ovanliga. Genetisk utredning av misstänkt ärftlig hypofyssvikt är utmanande och negativ resultat utesluter inte en ärftlig orsak. Analysen kan med fördel göras med en genpanel som omfattar alla kliniskt etablerade gener. Om en sjukdomsorsakande mutation påvisas, rekommenderas remiss till klinisk genetisk mottagning för genetisk vägledning, släktutredning samt i förekommande fall rekommendationer för anpassad uppföljning.

Utveckling av hypothalamus-hypofysaxel under embryogenes styrs av en komplex kaskad av transkriptionsfaktorer och signalmolekyler. Mutationer i de kodande generna för dessa orsakar kongenital hypofyssvikt som kan manifesteras som isolerade hormonbrister, kombinerad hormonbrist eller förekommer som en del av ett mer komplext ärftligt syndrom (se tabell 4.2)

Barn med sällsynta syndromala former av primär hypofyssvikt kan uppmärksammas redan i spädbarnsperiod p.g.a. typiska associerade medfödda missbildningar och avvikelser i neurologisk status:

- Kraniofaciala missbildningar och medellinjedefekter: läpp-/gomspalt, synnervshypoplasi, mikroftalmi, anoftalmi (septo-optisk dysplasi).
- Neurologiska symtom till följd av missbildningar i strukturer utvecklande från framhjärna: agenesis av septum pellucidum eller corpus callosum, holoprosencephali.

.

Tabell 4.2. Ärftliga former av hypofyssvikt

Gen	Ärvn.	Hormonbrist	Associerad fenotyp
Hormonbrister utan associerade missbildningar			
PROP1	*AR*	Progressiv hypofyssvikt CPHD, tilltagande ACTH-brist	
POU1F1	*AD, AR*	GH, TSH, PRL	
GH1	*AD, AR*	GH	
TBX19	*AR*	ACTH	Gulsot hos nyfödda, hypoglykemi
Hormonbrister med kraniofaciala missbildningar			
PITX2	*AD*	GH	Axenfeld-Rieger syndrome, type 1
LHX4	*AD*	CPHD	Missbildningar i lillhjärnan och bakre skallgropen
Hormonbrister med kraniofaciala missbildningar och avvikelser i andra organ			
OTX2	*AD*	CPHD	Ögonmissbildningar, gomspalt, epilepsi, hypotoni, utvecklingsstörning
LHX3	*AR*	CPHD	Begränsad rotation i nacken, hörselnedsättning
SOX2	*AD*	LH, FSH	Ögonmissbildningar, hörselnedsättning, esofagusatresi, genitala missbildningar, diplegi
SOX3	*X-bunden*	IGHD, CPHD	Utvecklingsstörning, infundibulum hypoplasi
HESX1	*AD, AR*	IGHD, CPHD	Hypofyshypoplasi, septo-optisk dysplasi, neurologiska avvikelser, utvecklingsstörning
GLI2	*AD*	CPHD	Culler-Jones syndrom, polydactyli, holoprosencephali, partiell agenesi av corpus callosum, solitär median maxillar framtand
FGF8	*AD*	LH, FSH, DI	Hypogonadotrop hypogonadism, hypo- eller anosmi, medellinjedefekter

CPHD - combined pituitary hormone deficiency, IGHD- isolated growth hormone deficiency, DI-diabetes insipidus

För komplett lista av gener med rapporterade mutationer associerade med hypofyssvikt se Gregory 2019.

4.3 Översiksartiklar

Hypofystumörer

Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An update on the genetics of benign pituitary adenomas in children and adolescents. Current opinion in endocrine and metabolic research. 2018;1:19-24.

Pepe S, Korbonits M, Iacovazzo D. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: genetic and molecular aspects. The Journal of endocrinology. 2019;240(2):R21-R45.

Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. European journal of endocrinology. 2019;181(6):R235-R54.

Aggressiva hypofystumörer och hypofyscarcinom

Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. European journal of endocrinology. 2018;178(1):G1-g24.

Hypofyssvikt

Gregory LC, Dattani MT. The molecular basis of congenital hypopituitarism and related disorders. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019.

Davis SW, Castinetti F, Carvalho LR, Ellsworth BS, Potok MA, Lyons RH, et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: In search of novel regulatory genes. Molecular and cellular endocrinology. 2010;323(1):4-19.

Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Congenital Hypopituitarism: Various Genes, Various Phenotypes. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2019;51(2):81-90.

Referenser

Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. Endocrine-Related Cancer. 2017;24:T195–T208

Iacovazzo D, Korbonits M. X-Linked Acrogigantism. 2018 Feb 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. [citerad 2019-12-01] Hämtad från: https://www.ncbi.nlm.nih.
gov/books/NBK476671/

Kamenický P, Bouligand J, Chanson P. Gigantism, Acromegaly, and GPR101 Mutations. N Engl J of Med, 2015; 372:1264

Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. Science. 2006;312: 1228–30.

Zhang Q, Peng C, Song J, Zhang Y, Chen J, Song Z, et al. Germline mutations in CDH23, encoding cadherin-related 23, are associated with both familial and sporadic pituitary adenomas. Am J Hum Genet. 2017;100: 817-23.

KAPITEL 5

Utredning och behandling – översikt

5.1 Symtom och tidig utredning

Patienter med hypofystumörer presenterar sig på många olika sätt. Kliniska situationer som bör få vårdpersonal att misstänka hypofystumör är:

- Ögonsymtom där en rutinmässig ögonundersökning inte förklarar en synnedsättning.
- Symtom och tecken som indikerarar brist av ett eller flera hypofyshormoner, inklusive menstruationsrubbningar hos kvinnor i fertil ålder.
- Symtom och tecken som indikerar överproduktion av GH – Akromegali.
- Symtom och tecken som indikerar överproduktion av ACTH – Cushings sjukdom.
- Symtom och tecken som indikerarar överproduktion av TSH.
- Barn med symtom som indikerarar ökat intrakraniellt tryck.
- Barn med långsam längdtillväxt eller pubertetsavvikelser.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Biokemi

Bedömning av eventuell hypofyssvikt är i högsta grad beroende av biokemiska analysmetoder. Samma gäller för bedömning av eventuell hormonell överproduktion från en hypofystumör. Det är därför viktigt att de metoder som används för hormonanalyser är standardiserade och av god kvalitet. Vidare är det viktigt att känna till eventuella svagheter av den analysmetod som har använts vid tolkning av provsvaren och huruvida skillnader mellan analysmetoder påverkar överförbarhet av klinisk beslutsgräns. För detaljer se respektive kapitel.

5.2.2 Radiologi

5.2.2.1 Diagnostisk MR och DT

Rekommendation

Magnetkameraundersökning är förstahandsmetod för radiologisk utredning och uppföljning av patienter med förändringar i sella.

När magnetkameraundersökning är kontraindicerad bör DT hypofys genomföras.

Magnetresonans- (MR) undersökning (”magnetkameraundersökning”) är förstahandsmetod för radiologisk utredning och uppföljning av hypofystumörer, kraniofaryngiom och cystiska förändringar i sella [16].

Datortomografi (DT) kan i vissa fall vara till hjälp vid misstanke om annan diagnos än hypofysadenom eller vid identifiering av förkalkningar.

Rekommendation:

För patienter med hypofystumör bör specifika sellasekvenser användas. Snitten skall vara tunna, ha ett litet field-of-view (FOV) och Gadolinium (Gd) -kontrastmedelsförstärkta bilder bör inkluderas. Undersökningarna bör omfatta T1 sag ≤2 mm, T1 cor ≤2 mm, T2 cor ≤2 mm, T1 Gd cor ≤2 mm och T1 Gd sag ≤2 mm. För makroadenom kan snittjockleken ökas till 3 mm.

En 3D Spin-ekosekvens med rekonstruktioner i sagittellt och koronärt plan kan vara ett alternativ till 2D-sekvenser.

Rekommendation:

För patienter med mikroadenom (≤1 cm) där ACTH- eller GH-producerande tumör misstänks bör även dynamiska Gadolinium (Gd) kontrastmedelsförstärkta bilder inkluderas.

Mikroadenom är normalt isointensa med normal hypofysvävnad på T1-viktad sekvens. Vid dynamisk bildtagning under Gd-tillförsel laddar adenomet generellt senare än normal hypofysvävnad. Observera dock att även isointens laddning kan förekomma såväl som ”retained contrast” med hyperintensitet. På T2-viktade sekvenser är adenom ofta något hyperintensa.

Makroadenom har jämfört med mikroadenom oftare en heterogen presentation inte minst beroende på inslag av blödningar, cystor eller nekrosutveckling. Signalmönstret följer ofta det av mikroadenom dock nu i jämförelse till gråsubstans och inte till omgivande hypofysvävnad, som kan vara svår att avgränsa mot tumören.

Rekommendation:

Vid diagnosticerat adenom bör storleken anges (diametrar i de tre huvudplanen) samt den parasellära och suprasellära utbredningen.

Vid diagnosticerat adenom bör storleken anges (diametrar i de tre huvudplanen) samt den parasellära utbredningen, enligt modifierad Knosp [17] och den suprasellära utbredningen enligt SIPAP (Figur 6.1) [18].

Även förändringar omkring adenomet eller hypofysen bör noteras, såsom uppdrivning av hypofysen lateralt om adenomet vid mikroadenom, formförändringar och uttunning/destruktion av sellabotten och deviation av infundibulum till kontralaterala sidan, suprasellär utbredning,

chiasmapåverkan, indentation genom diafragma sellae. Dessutom bör påverkan på kärl och sinus cavernosus dokumenteras.

Observera att incidentalom är vanligt förekommande med upp till 30 % i obduktionsmaterial.

5.2.2.2 PET-DT eller PET-MR

Utredning med PET ingår inte i klinisk rutin. En normal hypofys laddar inte signifikant med FDG vid FDG-PET. Makroadenom är ofta hypermetabola vid FDG-PET eller kolin-PET. Specifika tracers som C-MET PET kan framöver vara av värde.

5.2.3 Ögonstatus och synundersökning

5.2.3.1 Bakgrund och orsaker

Synnervskorsningen (chiasma) ligger anatomiskt cirka en centimeter ovanför hypofysen. Små tumörer i hypofysen orsakar inte någon synpåverkan, medan stora tumörer kan ge upphov till synsymtom och då i första hand bitemporalt inskränkta synfält. Synnedsättningen beror på att tumören komprimerar synbanan, vanligtvis synnervskorsningen [19]. Ibland medför de anatomiska förhållandena eller tumörens växtsätt att synnerven eller tractus opticus påverkas istället för chiasma. Synnedsättningen vid chiasmakompression är bitemporal medan den vid synnervskompression är monoculär eller assymetrisk mellan ögonen och vid tractuspåverkan homonym.

Lateralt om hypofysen finns sinus cavernosus, där bla ögonrörelsenerverna (oculomotorius-, trochlearis- och abducensnerverna) passerar. En tumör som expanderar lateralt kan ge dubbelseende, anisocori, nedsatt känsel i och kring ögat samt hängande ögonlock.

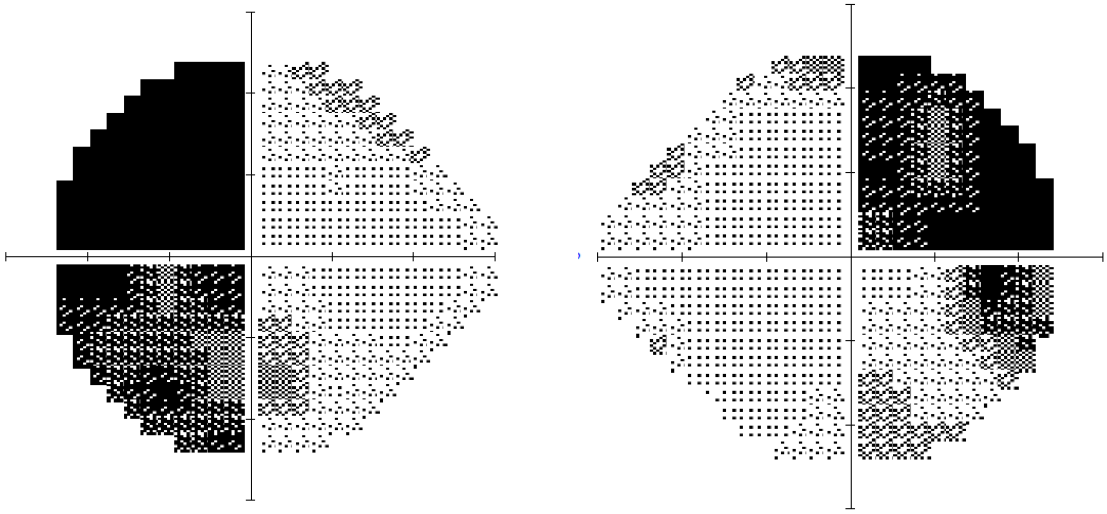
5.2.3.2 Symtom, tidiga och sena kliniska fynd

Synpåverkan som beror på en synbanekomprimerande tumör kan upptäckas för att någon besöker optiker, primärvårdsläkare eller ögonläkare för en synnedsättning. Synnedsättningen kan ibland beskrivas som en synfältsdefekt, men också som generell synförsämring på ett eller båda ögonen, försämrat djupseende eller dubbelseende. I tidigt skede kan synskärpan vara normal och synnerven ha normalt utseende. Avvikelser på synfältsundersökningen är vanligtvis det som leder till att ögonläkaren misstänker kompression av synbanan. Enligt en studie var det initiala symtomet på hypofystumör synrelaterat i så många som cirka 41 % av fallen [20].

Icke-hormonproducerande hypofysadenom upptäcks oftast inte förrän de blivit så stora att de ger synpåverkan. Cirka 70 % uppvisar synfältsdefekter vid diagnos, och av dessa föreligger synnervsatrofi hos cirka 40 % [19, 21]. Enligt det svenska hypofysregistret 2008-2018 hade 50 % av patienterna synfältsdefekter vid diagnos.

Vanligast är att synnervskorsningen drabbas [19]. Kompressionen av synnervskorsningen ger upphov till en temporal synfältsdefekt för båda ögonen (bitemporal synfältsdefekt). När chiasma komprimeras nedifrån påverkas framförallt de övre temporala delarna av synfälten.

Fig. 6:3.1 Bitemporal synfältsdefekt vid chiasmakompression av en hypofystumör.



Även synskärpan kan bli nedsatt om synbanekompressionen är uttalad och engagerar de centrala fibrerna i synnerverna. Synskärpan kan bli nedsatt mera på det ena än det andra ögat om kompressionen av synnerverna är assymetrisk. Då ses också en relativ afferent pupilldefekt.

Synnervsatrofi utvecklas när chiasma/synnerverna har komprimerats av en tumör under längre tid. Atrofin innebär att synen inte kan återhämta sig helt trots dekompression av nerverna [22].

Om ögonrörelsenerverna i sinus cavernosus också blir påverkade kan patienten se dubbelt, eventuellt kombinerat med anisocori och ptos.

5.2.3.3 Tidig upptäckt

Rekommendation:

När rutinmässig ögonundersökning inte förklarar en synnedsättning bör synfältsundersökning och papillbedömning utföras av en ögonläkare.

Patienter som har synnervsatrofi och/eller synfältsdefekter, som kan bero på synbanekompression, bör utan fördröjning undersökas med magnetkameraundersökning av hypofys och synbanor.

När en person uppsöker en optiker eller primärvårdsläkare för gradvis försämring av synen, där byte av glasögon inte leder till en symtomförbättring, bör en remiss utfärdas till ögonläkare. Om ögonläkaren upptäcker synnervsatrofi eller inte kan förklara synsymtomen med en vanlig ögonundersökning bör synbanefunktionen kartläggas med synfältsundersökning (perimetri). När en patient visar sig ha synnervsatrofi och/eller har synfältsdefekter som kan bero på synbanekompression bör ögonläkaren utan fördröjning beställa magnetkameraundersökning av synbanan. Om hypofystumör upptäcks bör remiss utfärdas till endokrinolog för bedömning.

Med tidig diagnostik och behandling kan utveckling av synnervsatrofi och kvarstående synnedsättning undvikas.

5.2.3.4 Diagnostik och utredning

Rekommendation

En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av ett makroadenom i hypofys.

Hos en patient med hypofystumör bör ögonläkare bedöma om en nedsatt syn och synfältspåverkan kan förklaras av hypofystumören, ange om fynden är säkerställda samt bedöma betydelsen av undersökningsfyndet (klinisk signifikans).

Vid en uppföljande synundersökning hos en patient med hypofystumör görs en avvägd bedömning om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).

Patienter med mikroadenom behöver inte synundersökas.

När en endokrinolog eller neurokirurg konstaterar att en tumör komprimerar eller misstänks kunna påverka synbanan bör remiss utfärdas till ögonläkare (allmänoftalmolog eller neurooftalmolog) för en fullständig ögonundersökning. Synundersökningens syfte är att kartlägga om en tumör nära synnerv och chiasma påverkar synen och innebär i första hand undersökning av synskärpa och synfält. Denna bör innefatta anamnes för tidigare synfel och ögonsjukdomar; undersökning av bästa korrigerade synskärpan och synfältsundersökning (perimetri); undersökning av hela ögat inklusive papill och näthinna (gärna med fotodokumentation och OCT av papill och macula) samt ögonrörlighet, pupillstatus och ev. förekomst av ptos.

Uppföljande undersökningar kan begränsas till att endast innefatta undersökning av visus och perimetri.

Förnyad fullständig ögonundersökning bör göras om ögonläkaren utifrån visus- och perimetriresultaten misstänker annan synpåverkande sjukdom eller när synen/synfältet försämras och man radiologiskt inte kan konstatera en kompression av chiasma/synnerv.

5.2.3.4.1 Visus

Bästa korrigerade synskärpa på avstånd bör ingå. Resultatet bör anges som bättre, sämre eller oförändrat i förhållande till ev. tidigare synskärpevärden.

5.2.3.4.2 Synfält

Rekommendation

Synfältsundersökning bör helst utföras med statisk datorperimetri med tröskelmätande program.

Vid uppföljning av en patient med synpåverkan bör byte mellan olika program eller typ av apparater undvikas.

Synfältsundersökning rekommenderas i första hand att utföras med s.k. statisk datorperimetri med tröskelmätande program, t.ex. Humphrey 24-2 eller 30-2 [23]. Man bör undvika att på samma patient byta mellan olika program eller typ av apparater. Olika ögonkliniker kan dock ha tillgång till olika apparatur. Om en synfältsundersökning ska följas upp på en annan klinik som har en annan typ av synfältsapparat bör ny perimetri göras i nära anslutning till överföringen mellan klinikerna för att kunna göra jämförelser mot ett baslinjeresultat.

Om statisk datorperimetri av någon anledning inte kan genomföras, kan man gå över till kinetisk perimetrin (t.ex. Goldman) om sådan finns tillgänglig på ögonkliniken.

Synfältsdefekten är oftast bitemporal, men inte alltid och därför behöver mönstret anges specifikt i bedömningen (bitemporalt/monoculärt/junction/homonymt) [19].

Synfältet bör bedömas avseende tillförlitlighet. Någon fastställd rekommenderad gräns för när ett synfält har för svag reliabilitet för att kunna användas finns inte och klinikerns bedömning blir avgörande. Som hjälp i bedömningen av en undersöknings tillförlitlighet kan sedvanliga reliabilitetssiffror användas samt reproducerbarhet mot och variabilitet mellan tidigare synfältsundersökningar. Synfältsundersökningar kan behöva upprepas en eller flera gånger för att reproducerbarheten ska kunna avgöras. Synfältsdefekterna betecknas som irrelevanta eller icke-tolkningsbara om de inte korrelerar med en tumörens storlek och lokalisation, om synfältsavvikelserna inte är reproducerbara och reliabilitetsparametrarna är mycket svaga. Synfältsdefekterna bör givetvis också relateras till eventuell förekomst av annan synpåverkande ögonsjukdom.

För att grovt beskriva djup och storlek av synfältsavvikelsen bör s.k. Mean deviation (MD) eller Visual field index (VFI) anges i utlåtandet (gäller datorperimetri).

Ögonläkaren bör i sitt utlåtande göra en tolkning av synfältsresultatet. En avvägd bedömning kan förslagsvis innehålla uppgift om synfältets tillförlitlighet och synfältsmönstrets relevans i förhållande till tumörens storlek och lokalisation. Ögonläkaren bör tolka om synfältsresultatet verkar vara bättre, sämre eller oförändrat i förhållande till tidigare undersökning(ar). Förändringen behöver vara större än vad man kan förvänta sig av metodens variabilitet. Om synfältet inte kan tolkas bör anledningen till det förklaras och åtgärd vidtas eller föreslås (tex upprepa perimetrin).

5.2.3.4.3 Synnervsatrofi

Rekommendation

Förekomst och grad av synnervsatrofi bör bedömas vid det första besöket på ögonmottagningen och därefter upprepas vid behov.

Vid avancerad chiasmaskada ses en horisontell bandformad atrofiering av nasala och temporala papillen. Även s.k. optical coherence tomography (OCT) kan vara av värde för att få ett mått på en synnervsskada. Man kan här ange t.ex. tjockleken av det peripapillära nervfiberlagret och/eller gangliecellslagret i macula. Graden av synnervsatrofi kan ha prognostisk betydelse. En redan utvecklad atrofi enligt OCT ger sämre prognos för synåterhämtning [22].

5.2.3.4.4 Ögonmotorik

Vid det första ögonläkarbesöket bör en eventuell ögonrörelsestörning, ptos eller anisocori dokumenteras. Undersökningen används som referens om symtom senare skulle uppträda.

5.2.3.4.5 Övrigt ögonstatus

En undersökning av ögats medier och ögonbotten bör dokumenteras vid det första besöket samt om patienten har eller misstänks utveckla en annan ögonsjukdom som påverkar bedömningen av synen och synfälten. Ögonläkaren bör tolka synresultatet så att det framgår om det är ögonsjukdomen eller den synnervs-/chiasmanära tumören som påverkar synresultatet.

5.2.3.5 Ögonundersökning och indikation för behandling

Rekommendation

En patient med kort anamnes på synnedsättning, uttalad synskärpe- och synfältspåverkan, särskilt i kombination med frånvaro av synnervsatrofi, bör bedömas snabbt inför dekomprimerande åtgärd.

Synresultaten efter dekompression av synbana, vilken kan vara kirurgisk eller medikamentell, varierar enligt studier. Enligt en metaanalys av resultat från endonasal kirurgisk dekompression på patienter med preoperativa synfältsdefekter konstaterades komplett återhämtning i 40 % (95 % CI = 35-46 %) av fallen, medan 81 % (95 % CI = 78-84 %) förbättrades och 2,3 % (95 % CI = 1,1-4.7 %) försämrades [24].

En kort anamnes (<6mån) av lindrigare grad av syn- och synfältspåverkan ger större chans till synåterhämtning efter åtgärd än om synförsämringen har skett under lång tid [25-28]. En snabb synförsämring, särskilt om synnedsättningen är uttalad (tex stora synfältsdefekter och nedsatt synskärpa) bör följaktligen leda till prioritering. Särskilt gäller detta om synnervsatrofi ännu inte har hunnit utvecklas [27]. Direktkontakt mellan ögonläkare och endokrinolog i angelägna fall förordas.

Vid hypofysapoplexi med allvarlig kvarstående synpåverkan rekommenderas kirurgisk avlastning av chiasma/synnerv tidigt (se kapitel Apoplexi) [29]. Dock har även senare dekompression än 7 dagar också setts leda till en >80 % återhämtning av synen enligt en nyligen gjord metaanalysb [30].

Vissa patienter med makroadenom kan ha svårt att genomföra ovan nämnda ögonundersökningar t.ex. pga. svår allmänsjukdom och hög ålder. Hypofysoperation kan för dessa patienter vara riskabel och signifikant synförsämring kan vara huvudindikation för intervention. Dessa patienter bör uppmanas att rapportera subjektiv synförsämring. Syn och ögonundersökningen får inriktas på det som går att undersöka och utifrån tillgänglig information avgöra om radiologisk utredning och avlastande kirurgi är motiverad.

Vid strålbehandling bör hänsyn tas till risken för chiasma/synnervsskada. Stråldosen bör hållas under 8-12 Gy för att undvika skada på synbanan [15]. Fraktionerad stereotaktisk strålkirurgi rekommenderas framför singeldos om denna riskerar att påverka synbanan (se kapitel strålbehandling) [31]. Neurologiska skador av stereotaktisk strålkirurgi ligger på <5 % och synnervspåverkan är vanligastm [32]. En patient som har behandlats med strålning och som upplever snabb synförsämring bör bedömas av ögonläkare och genomgå MR undersökning under frågeställning tumörkompression respektive ödem/skada av strålning.

5.2.3.6 Uppföljning

Vg. Se kapitel X, Y, Z, …

5.2.3.7 Rehabilitering

Ögonläkaren bör remittera patient med grav och handikappande synnedsättning till syncentralen. Patient med ögonrörelsepåverkan och binoculärt dubbelseende bör erbjudas kontakt med ortoptist.

5.2.3.8 Barn – särskilda aspekter

5.2.3.8.1 Bakgrund och orsaker

Den vanligaste tumörtypen som engagerar hypofysen hos barn är kraniofaryngiom och utgör 5 % av alla intrakraniella tumörer samt 55-90 % av alla sellära och parasellära tumörer (Harrington & Casella 2012). En annan relativt vanlig hypofysnära tumör är synbanegliom som debuterar vid 3-5 års ålder och i ungefär hälften av fallen är associerade till neurofibromatos typ 1 (McCrea 2016). Även germinom samt Langerhans cellhistiocytos ingår i differentialdiagnostik av pediatriska hypofystumörer.

Hypofysadenom är ovanliga i barndomen och utgör mindre än 3 % av pediatriska hjärntumörer och 3–8 % av alla hypofystumörer [33]. Majoriteten är hormonbildande med prolaktinom (53 %), corticotropin producerande adenom (35 %) och tillväxthormon producerande (9 %) som de vanligaste formerna. Debutsymtom kan uppträda vid alla åldrar, men oftast vid puberteten och det är en dominans för flickor.

Kraniofaryngeom har en dubbel peak incidens; dels en i barndomen vid 5-14 års ålder, som utgör 30-50 % av fallen, och dels en i vuxen ålder vid 50-74 års ålder (Müller 2010). Kraniofaryngeom kan ge reversibla och irreversibla skador på synfunktionen genom kompression av synbanor. Kompressionen hindrar axonalt flöde vilket leder till demyelinisering och ischemi. Denna process är initialt reversibel men med tiden uppstår irreversibla skador med axondöd och tillbakabildning av neuron som följd.

5.2.3.8.2 Symtom, tidiga och sena kliniska fynd

Vid kraniofaryngeom hos barn är synpåverkan ett av de vanligaste debutsymtomen (62-84 %), antingen orsakad av synnervspåverkan eller pga. kompression av tredje ventrikeln med påföljande hydrocefalus, papillödem och därav synpåverkan (Müller 2010, Ersahin 2015, McCrea 2016, Cohen 2013). En viktig orsak till den ibland uttalade förseningen mellan symtomdebut och diagnos anses vara barns svårigheter att identifiera och kommunicera progressiv synnedsättning. Den blandade symtombilden är dock snarast typisk och bör leda till Kraniofaryngiom som differentialdiagnos (McCrea 2016).

Synpåverkan är blandad med ensidig eller dubbelsidig synnedsättning, nystagmus, afferent pupillpåverkan, synfältsinskränkningar, skelning, papillatrofi och/eller papillödem. En noggrann undersökning av barnoftalmolog är mycket viktigt. Synskärpa, synfält (om möjligt med perimetri), fotodokumentation och OCT är viktiga undersökningar för att säkerställa kliniska fynd och följa förloppet vid osäkerhet. Papillödem är en positiv prognostisk markör för förbättrad långtidsutveckling av synpåverkan, eftersom det indikerar reversibla skador medan däremot synnervsatrofi är en negativ markör, som indikerar irreversibla skador (Forslund Jacobsen 2018).

Recidiv av tumör och tumörcystor är vanliga och synbanorna kan fortsatt påverkas (McCrea 2016).

5.2.3.8.3 Primär prevention

Låg ålder, d.v.s. < 6år, vid symtomdebut har visat sig innebära en sämre prognos för synen, sannolikt beroende på försenad diagnos (Drimtzias 2014, Abrams 1998). Eftersom symtomatologin är blandad kan föräldrar söka olika instanser i sjukvården, beroende på dominerande symtom. Det är då viktigt att arbeta tvärprofessionellt och konsultera barnläkare, ögonläkare, endokrinolog samt radiolog för tidig diagnos. Tidig intervention har visat att synsystemet delvis kan återhämta sig, så tidsfaktorn kan vara avgörande för prognosen.

5.2.3.8.4 Diagnostik och utredning

Rekommendation

- Barn med oklar huvudvärk bör genomgå en fullständig syn och ögonundersökning.
- Eftersom synfältsundersökning hos barn kan vara svårtolkad bör ögonbottenfoto och OCT göras så tidigt som möjligt.
- Barn med känt kraniofaryngeom bör följas regelbundet på ögonklinik med 3-6 månaders intervall, samt dessutom vid behov. Barnets ålder avgör intervallen, med tätare kontroller för de yngre barnen.

I diagnostik och utredning ingår mätningar av synfunktion, bedömning av eventuell skelning samt om möjligt fotodokumentation av ögonbottenfynd och kvantifiering av nervfiberlagret i näthinnan med optical coherence tomography (OCT). Vid osäkerhet eller svårigheter för barnet att medverka adekvat bör undersökningar göras om. Barn behöver inte sällan vänja sig vid undersökningssituationen för att ge förutsättningar för en rättvisande klinisk bedömning.

5.2.3.8.5 Visus

Synskärpan mäts med åldersadekvat metod. Hos barn under 2,5 år kan symbolsynskärpa vara svår att genomföra. Förutom att testa fixation kan randmönstersynskärpa mätas med preferential looking-metod. Dessa metoder har en stor normalvariation som innebär en viss osäkerhet vid tolkning av resultaten. Från 2,5 år kan enkla symbolsyntavlor användas, såsom Lea Hyvärinen tavla (Hyvärinen 1980), HVOT tavla (Hedin 1980) och så småningom KM tavla (Moutakis 2004). Monokulär synskärpetestning eftersträvas alltid. Ofta måste man dock hos små barn börja med binokulär testning.

5.2.3.8.6 Synfält

Synfältsundersökning med Humphrey Field Analyzer (HFA) går att genomföra med barn från c:a 6-7 års ålder och kräver då en viss träning (Patel 2015). Samma program gäller som för vuxna. Hos yngre barn kan man med fördel använda Goldman perimeter, för att testa yttergränser (Patel 2015). Om detta inte kan utföras görs bedömning utifrån grovt konfrontationssynfält. Hos de allra minsta används boll på pinne, som endast ger information om komplett bortfall och kan inte kvantifieras (Sheridan 1973).

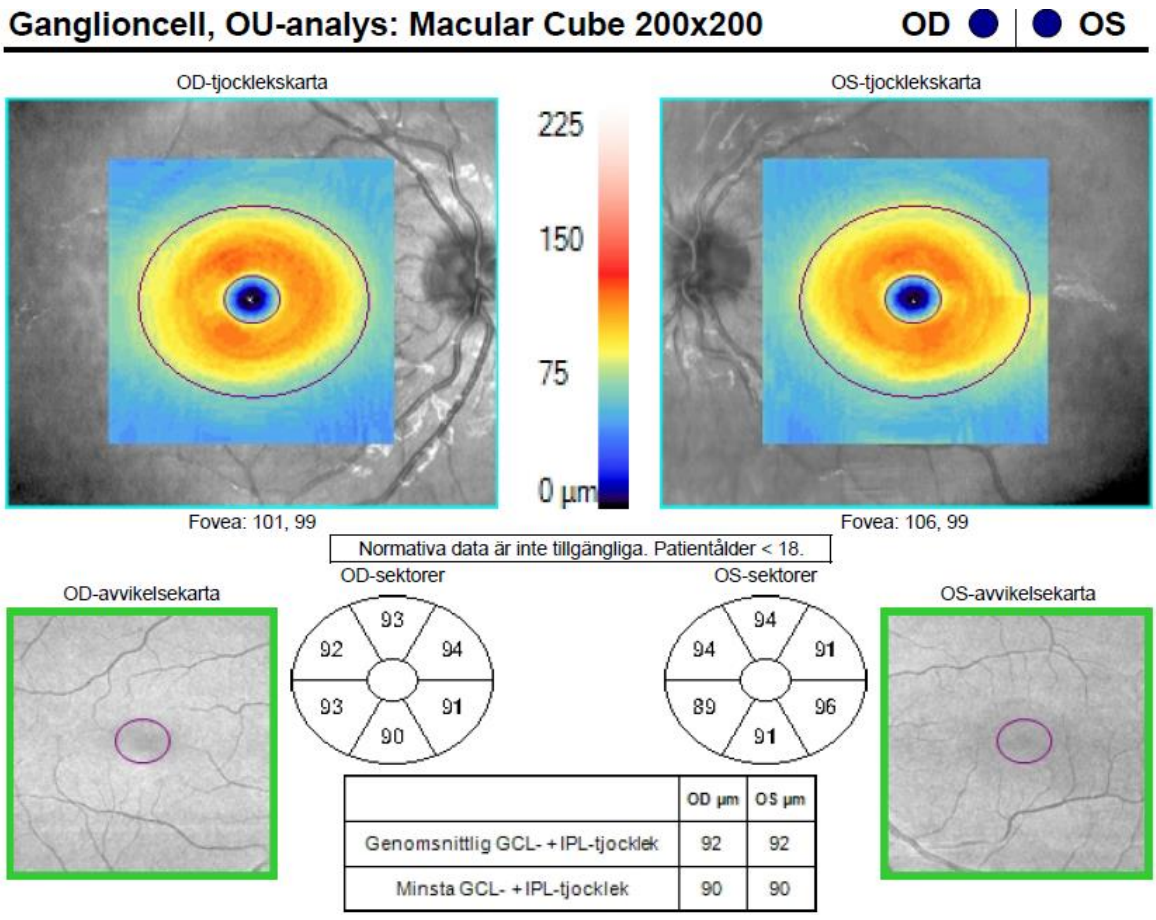
5.2.3.8.7 Ögonbottenfoto

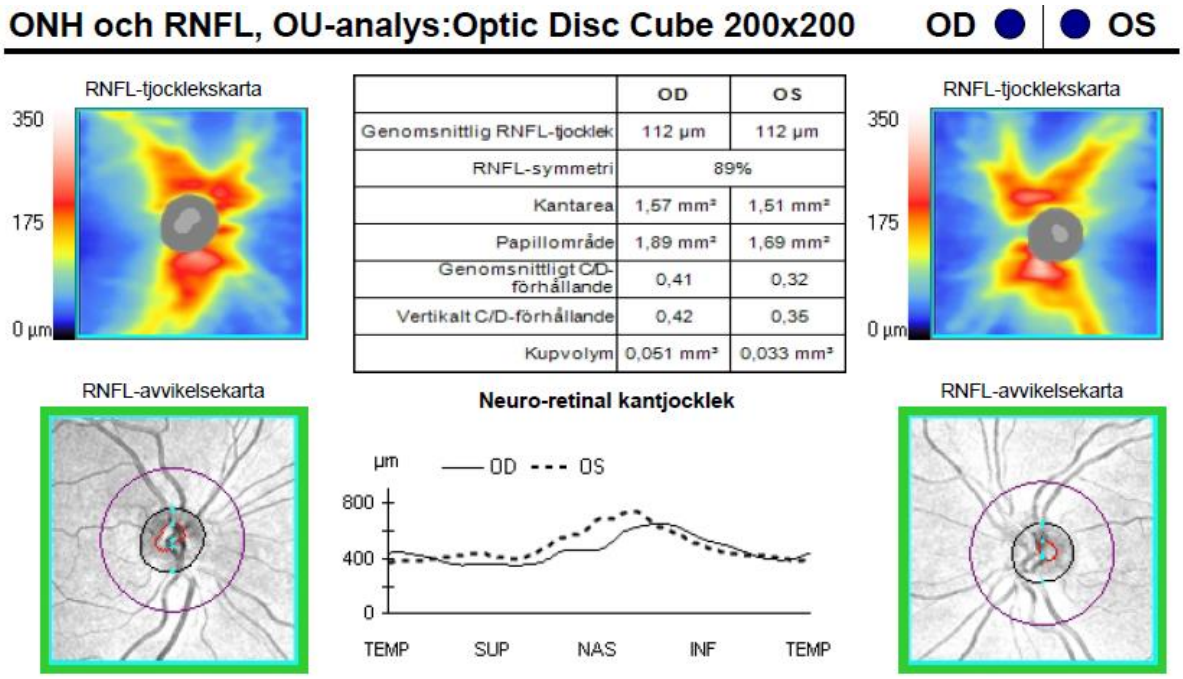
Ögonbottenfoto bör alltid göras, som led i undersökning. Detta är särskilt viktigt på barn, som kan vara svåra att få en adekvat oftalmoskopisk undersökning av. Ögonbottenfoto medger även en objektiv jämförelse för uppföljning. Ytterligare fördel är att ögonbottenfoto kan tas utan dilaterande ögondroppar. Det finns numera handhållna ögonbottenkameror, som ger rimliga bilder av centrala fundus.

5.2.3.8.8 Optical coherence tomography

Optical coherence tomography (OCT) är en bildteknologi som bygger på interferens av ljusvågor och som ger tvärsnittsbilder med hög upplösning genom de olika cellagren i näthinnan. Mätning av retinala gangliecellslagret och peripapillära nervfiberlagret kan användas för att följa progressiva degenerativa sjukdomar som kan drabba främre och bakre synbanorna. Referensvärden för barn saknas i apparaterna ännu, men för barn från 5-6 års ålder kan metoden komplettera uppföljning av synfunktionen, i synnerhet när tolkningen av resultaten är osäker. OCT har också visat sig kunna predicera prognos för synskada (Lithgow 2019).

Figur 6:3.2. Bildtext?





	OD	OS
Genomsnittlig RNFL-tjocklek	112 µm	112 µm
RNFL-symmetri	89%	
Kantarea	1,57 mm²	1,51 mm²
Papillområde	1,89 mm²	1,69 mm²
Genomsnittligt C/D-förhållande	0,41	0,32
Vertikalt C/D-förhållande	0,42	0,35
Kupvolym	0,051 mm³	0,033 mm³

Figur Xxx visar normala tjockleken av det retinala gangliecellslagret i gula fläcken på vartdera ögat hos en frisk individ. Vid skada på synbanor, t ex vid en komprimerande hypofystumör, kan gangliecellsdöd utvecklas över tid och det retinala nervfiberlagret förtunnas.

ONH= optic nerve head, RNFL=retinal nerve fiber layer

Fig. 7:3.2 OCT av macula visar binasala defekter i gangliecellslagret i macula vid chiasmakomprimerande tumör (jämför korresponderande bitemporala synfältsdefekterna Fig. 7:3.1)

5.2.3.8.9 Ögonmotorik

Undersökning av ögonmotorik, d.v.s. eventuella pareser eller dubbelseende ska alltid göras. Binokulära funktioner, såsom stereoseende och tecken på skelning ska undersökas och följas.

5.2.3.8.10 Behandling

Tidig behandling har visat förbättrad prognos för synutveckling, i synnerhet vid papillödem. Tumörcystor kan ge snabb synförsämring, som dock kan vara helt reversibel vid snabb behandling.

5.2.3.8.11 Behandlingsutvärdering & uppföljning

Kontroller bör individualiseras, men generellt rekommenderas täta kontroller initialt, c:a var 3:e månad, med utglesning vartefter. Det är viktigt att beakta att tumörrecidiv samt cystbildning kan komma sent i förloppet. Föräldrar ska göras medvetna om detta så att de söker vid tecken på synpåverkan. Uppföljningen sker under många år. Det är viktigt med tvärprofessionella team för planering av kontrollintervall.

5.2.3.8.12 Rehabilitering

Synnedsättning och synfältsdefekter medför svårigheter att läsa och att orientera sig. Remiss sänds av ögonläkare till syncentralen för hjälpmedel och utbildning av skola och föräldrar. Med hjälp av scanning träning som kompensation för synfältsbortfall kan läshastigheten förbättras. Ögonläkaren måste även värdera möjligheter till att ta körkort och ge information samt utfärda intyg. I de fall barnen har komplicerade funktionsnedsättningar, även kognitiva samt endokrina rubbningar bör rehabiliteringen planeras med hjälp av tvärprofessionella team.

Referenser

Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, Powell M, Sinha S, Wass J; Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. Endocr Connect. 2016 Sep;5(5):G12-G15 doi:10.1530/EC-16-0057

Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. Neurosurgery. 1985 Sep;17(3):446-52. DOI:10.1227/00006123-198509000-00008

Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, Matheos K, Stylli S, Nichols A, Frampton C, Daniell M, Savino PJ, Kaye AH. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. J Clin Neurosci. 2015 Jul;22(7):1098-104. doi: 10.1016/j.jocn.2015.02.001

Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. J Neurooncol. 2014 May;117(3):445-57. DOI:

10.1007/s11060-013-1262-8

Ericsson C, Lindblom B. Risk of prolactinoma growth during pregnancy. Visual field tests required in macroadenoma, smallrisk in microadenomas. Lakartidningen. 2012 Jun 19-26;109(25):1226-8. PMID:

22838112

Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):905-12. doi: 10.1210/jc.2010-1054.

Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Apr;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.

Gnanalingham K.K., Bhattacharjee S., Pennington R., et al: The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: pp. 415-419 DOI:10.1136/jnnp.2004.035576

Kim JH, Dho YS, Kim YH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, Shin CS. Developing an optimal follow-up strategy based on the natural history of nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg. 2018 Sep 1:1-7. doi: 10.3171/2018.4.JNS172148.

Lee J, Kim SW, Kim DW, Shin JY, Choi M, Oh MC, Kim SM, Kim EH, Kim SH, Byeon SH. Predictive model for recovery of visual field after surgery of pituitary adenoma. J Neurooncol. 2016 Oct;130(1):155-164. Epub 2016 Jul 30. DOI:10.1007/s11060-016-2227-5

Luomaranta T1, Raappana A2, Saarela V3, Liinamaa MJ4.Factors Affecting the Visual Outcome of Pituitary Adenoma Patients Treated with Endoscopic Transsphenoidal Surgery. World Neurosurg. 2017 Sep;105:422-431. doi: 10.1016/j.wneu.2017.05.144.

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.

Min Sun,1,2 Zhi-Qiang Zhang,3 Chi-Yuan Ma,4 Sui-Hua Chen,5 and Xin-Jian Chen1. Predictive factors of visual function recovery after pituitary adenoma resection: a literature review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2017; 10(11): 1742–1750. Published online 2017 Nov 18. doi: 10.18240/ijo.2017.11.17.

Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. Rep Pract Oncol Radiother. 2016 Jul-Aug;21(4):370-8. doi: 10.1016/j.rpor.2014.09.004.

Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015 May;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848.

Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA. 2017 Feb 7;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.

Muskens IS1,2, Zamanipoor Najafabadi AH3, Briceno V4, Lamba N1, Senders JT1,2, van Furth WR3, Verstegen MJT3, Smith TRS2, Mekary RA2,4, Eenhorst CAE5, Broekman MLD6,7,8. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. 2017 Oct;20(5):539-552. doi: 10.1007/s11102-017-0815-9.

Müslüman AM, Cansever T, Yılmaz A, Kanat A, Oba E, Çavuşoğlu H, Sirinoğlu D, Aydın Y. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. World Neurosurg. 2011 Jul-Aug;76(1-2):141-8 DOI:10.1016/j.wneu.2011.02.009

Ogra S., Nichols A.D., Stylli S., et al: Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. J Clin Neurosci 2014; 21: pp. 735-740 DOI:10.1016/j.jocn.2014.01.005

Manish K. Aghi, MD, PhD Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on atment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas Neurosurgery, Volume 79, Issue 4, October 2016, E530–E532. doi: 10.1227/NEU.0000000000001388.Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. 2018 Jan;178(1):G1-G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.

Sahyouni R1, Goshtasbi K1, Choi E1, Mahboubi H2, Le R1, Khahera AS1, Hanna GK3, Hatefi D3, Hsu FP3, Bhandarkar ND2, Kuan EC2, Cadena G4. Vision Outcomes in Early versus Late Surgical Intervention of Pituitary Apoplexy: Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019 Jul;127:52-57. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.133.

Schiefer U, Isbert M, Mikolaschek E, Mildenberger I, Krapp E, Schiller J, Thanos S, Hart W.Distribution of scotoma pattern related to chiasmal lesions with special reference to

anterior junction syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004 Jun;242(6):468-77. DOI:10.1007/s00417-004-0863-5

Schmalisch K, Milian M, Schimitzek T, Lagrèze WA, Honegger J. Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas - implications for neurosurgical management. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):728-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04457.x.

5.2.4 Diagnosbesked

Rekommendation

Patienter bör få saklig individuellt anpassad information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet, som ges av läkare, bör närstående närvara. Om möjligt bör diagnosbeskedet ges av patientansvarig läkare och att kontaktsjuksköterska närvarar.

Vid behöv bör patienterna också få ett eller flera uppföljande samtal och/eller skriftlig information som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [34, 35].

Den absoluta majoriteten av alla hypofystumörer är benigna. Primär malignitet i hypofysen är ytterst sällsynt. Nedan beskrivs vissa hållpunkter som bör beaktas när beskedet rör konstaterad eller misstänkt malign diagnos.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Säkerställ på att patienten får såväl skriftlig som muntlig information. Det finns patientinformation om hypofystumörer och hypofyssvikt för utskrift på Endokrinologföreningen hemsida.
  https://endokrinologforeningen.se/patientinfo/
- Ge patienten kontaktuppgifter till aktuell vårdenhet samt kontaktsjuksköterska.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om patientföreningar
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.

- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper patienter med allvarliga sjukdomar en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal, komplettera informationen från diagnosbeskedet och be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

5.3 Behandling

5.3.1 Val av behandling

Rekommendation

Vid val av behandling av en hypofystumör bör hänsyn tas till symtom, tumörstorlek, tumörtyp, radiologisk tillväxt, endokrin funktion, patientens ålder, eventuella övriga sjukdomar samt patientens önskan.

Flera olika behandlingsalternativ finns för patienter med hypofystumörer. För flesta patienter med icke-hormonproducerande tumörer samt akromegali, Cushings sjukdom och TSH-producerande hypofysadenom är kirurgi förstahands behandlingsalternativ. Läkemedelsbehandling är förstahandsalternativ för majoriteten av patienter med prolaktinom. Det finns dock undantag från detta som diskuteras nedan samt i kapitel X (NFPA) XX (prolaktinom), XXX (akromegali), Y (Cushings sjukdom) och YY (TSH-producerande hypofysadenom).

5.3.2 Kirurgi

5.3.2.1 Indikationer för kirurgisk behandling

Rekommendation:

Alla patienter med hormonproducerande hypofysadenom, med undantag av prolaktinom, bör erbjudas kirurgisk resektion som förstahandsbeandling. (GRADE 2) (Vårdnivå C)

Patienter med symptomgivande hypersekretion av ACTH (Cushings sjukdom), GH (gigantism eller akromegali) eller TSH bör erbjudas kirurgisk resektion [36-38]. Operation av patienter med prolaktinom bör övervägas vid intolerens eller resistens mot dopaminagonister.

Rekommendation:

Alla patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom som givit patienten symtom bör erbjudas kirurgisk resektion (GRADE 2) (Vårdnivå C).

Patienter med symptomgivande påverkan på synbanor (synfältspåverkan och/eller visuspåverkan) eller annan neurologisk påverkan orsakade av hypofysadenom bör erbjudas kirurgisk resektion.

Rekommendation:

Patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom utan synsymptom eller andra neurologiska symptom kan erbjudas operation vid en samlad bedömning avseende adenomets storlek, radiologisk tillväxt, patientens ålder, patientens önskan och endokrin funktion.

Återhämtning av funktion i hypofys förekommer hos cirka 30 % av opererade patienter [39]. Samtidigt innebär operationen i sig en risk på 2-15 % att ny hypofyssvikt uppkommer [40, 41]. Hormonbrist utgör därför oftast inte en operationsindikation men individanpassad bedömning rekommenderas.

Huvudvärk förekommer hos patienter med hypofysadenom men det är oftast svårt att förutsäga om patienten blir hjälpt av kirurgi avseende huvudvärken [42].

Vid beslut om konservativ behandling bör patienten följas upp och diskuteras vid multidisciplinär konferens.

5.3.2.2 Val av kirurgisk approach och teknik

Rekommendation:

Kirurgisk resektion av hypofysadenom bör ske transsfenoidalt när så är möjligt. Transkraniell operation är endast aktuell då tumören har sin huvudsakliga utbredning lateralt om karotiderna eller ovan synnerver och synnervskors.

Transsfenoidal kirurgi är förstahandsval vid operativ behandling av hypofysadenom och används idag i > 95 % av hypofysadenomen [43]. Vid stora och exofytiskt växande adenom, ej åtkomligt med transsfenoidal operation, rekommenderas transkraniell operation.

Rekommendation:

I de fall man beslutat om transsfenoidal resektion av hypofysadenom, kan endoskopisk eller mikroskopisk teknik användas.

Transsfenoidal operation kan utföras med mikroskopisk eller endoskopisk teknik. Det finns inget underlag för att rekommendera någon av teknikerna före den andra och valet baseras på lokala traditioner och kirurgens erfarenhet [44, 45].

5.3.2.3 Perioperativt omhändertagande

Rekommendation:

Patienter med Cushings sjukdom som ska opereras för hypofysadenom bör erhålla trombosprofylax (GRADE 2).

Patienter med Cushings sjukdom har ökad risk för att få djup ventrombos och lungemboli i samband med kirurgi. Den ökade risken gör att dessa patienter bör erhålla trombosprofylax [46]. Se även kapitel X (Cushings sjukdom).

Övriga patientkategorier med hypofysadenom uppvisar inte ökad risk för trombos. Trombosprofylax för dessa patienter får individanpassas bland annat beroende på hur snabbt de kan mobiliseras efter operation och om eventuella riskfaktorer föreligger.

När det gäller antibiotikaprofylax vid transsphenoidal kirurgi är det nationell konsensus att ge cefuroxim. Detta rekommenderas också i Svenska Infektionsläkarföreningens vårdprogram (2010) men är baserad på retrospektiva mindre serier samt fallrapporter. Randomiserade studier saknas (pubmed/31108250).

För utredning och behandling av perioperativ hypofyssvikt, SIADH och diabetes insipidus samt perioperativ kortisonbehandlingvg. se kapitel X (Hypofyssvikt)

5.3.2.4 Postoperativt omhändertagande

Rekommendation:

För att minska risken för likvorläckage bör patienten instrueras att undvika valsalva-manöver och tunga lyft fyra veckor efter operation (GRADE 1).

Patienter som opererats transsfenoidalt bör undvika utföra manövrer som ger ökat intrakraniellt tryck efter operationen då detta kan öka risken för likvorläckage. Patienterna ska undvika exempelvis valsalva-manöver och tunga lyft. Vidare ska de instrueras att nysa med öppen mun och inte kväva eventuell nysning [47]. Vidare kan patienterna också ordineras att undvika att snyta sig 4-6 veckor postoperativt.

Efter transsfenoidal operation kan patienter också ordineras att skölja näsan med koksaltlösning för återfuktningen efter att slemhinnan manipulerats under operationen. Sköljningen kan också bidra till att sårskorpor sköljs bort.

Sjukskrivning och dess längd efter operation bör individanpassas, bland annat baserat på använd operationsteknik, eventuella komplikationer och typ av arbete. Vid komplikationsfri operation med transsfenoidal teknik blir ofta sjukskrivningslängden 2-6 veckor.

Rekommendation:

Återinsättning av blodförtunnande medicin efter operation bör individanpassas bland annat baserat på operationsteknik, eventuell komplikation, indikationer för den blodförtunnande behandlingen och typ av preparat.

I många fall handlar det om att återinsättning görs efter 1-2 veckor postoperativt.

5.3.2.5 Komplikationer efter kirurgi

Komplikationer efter transsfenoidal kirurgi av hypofysadenom kan förekomma men är inte vanligt. Läckage av cerebrospinalvätska, meningit, kärlskada, behandlingskrävande näsblödning, bestående diabetes insipidus eller försämrad synfunktion ses hos mindre än 5 % av patienterna [39]. Vid misstanke om att patient fått komplikation efter genomgången kirurgi ska kontakt tas med den neurokirurgiska klinik där operationen utförts.

Rekommendation:

Vid misstanke om likvorläckage via näsa/svalg efter transsfenoidalt ingrepp bör utredning initieras och kontakt tas snarast med den neurokirurgiska klinik där operationen utförts.

Utredning för att säkerställa om det rör sig om likvorläckage innefattar analys av vätskan avseende förekomst av beta-trace-protein eller beta-2-transferrin [48, 49]. Med denna analys kan man avgöra om det rör sig om likvor eller nässekret. Glukosstickor, som Glucostix, har låg sensitivitet och specificitet för att detektera cerebrospinalvätska och rekommenderas inte [50]. Vidare ska CT-hjärna utföras som led i utredning av misstänkt likvorläckage.

5.3.3 Strålbehandling

5.3.3.1 Strålbehandling av hypofystumörer

5.3.3.1.1 Indikation för strålbehandling

Rekommendation

Strålbehandling bör övervägas hos patienter med symptomgivande hypofystumör som på grund av samsjuklighet inte bedöms vara operabla eller inte önskar operation.

Strålbehandling bör övervägas hos patienter med hypofystumörrest som ökar i storlek efter operation och där lokalisationen försvårar ytterligare kirurgi, speciellt om ökad växt hotar syn eller andra kranialnervers funktion.

Strålbehandling bör övervägas hos patienter med hormonproducerande hypofystumör där hypofysoperation och/eller medicinsk behandling har inte lett till biokemisk kontroll.

Strålbehandling kan bli aktuell hos patienter med invasiv tumör med snabb tillväxt efter operation och/eller när PAD indikerar hög proliferation med högt Ki-67, mitostal och/eller extensiv p53 färgning.

> Behov för strålbehandling av hypofysadenom hos barn är mycket ovanligt och ska alltid diskuteras i ett multidisciplinärt forum med närvaro av strålonkologer med speciell utbildning i barnradioterapi.

Strålbehandling används idag primärt som en tilläggsbehandling till medicinsk behandling alternativt kirurgi. Indikationerna kan vara subtotal kirurgi, vid progress, och där lokalisationen försvårar ytterligare kirurgi (ex. invasion av skallbas, para-eller suprasellär växt med risk för permanenta nerv- eller kärlskador. Strålbehandling kan också vara ett bra alternativ hos patienter som på grund av samsjuklighet inte bedöms vara operabla eller inte önskar operation. Vid stora tumörer som redan på förhand anses omöjliga att radikaloperera kan man också på MDK diskutera möjligheten för debulking med primär avlastning av synnerver/synkorsning. Detta för att minska risken för synpåverkan vid ytterligare växt, underlätta strålbehandlingen och avlasta temporär svullnad under strålbehandlingen. Effekten av strålterapi är oftast långsam (kan jämföras med den långsamma adenomväxten) och månaderna efter avslutad behandling kan man också eventuell se svullnad av det bestrålade område som en temporär strålreaktion.

Indikationen för strålbehandling och val av strålbehandlingsmodalitet diskuteras lämpligtvis på MDK inklusive de sjukvårdsregionala MDK med strålkunnig onkolog närvarande.

5.3.3.1.2 Önskad effekt av strålbehandling

- Reduktion av tumörstorlek och/eller växthämning med syfte at minska/förhindra tryck på närliggande strukturer, framförallt synnerver
- Reduktion/upphävande av hormonsekretion

5.3.3.1.3 Resultat från strålbehandling.

Resultaten från publicerade studier är svårtolkade. Där saknas randomiserade studier som jämför de olika strålteknikerna och många studier baseras på många års uppföljning där den då använda tekniken idag är helt obsolet [51]. Utöver detta används olika end-points i studierna. Vidare varierar val av strålteknik, stråldoser, timing av strålbehandlingen i sjukdomsförloppet, samt tumörstorlek i hög grad. Eventuell förekomst av sen-toxicitet från behandlingarna blir därför också svåra att jämföra.

5.3.3.1.4 Tidpunkt för strålbehandling

Där finns inga klara riktningslinjer idag för vad som är den optimala tidpunkten för strålbehandling. Retrospektiva studier har inte visat någon skillnad på tumörkontroll eller toxicitet för patienter som antingen får strålbehandling direkt postoperativt eller vid recidiv eller progress [52, 53]. Indikationen för tidig strålbehandling istället för konservativ handläggning med primär observation är snabb tillväxt av invasiv tumörrest samt högt mitostal och Ki67 och/eller extensiv p53 färgning. SVg. Se även kapitlet aggressiva hypofystumörer, hypofyscarcinom.

Om patienten i förvägen är helt hypofysinsufficient kan detta också bidra till beslut om strålbehandling då man inte behöver bekymra sig om denna vanliga biverkning till strålbehandling.

5.3.3.1.5 Stråltekniker

Rekommendation:

Val av strålteknik bör styras utifrån hypofystumörens storlek, avstånd till synnerver, övriga kranialnerver och hjärnstam, samt tillgänglighet.

Idag finns flera avancerade stråltekniker som kan väljas mellan för behandling av hypofystumörer [54]. Dagens strålbehandlingstekniker har högre konformitet som tillåter koncentration av stråldos till tumören medan kringliggande vävnader sparas i högre grad än tidigare tekniker. Vidare, bygger dagens behandlingar på betydligt bättre radiologiska underlag (högupplösta MR/CT bilder, vilket ytterligare förbättrar precisionen. Vid en stereotaktisk teknik kan man ge hög dos i engångsbehandling vilket naturligtvis är lättare för patienten och några studier indikerar en något snabbare insättande antihormonell effekt vilket kan vara önskvärt hos vissa patienter. Vid större tumörer och närhet till känsliga strukturer ges typiskt många behandlingar med mindre doser per gång över flera veckor, typiskt 5–6 veckor.

Där finns inga randomiserade studier där man jämför modaliteterna, förmodligen mest på bakgrund av att man väljer olika tekniker beroende på tillgång till maskin, patient och tumör.

Förslag på val av strålteknik [51]:

- *Liten tumör (<3cm) och utan involvering av synbanor, hjärnstam, andra kranialnerver (säkerhetsavstånd 1 mm vid icke-hormonproducerande, 2-3 mm vid hormonproducerande):* Singel fraktion med stereotaktisk teknik (gammakniv, cyberknife, linacc-baserad).
- *Liten tumör (<3cm) och närhet till synbanor, hjärnstam, andra kranialnerver:* Hypofraktionerad (3–5 fraktioner) stereotaktisk teknik (gammakniv, cyberknife, linacc-baserad) (alternativt konventionell fraktionering).
- *Större tumörer (>3 cm):* Konventionell fraktionering (25–30 behandlingar) med modern fotonteknik alternativt protonterapi. Protonterapi kan hos vissa patienter ge fördelar när det gäller doser till riskorgan och hjärnvävnad.
- Protonstrålbehandling bör övervägas vid de större tumörerna för att minska dos till frisk hjärna inklusive hippocampus bilateralt. Speciellt gäller detta barn, yngre patienter och patienter med mutationer som ökar risk för sekundära cancrar. Speciellt bör man också se till att minimera dos till hypothalamus hos barn.

Det är viktigt att poängtera att val av strålmodalitet ska baseras på den individuella patientens tumör och sjukdomshistoria.

5.3.3.1.6 Stråldoser

Rekommendation:

Val av stråldoser bör styras utifrån hypofystumörens storlek, eventuell hormonproduktion samt avstånd till synnerver, övriga kranialnerver och hjärnstam.

Konventionell fraktionering:

Vid icke-hormonproducerande tumörer och med konventionell fraktionering rekommenderas 1,8 Gy till 45–50.4 Gy (den högre dosnivå vid större tumörer).

Vid hormonproducerande tumörer rekommenderas 1,8 Gy till 54 Gy. Eventuell dosreduktion bör övervägas vid påverkan av synen innan uppstart av strålbehandling.

Hur stor marginal man vill lägga till adenomet (GTV (Gross Tumour Volume=tumör) till CTV (Clinical Target Volume=GTV+subklinisk sjukdom) är beroende av hur väldefinierat adenomet är och eventuell invasion av sinus cavernosus bilateralt. Vanligtvis används 2–5 mm vid konventionell fraktionering. Sinus cavernosus bilateralt inkluderas vid invasion. CTV korrigeras för anatomiska barriärer.

Vid atypi kan man överväga att öka slutdosen till 54–60 Gy, dock saknas evidens för optimal dosnivå pga. låg incidens. Marginal till CTV (5)-10 mm som korrigeras för anatomiska barriärer.

Stereotaktisk fraktionering (singel fraktion):

Vid singel fraktionsbehandling bör man använda en minimumdos på 13–16 Gy för icke-hormonproducerande tumörer.

Vid de hormonproducerande rekommenderas doser på minst 20 Gy (20–28 Gy) till tumörens periferi för bästa radiologiska och biokemiska responsen.

Stereotaktisk fraktionering (flera fraktioner):

För icke-hormonproducerande tumörer 21 Gy I 3 fraktioner eller 25 Gy i 5 fraktioner.

I övrigt se översikten av Minniti et al 2018 [55] och Loeffler J Clin Endocrinol Metab 2011 https://doi.org/10.1210/jc.2011-0251.

5.3.3.1.7 Resultat av strålbehandling för olika tumörtyper

Vg se kapitel X, Z, Y, …

5.3.3.1.8 Uppehåll av antihormonell behandling under strålbehandlingen

Rekommendation:

Om patient med hormonproducerande hypofysadenom kan klara sig utan antihormonell behandling bör uppehåll göras med denna under 1–2 månader före tills 1 månad efter avslutad strålbehandling GRADE (+).

Några studier pekar på att man har högre chans för hormonell remission om patienten pauserar sin antihormonella behandling en viss tid före, under och kort efter avslutad behandling [56-60]. En studie pekar till och med på att det kan vara högre risk för hypofysinsufficiens om patienten är i antihormonell behandling under strålbehandlingen [60].

5.3.3.1.9 Biverkningar vid strålbehandling

Vanligaste biverkningarna på kort sikt (under och månaderna efter avslutad behandling) är trötthet, lätt hudrodnad, huvudvärk och en liten risk för temporärt håravfall. På längre sikt (månader-flera år-livslångt) bör patienterna kontrolleras på bakgrund av strålbehandlingen (utöver vanlig tumörväxt och hormonell kontroll) för 1) progredierande hypofysinsufficiens och för 2) optisk neuropati (speciellt vid samsjuklighet såsom diabetes, hypertension och hos rökare) [51].

Hypofysinsufficiens ses hos 20–30 % av patienterna 5 år efter avslutad strålbehandling och prevalensen ökar ytterligare med tid. Risk för optisk neuropati rapporteras hos 1–5 % av patienterna vid konventionellt använda doser. Vid strålbehandling kan risk för neurokognitiv påverkan förekomma vilket man bör vara uppmärksam på vid långtidsuppföljning. I den största studien för evaluering av risk för sekundära tumörer vid strålbehandling för hypofystumörer var risken för att utveckla maligna hjärntumörer 3.3 [95% CI 1.06 - 10.6] och för meningiom 4.1 (95% CI, 1.5 - 10.9) gånger högre jämfört med patienter som endast erhållit operation (Burman et al JCEM 2017). Risken var åldersberoende, patienter som hade fått strålbehandling före 30 årsåldern hade en 14 (2.7-73) och 7.7 (2.4-24) högre risk att senare utveckla maligna hjärntumörer respektive meningiom. I andra studier har rapporterats en kumulativ risk på 1,9 % vid 20 års uppföljning [61, 62]. Incidensen av stroke har i en nylig publicerad artikel inte pekat på ökad risk vid strålbehandling [63].

Generellt är riskerna för långtidsbiverkningarna små om man använder modern mer konform strålteknik och håller de dosrestriktioner som finns. Också dos till hypofysstjälk (med blodkärl till hypofysen) och hypothalamus bör beaktas. Där ser heller inte ut till att finnas någon signifikant skillnad i biverkningsförekomst mellan stereotaktisk teknik och fraktionerad teknik.

5.3.3.1.10 Uppföljning efter avslutad strålbehandling

Första MR rekommenderas utförd 6–12 månader efter avslutad behandling med mindre patienten har tecken på oönskade biverkningar (synpåverkan, persisterande huvudvärk, annan neuropati). Härefter rekommenderas årliga MR uppföljningar inklusive hormonstatus och klinisk undersökning för eventuell neurologisk påverkan. Atypi hos tumören föranleder tätare kontroller.

5.3.3.1.11 Rebestrålning av hypofysadenomer

Kan övervägas hos enskilda patienter, speciellt där strålområdet har varit mycket begränsat och patienterna bör alltid diskuteras på MDK, också för att diskutera andra behandlingsmöjligheter. Högst möjliga konformitet bör eftersträvas för att bevara synfunktionen. Svårt att räkna med bevarad hypofysfunktion vid rebestrålning.

5.3.3.2 Strålbehandling av kraniofaryngeom

5.3.3.2.1 Indikation för strålbehandling

Vg se kapite. 14.4.2.1

5.3.3.2.2 Strålteknik

Många olika stråltekniker är användbara, 3D-konform, IMRT, VMAT och protonterapi där det på grund av den oftast suprasellära lokalisationen är viktigt att försöka skona så mycket frisk hjärna som möjligt och speciellt hippocampus bilateralt kan vara möjligt med non-coplanar teknik [64]. Protonterapi kan ge möjlighet för att i ännu högre grad ge en konform behandling till de större tumörerna och nedsätta dos den omkringliggande vävnaden. Jämförande dosplanering med olika tekniker innan uppstart av strålbehandling ger möjlighet för att utvälja de patienter som har störst glädje av protonterapi, vilket oftast är barn/unga patienter och där tumörerna är mer lateralt belägna. Möjlighet för att minimera onödiga doser till hypothalamus bör också vägas in för val av strålmodalitet.

Stereotaktisk teknik kan i vissa tillfällen vara ett bra alternativ som vid mindre residualtumörer eller vid små recidiv (<3 cm) och med avstånd till chiasma eller synnerver □ 3mm). Enkel- eller hypofraktionerad behandling kan väljas på samma sätt som vid hypofysadenomer.

Kraniofaryngeomer innehåller ofta en cystisk komponent som kan växa till sig under strålbehandlingen varför regelbundna CT/MR rekommenderas under strålperioden och något man ska vara uppmärksam på vid månaderna efter avslutad behandling.

5.3.3.2.3 Stråldoser

Vid konventionell fraktionering rekommenderas 1,8 Gy till 54 Gy (30 behandlingar) där man vid nedsatt syn och påverkan av synnerver/chiasma kan välja en lägre slutdos på 50–52 Gy [65].

Kraniofaryngeom är ofta välavgränsade, icke-invasiva, och 5 mm marginal från GTV till CTV är oftast tillräckligt.

Vid stereotaktisk behandling med singel fraktion rekommenderas 12-15 Gy, med samma riktningslinjer för säkerhetsavstånd till känsliga strukturer som vid hypofysadenom (se 1.6) [66].

5.3.3.2.4 Interstitiell/intrakavitär behandling

Hos enstaka patienter med cystiska formationer kan intrakavitär behandling vara ett alternativ. Behandling med f ex med Yttrium-90, kan leda till destruktion av det sekretoriska epitelet, eliminering av vätskeproduktion och skrumpning av cystan. Räckvidden för beta-partiklarna och eventuell gammastrålning kan dock ge bekymmer med närliggande riskorgan. Andra lokala behandlingsalternativ är bleomycin installation eller interferon alfa [64].

5.3.3.2.5 Förväntad effekt av strålbehandling

Vg se kapite. 14.4.2.1

5.3.3.2.6 Biverkningar till strålbehandling av kraniofaryngeom

Som vid all annan strålbehandling mot hjärnan kan man akut och subakut (<3 månader) se trötthet, huvudvärk, huderytem, tillfälligt håravfall svarande till strålfältens ingång, huvudvärk och illamående.

På längre sikt utvecklar kraniofaryngeompatienter en hel del signifikant morbiditet inte bara med på bakgrund av strålbehandling men också pga tumörens lokalisation och också kirurgisk resektion [64]. Strålbehandling i sig kan bidra till nedsatt neurokognitiv funktion, hormonell insufficiens, hypothalamisk övervikt, stroke, och risk för synnedsättning, speciellt hos de patienter som har påverkad syn innan behandlingen.

5.3.3.3 Remitteringsvägar för strålbehandling

Indikation för eventuell strålbehandling bör alltid diskuteras på en multi-disciplinär konferens med en strålkunnig onkolog närvarande. Denne onkolog kan guida vidare när det gäller val av strålmodalitet och remissvägar.

Linacc-baserad fotonstrålbehandling föregår på 17 onkologkliniker runt omkring i Sverige, där ett mindre antal kliniker också kan erbjuda stereotaktisk behandling med enkelfraktionsbehandling. Patienter kan remitteras direkt till den närmast belägna onkologkliniken för bedömning och behandling.

Gammaknivsenheten i Stockholm erbjuder gammaknivsbehandling till patienter i hela landet. Remisser skickas till neurokirurgiska kliniken på Karolinska universitetssjukhuset.

Protonterapi i Sverige erbjuds via den nationella protonkliniken i Uppsala, Skandionkliniken. Skandionkliniken tar inte emot direkta remisser utan patienter i Sverige (eller utländska patienter) ska remitteras till en av de sju onkologiska universitetsklinikerna i Sverige (Umeå, Uppsala, Stockholm, Örebro, Linköping, Göteborg och Lund) som gör den förberedande bedömning av patienterna.

Yttrium-90 finns i drift på Neurokirurgiska kliniken Universitessjukhuset i Linköping, dit remisser kan ställas.

5.3.4 Läkemedelsbehandling

Effektiv läkemedelsbehandling finns för samtliga hormonproducerande hypofysadenom. Läkemedelsbehandling är således förstahandsbehandling för patienter med prolaktinom. Andra typer av hormonproducerande tumörer behandlas oftast primärt kirurgiskt, men läkemedelsbehandling kan vara ett viktigt behandlingsalternativ där operation eller reoperation

inte anses vara lämpliga. För detaljer vg se kapitel X (prolaktinom), Z (akromegali), Y (Cushings sjukdom) och XX (TSH-producerande hypofysadenom).

KAPITEL 6

6Patologi

6.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Rekommendation

En histopatologisk undersökning bör utföras på alla operationspreparat för att bestämma typ av hypofystumör enligt WHO 2017 - klassifikation av tumörer i endokrina organ. Därvid bedöms även uttryck av prognostiska markörer och vid behov även prediktiva markörer.

Histologiska subtyper som enligt WHOs klassifikation har potentiellt mer aggressivt beteende bör identifieras [67].

Operationspreparat från hypofys och sella-regionen bör bedömas av en specialist i patologi med erfarenhet inom neuropatologi eller endokrin patologi.

6.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Rekommendation:

All vävnad som tagits från patienten sänds till patologen så att ett representativt material kan väljas för mikroskopisk undersökning.

Lokala rutiner bör utvecklas för att kunna frysa färsk, ofixerad, representativ tumörvävnad i biobank.

Utifrån lokal rutin skickas vävnaden färsk eller formalinfixerad. Med tanke på det ökande behovet av analyser av biomarkörer rekommenderas att lokala rutiner utvecklas för att kunna frysa färsk, ofixerad, representativ tumörvävnad i biobank. Färska preparat tas vanligen emot vardagar, kontorstid cirka 08.00–16.30, och övriga tider efter överenskommelse. Färskt prov som skickas till patologen bör transporteras snabbt, enligt rutiner som gäller för fryssnitt, svalt eller kallt, men inte ligga direkt på is (skapar artefakter). Om preparatet inte kan omhändertas direkt på patologen (t.ex. under helgtid och övrig tid för akuta operationer), bör det fixeras direkt efter uttaget i 4-procentig buffrad formaldehydlösning.

För alla operationsfall ska en del av den tillvaratagna vävnaden fixeras och paraffininbäddas. Är materialet begränsat ska allt material undersökas mikroskopiskt.

Det paraffininbäddade materialet sparas i befintliga arkiv och det frysta i minst -70 ºC. Vävnaden sparas i enlighet med biobanklagens bestämmelser om vård, behandling eller annat medicinskt ändamål i vårdgivarens verksamhet. Den opererande kliniken har att inhämta samtycket till detta.

6.3 Anamnestisk remissinformation

Informationen som följer med preparatet bör innehålla uppgifter om hormonstatus (hormonproducerande tumör, icke-hormonproducerande tumör), eventuell preoperativ farmakologisk eller strålbehandling, uppgift om tidigare operationer, eventuellt MR fynd.

6.4 Klassificering av tumören

Rekommendation:

Alla hypofysadenom bör klassificeras i enlighet med WHO klassifikation (2017).

Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp, inklusive antikroppar mot framlobshormon (tillväxthormon, prolaktin, TSH, FSH, LH, ACTH) och vid behov hypofys-specifika transkriptionsfaktorerna (Pit-1, SF1, T-Pit).

Mitoser och Ki67 proliferationsindex är av prognostiskt värde och bör undersökas rutinmässigt.

Hypofysadenom eller neuroendokrina hypofystumörer (PitNET) enligt ett nyligen publicerat förslag om terminologiändring [68] bör klassificeras i enlighet med den senaste WHO-klassifikationen av endokrina tumörer [69], Tabell 1. Icke hypofysära tumörer i sellaregionen bör klassificeras i enlighet med respektive WHO klassifikation beroende av tumörtyp (eg. CNS, hematologiska neoplasmer; [70]. Histopatologisk diagnos ska inkludera histomorfologiskt och immunhistokemiskt bedömd tumörtyp samt kliniskt relevanta prognostiska och prediktiva biomarkörer som är bedömda med hjälp av immunhistokemi och/eller molekylärgenetiska analyser. Immunhistokemisk analys med antikroppar mot framlobshormon (tillväxthormon, prolaktin, TSH, FSH, LH, ACTH) och, vid behov hypofys-specifika transkriptionsfaktorerna (Pit-1, SF1, T-Pit) ska användas för att bedöma tumörtyp. Kombinerad användning av antikroppar mot framlobshormon och hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna behövs för att precist kunna klassificera icke-funktionella tumörer, särskild vid svaga eller negativa hormonimmunfärgningar, samt identifiera ovanliga typer av hypofystumörer som t.eg. plurihormonella tumörer eller tumörer med 2 eller 3 olika tumörkomponenter [67, 71]. Mitoser och Ki67 proliferationsindex är av prognostiskt värde och ska rutinmässigt undersökas. Betydelse av p53 uttryck i hypofystumörerna är omdiskuterad, men immunhistokemisk analys kan komplettera övriga proliferationsmarkörer.

Tabell 1: Modifierad WHO 2017 klassifikation av hypofysadenom från Lopes, Acta Neuropathol 2017 [67].

Tumours of Pit-1 cell lineage
Somatotroph tumour (GH +/- PRL)
Lactotroph tumour (PRL)
Thyrotroph tumour (TSH)
Plurihormonal Pit-1 positive tumour (GH+PRL+TSH)
Tumours of T-Pit cell lineage
Corticotroph tumour (ACTH)
Tumours of SF-1 cell lineage
Gonadotroph tumour (FSH and/or LH)
Tumours of undifferentiated cell lineage
Null-cell (IHC negative for pituitary hormones and transcription factors)
Tumours of the complex cell lineage differentiation
Double and triple adenomas

Hypofystumörer med förhöjd proliferation och histologiska subtyper med potentiellt aggressivt kliniskt beteende enligt WHO klassifikation (tabell 2) bör identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning. WHO klassifikation anger inte cut-off värde för mitostal eller Ki67 index. Förekomst av > 2 mitoser per 10 HPF (high power field) i standard eosin-hematoxylin färgning och Ki67>3 % anses dock oftast indikera förhöjd proliferation i endokrina hypofystumörer.

Tabell 2. Neuroendokrina hypofystumörer/hypofysadenom med potentiellt mer aggressivt kliniskt beteende. Från Lopes 2017, Acta Neuropathol, [67].

Subtypes of pituitary tumours with potentially aggressive behavior
Sparsely granulated somatotroph tumour
Lactotroph tumour in men
Silent corticotroph tumour
Crooke cell adenoma
Plurihormonal Pit-1 positive tumour

Ref:

Louis D. N. OH, Wiestler O. D., Cavenee W. K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition Revised 2016.

6.5 NFPA

Mer än 80 % av icke-hormonproducerande hypofystumörer är gonadotrofa tumörer, följd av kortikotrofa tumörer (cirka 15 %) och sällan andra tumörtyper. Immunhistokemisk analys med transkriptionsfaktorerna rekommenderas alltid och bör utföras för att närmare klassificera icke-funktionella hypofystumörerna utan påvisbart hormonuttryck, med svagt hormonuttryck eller ovanlig kombination av uttryckta hormon [69]. Silent kortikotrofa tumörer kan ha högre risk för invasiv växt och recidiv och bör identifieras med hjälp av ACTH och eventuell T-Pit immunhistokemisk analys [69, 72-75]. En andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre Pit-1 cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), tidigare silent subtype 3 adenom, kan vara kliniskt icke-funktionella. Dessa tumörer bör identifieras med histopatologisk och immunhistokemisk undersökning eftersom de anses vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO klassifikation [69, 76]. Tumörer som inte uttrycker framlobshormon och heller icke någon av de tre hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna klassificeras som ett s.k. ”null-cell adenom”. Null-cell adenom är mycket ovanliga och utgör < 3 % (sannolikt < 1 %) av alla neuroendokrina hypofystumörer [69, 77]. Annan neuroendokrin tumör, primär eller metastatisk bör övervägas och utvidgad immunhistokemisk analys med andra organ-specifika markörer bör utföras för att försöka närmare klassificera en hypofystumör som uppfyller diagnostiska kriterier för ”null-cell adenom” [69, 71, 78].

Referenser

Cooper O. Silent corticotroph adenomas. Pituitary 2018; 21(2):183-193 (PMID:29344907)

6.6 Prolaktinom

Laktotrofa hypofystumörer karakteriseras av immunhistokemiskt uttryck av prolaktin. I tumörerna med endast svagt eller sparsamt uttryck av prolaktin rekommenderas kompletterande analys med transkriptionsfaktor Pit-1. Laktotrofa makroadenom kan ha potentiellt mer aggressivt beteende, speciellt hos yngre män [69]. Det är oklart vad detta beror på, men enstaka studier indikerar att lågt immunhistokemiskt uttryck av estrogen-receptor i tumörcellerna kan utgöra en potentiellt negativ prognostisk och även prediktiv faktor i laktotrofa tumörer [79]. Immunhistokemisk analys med antikropp mot estrogen-receptor alfa kan vara fördelaktig, men inga säkra riktlinjer för tolkning av resultat föreligger.

I sällsynta fall kan patienterna med plurihormonell Pit-1 positiv hypofystumör ha hyperprolaktinemi. Eftersom en andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre Pit-1 cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), tidigare silent subtype 3 adenom, kan vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO klassifikation bör dessa identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning [69, 76].

6.7 Akromegali

Somatotrof hypofystumör diagnosticeras på basen av cellmorfologi och med hjälp av immunhistokemisk analys med antikropp mot tillväxthormon. Somatotrofa hypofystumörer kan subklassificeras som ”densely-” eller ”sparsely-granulated” på basen av cytokeratin Cam5.2 uttryck (Fig. 1). Denna immunhistokemiska analys bör utföras på alla somatotrofa tumörer för att identifiera ”sparsely-granulated” tumörvariant som förknippas med ökad risk för invasiv växt och recidiv samt potentiellt sämre svar på behandling med första generation av somatostatinanaloger [69, 80-84]. Patienter med ”sparsely-granulated” somatotrof tumör som icke svarar på octreotide-behandling kan potentiellt ha nytta av Pasireotide-behandling enligt en studie som baseras på fåtal patienter [85]. Immunhistokemisk analys med monoklonala antikroppar mot somatostatin-receptorerna bör övervägas och bör vid begäran från endokrinologer utföras på tumörvävnaden i ett specialiserat laboratorium [86-90]. En väsentlig andel av somatotrofa tumörer uttrycker prolaktin som tillägg till GH och fåtal tumörer kan uttrycka även TSH. En andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre Pit-1 cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), tidigare silent subtype 3 adenom, anses vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO-klassifikationen och bör identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning [69, 76].

6.8 Cushings sjukdom

Histopatologisk diagnos av kortikotrof hypofystumör hos en patient med Cushings sjukdom baseras på morfologisk bild av en neuroendokrin hypofystumör samt immunhistokemiskt uttryck av ACTH och/eller transkriptionsfaktor T-Pit i tumörcellerna. Kompletterande analys med anti-T-Pit antikropp rekommenderas alltid och ska utföras när ACTH uttryck saknas eller är svagt [69, 77]. Om ingen säker tumörvävnad kan påvisas rekommenderas retikulin-färgning och immunhistokemisk cytokeratin Cam5.2-färgning som ofta visar stark cytoplasmatisk infärgning i kortikotrofa tumörer och kan vara av hjälp i identifikation av små områden av representativ tumörvävnad. Crooke cell adenom är en ovanlig variant av kortikotrof tumör uppbyggd av tumörceller som visar så kallad Crookes hyalina degeneration i cytoplasma samt ACTH och T-Pit uttryck vid immunhistokemisk analys. Crooke cell adenom klassificeras som en tumör med högre risk för invasiv och recidiverande växt och ska identifieras vid histopatologisk undersökning [69]. ACTH-producerande hypofystumörer kan i sällsynta fall förekomma i kombination med icke-kortikotrof tumörkomponent varför immunhistokemisk analys med alla framlobshormoner kombinerad med hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna rekommenderas i alla tumörer.

6.9 Kraniofaryngeom

Kraniofaryngeom är ofta cystisk, histologiskt benign, WHO gr I, skivepiteltumör i den sellära och suprasellära regionen som sannolikt utvecklas från embryonala rester av Rathkes ficka. På basen av histomorfologiska karakteristika kan man skilja mellan adamantinomatös och papillär variant av kraniofaryngeom. Utveckling av dessa två varianter drivs av olika molekylärgenetiska mekanismer [91-93].

- Adamantinomatöst kraniofaryngeom visar oftast CTNNB1 mutation och kärnuttryck av beta-catenin kan påvisas vid immunhistokemi fokalt inom tumören i 95 % av fall [91, 92].
- Papillärt kraniofaryngeom karakteriseras i upptill 90 % av fall av BRAFV600E mutation [91-93]. Förekomst av BrafV600E mutation kan påvisas immunhistokemiskt, men bör också bekräftas vid molekylärgenetisk analys. Molekylärgenetisk analys är nödvändigt att

utföra hos patienter som är kandidater för farmakologisk behandling riktad mot muterat Braf protein. I enstaka fallstudier har riktad behandling med BRAF inhibitorer och/eller mitogen-aktiverat proteinkinas (MEK)- inhibitorer haft god effekt [94-99].

6.10 TSHom

Uttryck av TSH påvisas i thyrotrofa hypofystumörer. Mycket sällan kan patienterna med förhöjd TSH och även kliniska tecken på hypersekretion av TSH ha en plurihormonell Pit 1 positiv hypofystumör. En andel av hypofystumörer som uttrycker alla tre Pit-1 cellinje-relaterade hormon (GH, TSH, PRL), tidigare silent subtype 3 adenom, kan vara potentiellt mer aggressiva enligt WHO klassifikation. Dessa tumörer bör därför identifieras vid histopatologisk och immunhistokemisk undersökning [69, 76].

6.11 Cystor

Olika typer av benigna cystor, oftast små och asymptomatiska, kan förekomma i sellar och parasellar region. Om tillräckligt stora kan de förorsaka symptom relaterad till sellar mass, så som hypofyssvikt, huvudvärk, synpåverkan. Diabetes insipidus kan förekomma vid suprasellara cystor. Ovanliga komplikationer är hydrocefalus, aseptisk meningit eller abscessbildning.

Den vanligaste typ av sellar cysta är Rathke's cysta, en benign icke-neoplastisk cysta som utvecklas från embryonala epiteliala rester av Rathke's ficka i hypofysens mellanlob. Cystan är fylld av mucinöst innehåll och cystvägg är uppbyggd av cylindriskt cilliärt epitel som i vissa fall uppvisar atrofi eller skvamös metaplasi. Majoriteten av Rathke's cystor är av mikroskopisk storlek och asymptomatiska och benäns då även som pars intermedia cystor. Cystor som är > 1 cm i diameter kan förorsaka symptom. En inflammatorisk xanthogranulomatös reaktion kan ses runt en ruptured Rathke's cysta. Koexistens av Rathke's cysta och hypofystumör är ovanlig, men kan förekomma. Rathke's cysta har ingen potential att utvecklas till tumör, men kan recidivera efter inkomplett kirurgi.

Flera andra typer av benigna cystor kan förekomma i sellaregionen som t.eg. epidermal cysta, dermoid, arachnoidal cysta, colloid cysta och mucocoele.

Sylvia A. Asa: Pituitary and Suprasellar Tumours, avsnitt Cysts, p. 1902 in Greenfield's Neuropathology, Ninth Edition, 2015. CRC Press, Taylor and Francis Group, FL, USA

6.12 Aggressiva hypofystumörer/hypofyscarcinom

Vg se kapitel aggressiva hypofystumörer.

6.13 Hypofysapoplexi

Om viabel tumörvävnad finns i en hypofystumör som har genomgått en apoplexi bör immunhistokemisk analys med antikroppar mot framlobshormon och hypofysspecifika transkriptionsfaktorerna utföras. Kategorisering av en hypofystumör i vävnaden som har genomgått ischemiska förändringar kan dock vara svår och immunhistokemiska resultat bör tolkas med försiktighet.

KAPITEL 7

7Multidisciplinär konferens

Rekommendationer:

Vid multidisciplinär konferens (MDK) för patienter med hypofystumörer bör en erfaren neuroradiolog, neurokirurg och endokrinolog närvara.

Vid MDK är det även önskvärt att en neurooftalmolog, patolog och öron-, näsa- och halsläkare närvarar.

Vid MDK för patienter med hypofystumörer där strålbehandling, eller annan onkologisk behandling, bedöms vara ett av behandlingsalternativen bör även en erfaren onkolog närvara.

Vid MDK för barn med hypofystumörer bör även en erfaren barnendokrinolog närvara.

Kontaktsjuksköterskor för de patienter som diskuteras bör närvara på MDK.

Remisser till MDK för patienter med hypofystumörer bör innehålla information om:

- Tumörtyp
- Tidigare radiologiska undersökningar av hypofystumören
- Kliniska endokrinologiska fynd
- Hypofysfunktion och ev. hormonersättning
- Tidigare behandling (operation, strålning och/eller medicinsk behandling) för hypofystumören samt histopatologisk diagnos för patienter som har opererats
- Aktuell ögonstatus och synundersökning
- Andra kliniskt signifikanta sjukdomar, inklusive behandling med antikoagulantia och trombocythämmare

Rekommendationer

- Samtliga patienter med nydiagnostiserade icke-hormonproducerande makroadenom, och makroprolaktinom, speciellt tumörer som orsakar synskärpe- och synfältspåverkan, bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter med nydiagnostiserad akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngeom och TSH-producerande hypofysadenom, oavsett storlek, bör diskuteras på MDK.
- Samtliga patienter som har opereras pga makroadenom bör diskuteras på MDK efter att den första postoperativa magnetkameraundersökningen är genomförd.
- Patienter som opereras pga akromegali, Cushings sjukdom, kraniofaryngeom och TSH-producerande hypofysadenom, och har resttumör eller recidiv bör diskuteras på MDK.

Rekommendationerna ovan anser vi att vara ett minimumkrav på varje enhet som har MDK för patienter med hypofystumörer. Lokala anpassningar kan dock vara oundvikliga.

KAPITEL 8

8NFPA

8.1 Bakgrund och orsaker

Tumörer som inte insöndrar något hypofyshormon kallas även endokrint eller kliniskt inaktiva (NFPA=Non-Functioning Pituitary Adenoma) då någon förhöjd hormonnivå inte kan påvisas och kliniska tecken på hormonöverproduktion saknas. Däremot kan tumörerna färga immunhistokemiskt för olika framlobshormoner, vanligen gonadotropiner (LH och FSH) men även ACTH och GH kan ibland utryckas, utan att det orsakar hormonell överproduktion. Tumörerna är i regel godartade och uppkommer från celler i hypofysens framlob (adenohypofysen) och kan kategoriseras olika undergrupper beroende på olika faktorer avseende cellernas karaktäristik. Hypofystumörer klassificeras enligt den senaste WHO-klassifikationen av endokrina tumörer och baseras på immunohistokemiskt påvisat hormonuttryck samt uttryck av hypofysspecifika transkriptionsfaktorer i tumörcellerna [69].

Tumörer mindre än 10 mm kallas mikroadenom. De upptäcks oftast som så kallade incidentalom (dvs de hittas i samband med en annan undersökning) och ger sällan allvarliga symptom.

I Svenska Hypofysregistret är majoriteten av registrerade patienter icke hormonproducerande hypofystumörer makroadenom (större än eller lika med 10 mm) redan vid diagnos och inte sällan hittas de på grund av symtom relaterade till storleken. Det vill säga tryck på omgivande strukturer vilket kan medföra huvudvärk, synfält/synpåverkan (40-50 %) och brist på hypofyshormoner (> 50 %). Förstahandsbehandlingen för symptomgivande icke-hormonproducerande hypofysadenom är operation via transsphenoidal kirurgi.

En studie visar att patienterna med icke hormonproducerande hypofystumörer har en ökad risk för andra tillstånd såsom diabetes mellitus typ 2, stroke, hjärtinfarkt, frakturer och sepsis samt ökad mortalitet [100]). Hypofyssvikt med otillfredsställande hormonsubstitution skulle kunna bidra till den höga morbiditeten men detta är ännu inte visat i vetenskapliga studier [100].

Prevalensen av icke hormonproducerande hypofystumörer har rapporterats vara 70-413/milj inv och utgör cirka 50 % av alla hypofystumörer [101]. Antalet nya fall av icke hormonproducerande hypofystumörer rapporterade i Svenska Hypofysregistret har legat mellan 20-22/milj inv och år sedan 2010 vilket är en kraftig ökning jämfört med tidigare tidsperioder. Allt fler endokrint inaktiva tumörer diagnosticeras och det anses vara relaterat till att allt fler radiologiska undersökningar av hjärnan utförs och då hittas dessa tumörer incidentellt. Till detta kommer en allt äldre befolkning och andelen tumörer som hittas hos personer mer än 80 år har ökat markant. Om en hypofystumör upptäcks vid röntgenundersökning utförd av annan orsak än misstanke om hypofyssjukdom, benämns förändringen incidentalom. Naturalförloppet för incidentalom är i de flesta fall godartat

I Svenska Hypofysregistret [102, 103] är medianåldern 62 år för män och 57 år för kvinnor med diagnos 1991-2018. Fler män än kvinnor har icke hormonproducerande hypofystumörer, särskilt i högre åldrar.

Ref.

Esposito D. et al. Pituitary (2019) 22:422–434 https://doi.org/10.1007/s11102-019-00960-0

8.2 Symtom och kliniska fynd

Överväg icke-hormonproducerande hypofysadenom om:

- Ögonsymptom där en rutinmässig ögonundersökning inte förklarar en synnedsättning/synfältspåverkan
- Symptom och tecken som indikerarar brist av ett eller flera hypofyshormoner, inklusive menstruationsrubbningar hos kvinnor i fertil ålder

De vanligaste symtomen hos patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom är nedsatt syn, huvudvärk samt symtom pga hypofyssvikt. Särskilt viktigt är att fånga upp eventuella symtom och tecken på sekundär binjurebarkssvikt samt synsymtom som tyder på chiasmakompression. Gonadaxeln påverkas ofta tidigt vid hypofystumör så efterfråga alltid nedsatt sexuell lust, erektil förmåga och menstruationsrubbning. Stora urinmängder och ökad törst kan tyda på ADH-brist.

8.3 Ärftlighet

En mindre andel av NFPA är ärftliga. V.g. se kapitel X ärftlighet.

8.4 Utredning

8.4.1 Radiologi

Rekommendation

Vid konstaterad icke-hormonproducerande hypofysadenom upptäckt via MR eller DT hjärna skall kompletterande utredning i form av MR hypofys med kontrast utföras (+++).

Vid kontraindikation mot MR-undersökning bör DT hypofys genomföras.

Ett stort antal andra förändringar i sellan kan likna ett hypofysadenom och diagnosen ställs ofta histologiskt efter operation. Metastaserande hypofystumörer är mycket ovanliga. Däremot är extrasellär växt vanlig förekommande. För ytterligare information vg se kapitel radiologi X.

8.4.2 Biokemi

Rekommendation

- Patienter med nyupptäckt icke-hormonproducerande hypofysadenom bör genomgå strukturerad utredning för att utesluta eventuell hypofyssvikt (vårdnivå B-C).

- Den biokemiska utredningen bör bedrivas skyndsamt för att identifiera patienter som behöver hormonersättning, samt för att utesluta prolaktinom.

För ytterligare information vg. se kapitel hypofyssvikt.

8.4.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendation

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av ett icke-hormonproducerande hypofysadenom som radiologisk når upp till chiasma.

Icke-hormonproducerande hypofysadenom upptäcks oftast inte förrän de blivit så stora att de ger synpåverkan. Cirka 70 % uppvisar synfältsdefekter vid diagnos, och av dessa föreligger synnervsatrofi hos cirka 40 % [19, 21]. Enligt det svenska hypofysregistret 2008-2018 hade 50 % av patienterna synfältsdefekter vid diagnos. Makroadenom som pga. sin storlek komprimerar eller riskerar att påverka synbanan bör kontrolleras med en fullständig syn- och ögonundersökning vid diagnos. Undersökningen bör ske prioriterat om man på den radiologiska undersökningen ser att synbanan är påverkad och patienten rapporterar synsymtom.

Tumörens storlek och tillväxthastigheten är direkt korrelerad till risken för synfältsdefekter [104]. Enligt en studie var tillväxt >20 % av icke-hormonproducerande hypofysadenom vanligare för makroadenom än för mikroadenom (13,8 vs 5,0 per 100 levnadsår; [105]. Se även kapitel ögon 7.3.4.

8.4.4 Patologi

Se kapitel Patologi 6.4.

8.4.5 MDK

Rekommendation

- Samtliga patienter med nydiagnostiserade icke-hormonproducerande makroadenom, speciellt tumörer som orsakar synskärpe- och synfältspåverkan, bör diskuteras på MDK.

För ytterligare information vg. se kapitel 7 MDK.

8.4.6 Diagnoskod

ICD-10 diagnoskoden för icke-hormonproducerande hypofysadenom är D35.2

8.5 Behandling

8.5.1 Kirurgi

Rekommendation

- Alla patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom som givit patienten symtom bör erbjudas kirurgisk resektion (GRADE ++) (Vårdnivå C).
- Patienter med icke-hormonproducerande hypofysadenom utan synsymptom eller andra neurologiska symptom kan erbjudas operation vid en samlad bedömning avseende adenomets storlek, radiologisk tillväxt, patientens ålder, patientens önskan och endokrin funktion.

Icke-hormonproducerande tumörer opereras regelmässigt vid synfältspåverkan och vid tumörprogress där man kan förvänta sig att tumören kommer att kunna ställa till med problem (se kapitel 1.5.1). Akuta fall som upptäcks pga synnedsättning remitteras direkt till neurokirurg för vidare omhändertagande. Serumprolaktin måste kontrolleras före operation för att utesluta ett prolaktinom.

Hypofysinsufficiens är vanligt redan vid diagnos. Även om operation kan förbättra hormonfunktionen hos en mindre andel, kan man inte garantera att hormonfunktionen mer än undantagsvis. Om patienten har normal hormonfunktion är operationsindikationen relativ vid måttligt stora tumörer och risken för iatrogen hypofysinsufficiens måste vägas in.

Profylaktisk operation innan hormonbrister uppstår kan vara av värde då man inte kan garantera att hormonfunktionen återkommer efter operation. Viss återhämtning av hypofysfunktionen har rapporterats i upp till 30 % av opererade fall [39] medan andra rapporterat en risk för ny hypofyssvikt mellan 2-15 % [40, 41].

Svår huvudvärk kan vara en indikation men det är svårt att förutsäga i individuella fallet om patienten blir hjälpt av kirurgi [42].

Kirurgi resulterar i komplett resektion i över 50 % av fallen med låg komplikationsrisk [39]. Tumör recidiv/progression ses ändå hos cirka 10–20 % efter makroskopisk komplett resektion och upp till 50–60 % hos dem med subtotal resektion vid stora tumörer med para-och suprasellär växt [106, 107].

Vg. se även kapitel kirurgi 8.2.

8.5.2 Strålbehandling

Rekommendation

Strålbehandling bör övervägas hos patienter med symptomgivande icke-hormonproducerande hypofystumör som på grund av samsjuklighet inte bedöms vara operabla eller inte önskar operation.

Strålbehandling bör övervägas hos patienter med hypofystumörrest som ökar i storlek efter operation och där lokalisationen försvårar ytterligare kirurgi.

Strålbehandling kan övervägas om patienten inte är lämplig för kirurgi, men man är tillbakahållande om diagnosen är osäker eller patienten har full hypofysfunktion.

Vid strålbehandling sker en långsam skrumpning av tumören och mindre vanligt totalt svinn sker hos cirka 2/3 av patienterna [108]. Strålbehandling har i studier visat en lokal kontroll upp till 90 % vid 10 års uppföljning [55]. Man har dock varit återhållsam med strålbehandling på bakgrund av risk för långtidsbiverkningar i form av neurokognitiv påverkan och hypofysinsufficiens. Nyare foton- och stereotaktiska tekniker ger skarpa dosgradienter och mindre dos till omkringliggande frisk vävnad. Också partikelterapi såsom protoner kan minimera doser till riskorgan och är lämpligt vid större tumörer [109].

I övrigt vg se strålbehandlingskapitlet 8.3.

8.5.3 Läkemedelsbehandling

Hos patienter med nedsatt gonadfunktion till följd av hyperprolaktinemi orsakat av stjälkkompression kan dopaminagonister vara av värde. I övrigt finns ingen medicinsk terapi som är effektiv vid icke hormon-producerande hypofysadenom. I mycket sällsynta fall av aggressiva icke-hormonproducerande hypofystumörer kan kemoterapi (Temozolamide) ges, se kapitel (17) aggressiva hypofystumörer.

8.6 Uppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom

Icke hormonproducerande tumörer som opererats är till största delen makroadenom och har alltså visat på en tillväxtpotential. Om det finns en tumörrest med hög tillväxtpotential kommer recidiven tidigt. Många undersökningar (de flesta retrospektiva) visar även på en hög recidivrisk som kommer först efter 10-15år. Om tumören är strålbehandlad verkar risken för recidiv minska avsevärt men recidiv efter 15-20 år finns beskrivna.

8.6.1 Postoperativa komplikationer

Komplikationer efter transsfenoidal kirurgi av hypofysadenom kan förekomma, inklusive läckage av cerebrospinalvätska, meningit, kärlskada, behandlingskrävande näsblödning, bestående diabetes insipidus eller försämrad synfunktion, vg se kapitel 8.2 kirurgi.

8.6.2 Radiologisk uppföljning efter hypofyskirurgi

Rekommendation

- Post-operativ MR undersökning utförs rutinmässigt efter 3-6 månader
- Om ingen tumörrest eller tumörrest <10 mm ses vid 3-6 månaders-kontrollen är 1, 3, 5 och 10 år intervall lämpliga kontrollintervall för MR och därefter ställningstagande till att avsluta kontrollerna.

- Vid kvarvarande tumörrest ≥10 mm skall fortsatt uppföljning beslutas på MDK. Om stabilt och utan tillväxt utförs MR vanligen efter 1, 3, 5, 7 och 10 år och därefter vart 5:e år eller individualiserad uppföljning.
- För patienter med progredierande tumörrest samt hypofystumörer med högt Ki-67 (>3 %) och/eller ökat antal mitoser behövs individualiserad uppföljning med MR var 3-12 månad.

Se kapitel radiologi och aggressiva hypofystumörer.

8.6.3 Ögonuppföljning efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom

Rekommendation

- Patienter som opereras pga makroadenom i hypofysen bör genomgå syn och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation och därefter ytterligare 9-15 månader senare förbedömning om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Patienter som opereras pga makroadenom i hypofysen och har resttumör eller recidiv som ligger nära synnerv/chiasma bör kontrolleras regelbundet med årlig syn och synfältsundersökning i upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerv/chiasma.

Efter kirurgisk dekompression av synnerverna/chiasma kan synåterhämtningen starta redan under den första postoperativa dagen/veckan. Den största delen av synförbättringen inträffar under de första 3-6 månaderna, men kan fortsätta med en avplanande kurva under ett år och ibland även fortsätta därefter [110, 111]. En rimlig tidpunkt för att bedöma synresultatet efter en dekomprimerande åtgärd torde i de flesta fall ligga kring cirka 9-15 månader. Patienter med resttumör som inte ligger nära synbanan (och följaktligen inte ger synsymtom) och för övrigt följs med MR undersökningar behöver som regel inte följas på ögonmottagning. Om tumörstatus därefter följs radiologiskt rekommenderas årlig uppföljning upp till 5 år på ögonmottagning om tumörrest eller recidiv tillväxer till en storlek som hotar synbanan och om synsymtom tillstöter [112].

Om ytterligare åtgärder såsom strålning eller operation planeras, föreslås ny baslinjeundersökning med synskärpa och perimetri.

Särskilda omständigheter kan motivera längre och/eller tätare uppföljning, tex om patienten från början har en djup synnedsättning; om syn- och synfältsresultaten försämras eller är svårbedömda; om en chiasmanära tumör är särskilt stor eller uppvisar aggressiv tumörväxt.

8.6.4 Uppföljning av hormonfunktionen efter operation av icke-hormonproducerande hypofysadenom

Rekommendation

- S-kortisol kl 08.00 (innan eventuellt intag av hydrokortison) testas dag 3-5 postoperativt
- Samtliga patienter bör informeras om symtom på hyponatremi, såsom huvudvärk och yrsel, och testas avseende S-Na 8–10 dagar efter operation.
- Förnyad testning för hypofysinsufficiens rekommenderas 6–8 veckor postoperativt för utvärdering av eventuella nytillkomna eller återhämtade hormonella brister [113].
- Livslång utvärdering av hypofysfunktionen rekommenderas efter operation av icke hormonproducerande makroadenom.

Diabetes insipidus uppträder hos 10-20 % av patienter efter operation och blir bestående hos 2-5 %. Data från Svenska Hypofysregistret tyder på att risken för ytterligare hormonsvikter ökar med uppföljningstiden (årsrapport 2016-2019, RCC) [102] varför livslång utvärdering rekommenderas. I övrigt vg se kapitel hypofysvikt.

8.6.5 Uppföljning av icke-hormonproducerande makroadenom som ej opereras.

Rekommendation

- Rutinuppföljning vid makroadenom efter 6 månader, 2, 5, och 10 år och därefter individualiserad uppföljning.
- Vid progress av makroadenom görs individuell uppföljning via MDK och ställningstagande till operation.
- Patienter med makroadenom i hypofysen som ligger nära synnerv/chiasma bör kontrolleras med fullständig ögonundersökning vid diagnos och därefter med syn och synfältsundersökning efter 3-6 månader, 9-15 månader och därefter årligen upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerv/chiasma.
- Synundersökning kan i en del fall ersätta MR undersökning, ffa äldre personer där operationsindikation är synpåverkan.
- Patienter med mikroadenom behöver inte följas rutinmässigt med synundersökning.
- Livslång utvärdering avseende hormonfunktionen var 1-2 år.

Makroadenom som inte opereras bör kontrolleras regelbundet med fullständig ögonundersökning vid diagnos och därefter med syn och synfältsundersökning efter 3-6 månader, 9-15 månader och årligen upp till 5 år. Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad sådan bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerv/chiasma.

8.7 Incidentalom i hypofysen

8.7.1 Uppföljning incidentalom i hypofysen utan kliniska eller biokemiska tecken till hormonrubbning

Rekommendation

- Mikroincidentalom mindre eller lika med 3 mm behöver ej följas upp om patienten inte har några hormonella avvikelser eller symptom.
- Mikroincidentalom (≥3mm -<1cm) kontrolleras kliniskt samt med MR 2 år efter diagnos och om oförändrad tumörstorlek ny MR efter 5 år och därefter ställningstagande till att avsluta kontrollerna.
- Vid mikroincidetalom som ej tillväxer behöver inte biokemisk kontroll och synfältsundersökningar regelmässigt utföras (++).
- Makroincindentalom (≥1cm) som upptäcks incidentalt kontrolleras på samma sätt som övrica icke-hormonproducerande makroadenom.
- Samtliga patienter med incidentalom bör utredas avseende eventuell hormonöverproduktion respektive underfunktion.
- Synfältsundersökning behöver inte utföras om ej chiasmanära tumör (++).

Om en hypofystumör upptäcks vid röntgenundersökning utförd av annan orsak än misstanke om hypofyssjukdom, benämns förändringen incidentalom. Naturalförloppet för incidentalom är i de flesta fall godartat.

Utöver anamnes och klinisk bedömning bör tumörerna utredas avseende både eventuell hormonöverproduktion respektive underfunktion. Vid makroadenom (≥1 cm i diameter) och närhet till chiasma bör även fullständig ögonundersöknin utföras (se kapitel X).

Naturalförloppet för accidentiellt upptäckta hypofystumörer är i de flesta fall benignt. De flesta tumörer som upptäcks är klart mindre än 10 mm och tillväxer sällan. Att de små tumörerna har låg tillväxtpotential stöds av omfattande obduktionstudier där mycket få stora hypofystumörer hittades. Om tumören är större än 10 mm har den redan visat en tillväxtpotential och börjar följas noggrant avseende tillväxt och komplikationer (synpåverkan och hypofyssvikt).

Enligt senaste Endocrine Society Clinical Guidelines (2016) bör mikroincidentalom (<1 cm) följas kliniskt under flera år, MR bör utföras ett år efter diagnos, om tumörstorleken är oförändrad kan nästa MR utföras efter 1-2 år upp till tre år och därefter glesas ut om oförändrad tumörstorlek. Makroincidentalom bör följas kliniskt och biokemiskt avseende utveckling av ev hypofyssvikt efter 6 månader, därefter årligen. MR bör utföras efter 6 månader och därefter årligen under tre år, därefter kan kontroller glesas ut om stabilt tillstånd. Förnyad synfältsundersökning bör utföras med samma tidsintervall som makroadenom som upptäcks pga kliniska symtom (se kapitel 9.6.4). Vid båda tumörtyperna bör förnyad hormonell evaluering utföras vid behov (tillväxt, kliniska symtom). Observera att det är större risk för tillväxt vid makroadenom. Data från Svenska hypofysregistret skall adderas.

8.8 Graviditet och icke hormonproducerande hypofysadenom

Rekommendation

- Om hypofyskirurgi behöver utföras görs det säkrast i 2:a trimestern
- Beakta risk för hypofysapoplexi vid icke hormonproducerande makroadenom och graviditet
- Gravida patienter med chiasma/synnervsnära tumörer bör genomgå synfältsundersökning vid konstaterad graviditet och därefter var tredje månad samt vid nytillkomna synsymtom.

Graviditet kan medföra att en hypofystumör tillväxer. Patienter med chiasma/synnervsnära tumörer rekommenderas synfältsundersökning vid konstaterad graviditet och därefter var tredje månad samt vid nytillkomna synsymtom.

Om kvinna har hormonsubstitution ökas tyroxindoser och hydrokortisondoser under graviditeten. Det finns ingen dokumentation avseende GH-behandling under graviditet men kan i utvalda fall behållas till andra trimestern (best practise). Vid partus och etablerat värkarbete rekommenderas intravenös hydrokortison-behandling 25-50 mg var 6-8:e timme (up to date). Hypoprolaktinemi leder till att kvinnan inte kan amma vilket måste beaktas.

Se kapitel hypofysvikt: Graviditet och amning

8.9 Barn

Rekommendation

- Hypofystumörer kan orsaka avplanade längdtillväxt och en för tidig, avstannad eller utebliven pubertet
- Både längdtillväxt, vikt- och pubertetsutveckling bör bedömas.
- En pubertetsbedömning ingår
- Icke hormonproducerande hypofysadenom <10 mm som ej opereras följs med MR efter 1, 3 år och därefter var 3:e till efter pubertet.

NFPA-tumörer är mycket ovanliga hos barn och utgör ca 4-6% av de pediatriska fallen. De utgörs oftast av makroadenom och består oftast, som hos vuxna, av gonadotropa celler. NFPA-tumörer kan indirekt påverka både längdtillväxt och viktutvecklinggenom mekaniska effekter på hormonfrisättning. Man ser dock sällan prolaktinstegring. (Keil et al) Beställ kopia av tillväxtkurvan från BVC eller skola. Både tillväxt- och tyreoideahormon behövs för normal längdtillväxt efter spädbarnsfasen. En pubertetsbedömning ingår med bedömning av genitalia, pubesbehåring och testikeltillväxt hos pojkar och bröstutveckling och pubesbehåring hos flickor, efterfråga även ålder för menarche och menstruationsmönster. Hypofystumörer kan orsaka både en för tidig, avstannad eller utebliven pubertet. NFPA-tumörer kan leda till GH-brist (upp till 75 %), LH/FSH brist (ca 40%), ACTH/TSH-brist (ca 25%).

För utredning av hypofyssvikt vg se kapitel hypofysvikt: barnaspekter.

KAPITEL 10

9Prolaktinom

9.1 Bakgrund och orsaker

Prolaktinproducerande tumörer i hypofysen (prolaktinom) är den vanligaste hypofystumören och drabbar framförallt kvinnor i fertil ålder men är hos bägge könen en viktig orsak till hypogonadism och infertilitet.

Den exakta incidensen av prolaktinom kan vara svår att fastställa då många tumörer är små och inte alltid är behandlingskrävande. I en svensk studie var incidensen av prolaktinom 1,6/100 000 personår [101], i en liknande studie från norra Finland var incidensen 2,2/100 000 [114]. Tvärsnittsstudier har visat en prevalens av prolaktinom på 44 respektive 62/100 000 invånare [115, 116]. Majoriteten av prolaktinomen uppkommer sporadiskt men kan i ovanliga fall vara ett delfenomen i exempelvis MEN1 syndrom eller mutation av AIP-genen. I det närmsta alla prolaktinom är benigna, prolaktinproducerande hypofyscarcinom är mycket ovanligt.

Prolaktinom är vanligast hos kvinnor mellan 20 och 40 års ålder, efter menopaus är incidensen lika mellan könen. Medelålder vid diagnos är cirka 30 år för kvinnor [114, 117] och 40 år för män [115]. Majoriteten av alla prolaktinom är små intrasellära tumörer vilka sällan ökar i storlek. Mikroprolaktinom (<10 mm i diameter) är vanligare hos kvinnor medan makroprolaktinom (≥ 10 mm) är vanligare hos män [118]. Det är inte klarlagt varför denna könsskillnad ses. En förklaring kan vara att männen kommer senare till diagnos, men det finns studier som visat att detta inte kan vara hela förklaringen. Det är visat att makroprolaktinom har en mer aggressiv växt med högre proliferationsgrad (Ki67) i tumören [118, 119] men könsskillnaden ses även här.

Prolaktin bildas av de laktotrofa cellerna i hypofysen vilka står under tonisk hämning av dopamin från hypothalamus. Detta innebär att sjukdomsprocesser eller mediciner som interfererar med dopaminhämningen kan ge prolaktinstegring. Det finns en lång rad orsaker som kan ge förhöjt prolaktin utöver prolaktinom. Hyperprolaktinemi ses dels fysiologiskt vid graviditet, amning och stress, vidare kan sjukdomsprocesser i hypofys/hypothalamus-området, hypothyreos, nedsatt njurfunktion samt vissa läkemedel såsom neuroleptika, antiemetika, antidepressiva, östrogen och opioider ge förhöjt prolaktin.

I denna och andra behandlingsrekommendationer delas patienterna ofta upp utifrån storlek på tumören vid diagnos; mikro- respektive makroprolaktinom. Denna uppdelning gäller för majoriteten av patienterna men är i vissa fall en förenklad bild. I synnerhet makroprolaktinomen kan vara en heterogen grupp. Ett cm-stort intrasellärt makroprolaktinom, har många gånger fler likheter med ett mikroprolaktinom jämfört med ett stort invasivt växande makroadenom. Således är det viktigt att komma ihåg att det alltid krävs en individuell bedömning av varje enskild patient utifrån tumörens storlek, växtsätt och svar på behandling.

Rekommendationerna avseende prolaktinom i detta vårdprogram är i linje med The Endocrine Society´s riktlinje från 2011 [120].

9.2 Symtom och kliniska fynd

Rekommendation

- Misstanke om hyperprolaktinemi bör väckas vid
  - Oregelbunden/utebliven menstruation eller infertilitet hos kvinnor
  - Nedsatt libido och potens samt låga testosteronvärden hos män
  - Galaktorré

Hyperprolaktinemi påverkar hypothalamus och hämmar den pulsatila frisättningen av GnRH vilket leder till att produktionen av gonadotropiner hämmas. Detta resulterar i nedsatt produktion av könshormon och symptom på gonadsvikt är vanliga. Hypogonadism ger hos premenopausala kvinnor menstruationsrubbningar (oligo-, amenorré) och infertilitet. Det finns en korrelation mellan prolaktinnivå och grad av menstruationsrubbning där prolaktin är högre hos kvinnor med amenorré jämfört med de med oligomenorré respektive kvinnor med hyperprolaktinemi som har normala menstruationer [117]. Hypogonadism hos män kan leda till nedsatt libido, impotens, infertilitet och gynekomasti. Osteoporos kan förekomma hos både kvinnor och män vilket i första hand bedöms vara sekundärt till hypogonadism [121]. Spontan eller provocerbar galaktorré kan uppkomma hos båda könen men är vanligare hos kvinnor. Större tumörer kan i likhet med andra makroadenom i hypofysen ge symtom relaterade till tumörens storlek så som huvudvärk, synpåverkan och hypofyssvikt.

9.3 Utredning

Rekommendation

- Prolaktin skall kontrolleras hos alla patienter med symtom och kliniska fynd talande för hyperprolaktinemi (+++).
- Vid konstaterad hyperprolaktinemi och efter övervägande av sekundära orsaker till prolaktinstegringen bör patienten utredas med MR hypofys med kontrast (+++).
- Vid kontraindikation mot MR-undersökning bör DT hypofys utföras.
- Patienter med suprasellärt växande chiasmanära prolaktinom eller vid ögonmuskelpåverkan bör genomgå fullständig syn- och ögonundersökning vid diagnos.
- Prolaktin skall kontrolleras hos alla patienter med nyupptäckt hypofystumör, oavsett orsak till att radiologisk undersökning är utförd, för att bekräfta eller utesluta prolaktinom.

Vid utredning av en patient med symtom på hyperprolaktinemi och kvarstående förhöjt prolaktin i serum skall initialt sekundära orsaker till prolaktinstegringen övervägas, se tabell 1. Detta sker genom en noggrann anamnes inklusive läkemedelsgenomgång, klinisk undersökning, provtagning för kontroll av njurfunktion och thyroideaprover samt överväg graviditetstest hos fertila kvinnor.

Diagnosen prolaktinom kräver både labroratorieanalys med förhöjt prolaktin samt radiologiskt fynd av en hypofystumör i paritet med prolaktinstegringen. Det är sällan som patienter med prolaktinom opereras och därmed får man hos majoriteten av patienterna ingen PAD-verifiering av diagnosen, men sjunkande prolaktin och tumörregress efter insatt läkemedelsbehandling stödjer diagnos prolaktinom.

Tabell XX: Orsaker till förhöjt prolaktin.

Fysiologiskt	**Patologiskt**	**Farmakologiskt** ett urval av läkemedel
Stress	*Hypothalamus sjukdomar*	*Antidepressiva*
Excessiv träning	Tumörer	Amitryptilin
Graviditet	Kraniofaryngeom	Klomipramin
Amning	Germinom	Paroxetine
Sömn	Meningeom	*Antiemetika och GI-preparat*
	Metastaser	Domperidon
	Infiltrativa sjukdomar	Metoklopramid
	Sarkoidos	*Antihypertensiva*
	Tuberkulos	Verapamil
	Langerhans-cell histiocytos	*H_2 blockare*
	Strålbehandling	*Neuroleptika*
	Hypofys sjukdomar	Haloperidol
	Prolaktinom	Levomepromazin
	Tumörer med multipel hormonproduktion, ex vid akromegali	Paliperidon
	Makroadenom (stjälkpåverkan)	Perfenazin
	Lymfocytär hypofysit	Risperidon
	Skada hypofysstjälken	*Opioider*
	Övrigt	Morfin
	Primär hypothyreos	Metadon
	Kronisk njursvikt	*Östrogener*
	Levercirros	
	Epilepsianfall	
	Bröstkorgstrauma	
	Polycystiskt ovarie syndrom	
	Idiopatiskt	

Modifierad från Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed, Kronenberg et al.2008

9.3.1 Biokemi

Rekommendation

- För att ställa diagnos hyperprolaktinemi skall prolaktin kontrolleras i serum om möjligt i ett ostressat tillstånd (+++).
- Patienter med förhöjt prolaktin utan symtom eller kliniska fynd på hyperprolaktinemi bör utredas avseende makroprolaktinemi (++).
- Hos patienter med hyperprolaktinemi kontrolleras prover för att identifiera gonadotropinsvikt samt hos patienter med prolaktinom skall även övriga hypofyshormonprover kontrolleras för att identifiera tumörer med multipel hormonöverproduktion (vanligast GH).
- Patienter med makroprolaktinom skall screenas för hypofysinsufficiens.

Hyperprolaktinemi föreligger när prolaktin överstiger referensintervallet för den aktuella laboratoriemetoden. Blodprovet bör tas under minst möjlig stress. Oro vid venpunktion, kraftig fysisk aktivitet samt akut sjukdom kan leda till en fysiologisk prolaktinstegring.

Prolaktin frisätts pulsatilt med de högsta värdena under sömn, vilka kan kvarstå några timmar efter uppvaknandet. Många laboratorier rekommenderar därför att prolaktin tas cirka 2-3 timmar efter uppvaknandet. Fertila kvinnor har högre prolaktin jämfört med postmenopausala kvinnor och män. Man skall vara uppmärksam på att olika laboratorier använder olika metoder och viss nivåskillnad föreligger. Majoriteten av alla svenska sjukhuslaboratorier rapporterar numera prolaktin i måttenheten mIE/L (omräkningsfaktor 1 µg/L = 21,2 mIE/L). Hos majoriteten av patienterna rekommenderas upprepad provtagning av prolaktin framförallt hos patienter med lätt förhöjt värde rekommenderas omkontroll av prolaktin på eftermiddagen i ett så ostressat tillstånd som möjligt.

Makroprolaktinemi skall misstänkas vid hyperprolaktinemi utan typisk klinisk bild. Majoriteten av prolaktin i serum cirkulerar i monomer form (23kDa) men prolaktin kan även förekomma i större isoformer så kallat makroprolaktin, vilket vanligen består av komplex mellan prolaktin och IgG-antikroppar [122, 123]. Olika analysmetoder har olika känslighet för makroprolaktin. Med vissa analysmetoder går det att uppskatta koncentrationen lågmolekylärt (monomert) prolaktin efter PEG-fällning. Några laboratorier analyserar alltid lågmolekylärt prolaktin vid förhöjd prolaktinnivå medan andra analyserar vid begäran. Makroprolaktin ger hyperprolaktinemi genom minskad clearence och anses inte ha någon klinisk effekt [124].

Storleken på prolaktinstegringen kan vara en vägledning vid utredning av hyperprolaktinemi, detta då det finns en positiv korrelation mellan prolaktinnivå och tumörvolym. Om prolaktin överstiger 4000-5000 mIE/L talar detta för ett prolaktinom [120, 125, 126]. Vid lägre nivåer måste andra tillstånd övervägas, detta gäller framför allt vid makroadenom i hypofysen då sekundär prolaktinstegring pga stjälkpåverkan kan misstänkas. Det är dock viktigt att komma ihåg att upp till 25 % av mikroprolaktinomen kan ha prolaktin <2000 mIE/L [127]. Falskt lågt prolaktin kan med vissa laboratoriemetoder uppkomma vid extremt höga prolaktinnivåer, så kallad ”Hook effekt” [128, 129]. Om provtagningsresultatet visar normalt eller lätt förhöjt prolaktin hos en patient med ett misstänkt makroprolaktinom bör provet spädas för att utesluta detta.

9.3.2 Radiologi

Då det är vanligt med hypofysincidentalom i den vuxna befolkningen [112] är det viktigt att överväga sekundära orsaker till hyperprolaktinemi, korrelera tumörstorlek till prolaktinnivå samt utesluta makroprolaktinemi innan diagnos prolaktinom ställs. Om MR hypofys är normal och sekundära orsaker till hyperprolaktinemin i möjligaste mån har uteslutits benämns tillståndet idiopatisk hyperprolaktinemi. Möjliga förklaringar till detta kan vara ett mikroprolaktinom som är så litet att det inte kan detekteras med dagens bilddiagnostiska tekniker alternativt en rubbning i hypothalamiska dopaminhämningen [130].

I övrigt se avsnitt Radiologi.

9.3.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendation

Fullständig syn- och ögonundersökning rekommenderas för patienter med chiasmanära makroadenom vid diagnos alternativt vid symtom på ögonmuskelpåverkan [120]. I övrigt vg. *se avsnitt Ögon.*

9.3.4 Patologi

Se kapitel X

9.3.5 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för prolaktinom är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E22.1 (hyperprolaktinemi)

9.4 Behandling

Rekommendation

- Målet med behandling av prolaktinom är att normalisera symtom, återställa normal gonadfunktion samt vid stora tumörer att minska tumörvolym och eventuell ögonpåverkan.
- Dopaminagonister är mycket effektiva i att normalisera prolaktin och minska tumörstorlek och är därför ett förstahandsval till patienter med prolaktinom.
- Kirurgi bör övervägas vid utebliven eller otillräcklig effekt alternativt biverkningar av dopaminagonistbehandling samt vid aggressiva/maligna tumörer.
- Strålbehandling kan övervägas som komplement till kirurgi eller när kirurgi inte är möjlig hos patienter med biverkningar av dopaminagonister, resistenta prolaktinom samt vid aggressiva/maligna tumörer.

9.4.1 Läkemedelsbehandling

Rekommendation

- Dopaminagonistbehandling är förstahandsval till patienter med prolaktinom oavsett prolaktinnivå, tumörstorlek eller förekomst av synpåverkan (+++).
- Kabergolin bör i första hand ges till patienter med makroprolaktinom då den är mer effektiv i att sänka prolaktin och minska tumörstorlek jämfört med övriga dopaminagonister.

I Sverige finns tre dopaminagonister för behandling av prolaktinom: bromokriptin, kabergolin samt quinagolid. De skiljer sig åt avseende halveringstid men även i receptoraffinitet [131]. Vid intolerans eller om inte behandlingsmålet uppnås med en av dopaminagonisterna, bör man byta till en annan då biverkningar samt svar på behandling mellan de tre preparaten kan variera hos den enskilda patienten. Många studier har dock visat att kabergolin är mer effektiv i att sänka prolaktin, minska tumörstorlek samt har färre biverkningar jämfört med de övriga två [132-135] och är ett förstahandsval framförallt till patienter med makroprolaktinom.

Kabergolin: Startdos 0,25 mg 2 gånger per vecka eller 0,5 mg en gång per vecka. Dosen ökas utifrån mätning av prolaktin. Vanlig underhållsdos är 0,5-2 mg per vecka.

Bromokriptin: Startdos 1,25 mg till natten, ökas efter några dagar till en vecka till 2,5 mg dagligen. Efter en månad kontroll av prolaktin och dosen ökas med 1,25-2,5 mg till normoprolaktinemi. Vanlig underhållsdos är 2,5-7,5 mg dagligen, uppdelat på 1-2 doser.

Quinagolid: Startdos 25 µg till natten i 3 dagar, 50 µg i 3 dagar och därefter 75 µg en gång per dag. Dosökning utifrån effekt och biverkningar.

Kommentar till behandling;

- Vid initiering av dopaminagonistbehandling kan återställande av ovulation och fertilitet ske snabbt och patienten skall vid behandlingsstart upplysas om detta och vid behov informeras om anti-konception.
- Vid makroprolaktinom kan tätare kontroll av prolaktin samt dostitrering vara aktuell.
- Vid initiering av medicinsk behandling till patienter med makroprolaktinom med synfältspåverkan är det mycket viktigt med tät uppföljning av patienten med regelbundna visus- och synfältskontroller samt kontroll av prolaktin för att säkerställa att behandlingen har effekt.
- Beakta risk för likvorré vid dopaminagonistbehandling av stora tumörer framför allt de med radiologiska tecken på att tumören eroderar sellabotten.

Till fertila kvinnor med mikroprolaktinom, utan graviditetsönskan, som inte tolererar eller svarar på dopaminagonistbehandling kan man vid hypogonadism istället överväga att ge substitution med könshormon under kontroll av prolaktinnivå och tumörstorlek [120, 125]. Detsamma gäller män med små tumörer och hypogonadism där testosteron kan ges om fertilitet inte är ett önskemål. Hos postmenopausala kvinnor med mikroprolaktinom utan symtom kan man överväga att avstå behandling under fortsatt uppföljning, då mikroprolaktinom sällan tillväxer. Små studier av patienter med mikroprolaktinom som följts utan behandling mellan 4 till 6 år har

visat att risken för tumörtillväxt är låg (0-15 %) och att man i vissa fall istället kan se en förbättring över tid [136-138].

9.4.2 Biverkningar av dopaminagonister

De vanligaste biverkningarna av dopaminagonister är illamående, kräkningar, yrsel, postural hypotension, huvudvärk, nästäppa och förstoppning. Utöver dessa biverkningar så kan dopaminagonistbehandling utlösa eller försämra en impulskontrollstörning, såsom hypersexualitet och spelberoende, eller psykotisk sjukdom.

Långtidsbehandling med ergot-deriverade dopaminagonister (bl a karbergolin) till patienter med Parkinsons sjukdom har visat en ökad förekomst av hjärtklaffpåverkan. Normal dos till patienter med Parkinsons sjukdom är dock betydligt högre (3-7 mg/dag) jämfört med de standarddoser som används till prolaktinom (1-2 mg/vecka). Vad gäller behandling med kabergolin till prolaktinompatienter har man hittills inte funnit en säkerställd ökad risk för kliniskt signifikant klaffinsufficiens. Ekokardiografisk undersökning är motiverad hos patienter med blåsljud på hjärtatsamt vid behandling med höga doser under längre tid. I nuläget finnms det dock ingen konsensus på vid vilken dos eller kumulativ dos detta gäller [139]. Några guidelines ser ingen indikation för ekokardiografi vid standarddoser av kabergolin [120, 126].

9.4.3 Kirurgi

Rekommendation

Kirurgi bör övervägas hos

- Symtomatiska patienter som är intoleranta mot dopaminagonister.
- Patienter med resistenta prolaktinom med symtom på hyperprolaktinemi alternativt där tumören tillväxer trots maximal tolererbar dos av dopaminagonist.
- Makroprolaktinom med synpåverkan som inte svarar på dopaminagonistbehandling med förbättring av visus/synfält och tumörregress.
- Läckage av cerebrospinalvätska under behandling med dopaminagonist
- Kvinnor med behandlingsrefraktärt makroprolaktinom med graviditetsönskan.

Kirurgisk behandling botar sällan makroprolaktinom, framförallt inte tumörer som växer invasivt, men vid mikroprolaktinom finns en god chans till bot. I en sammanställning av 50 studier avseende operation av prolaktinom sågs initialt normaliserade prolaktinvärden hos 75 % av mikroprolaktinomen och 34 % av makroprolaktinomen men med en recidivfrekvens på 18 respektive 23 % [140]. En stude har visat 91 % långtidsremission efter operation av mikroprolaktinom [141]. Det finns förespråkare för kirurgi som en definitiv behandling för mikroprolaktinom istället för medicinsk behandling. Men konsensus i Sverige liksom i världen är att rekommendera dopaminagonister som förstahandsval och reservera kirurgi till de som inte tål eller svarar på medicinsk behandling.

9.4.4 Strålbehandling

Strålbehandling är vanligen ett tredjehandsalternativ vid behandling av patienter med prolaktinom. Strålning kan övervägas som komplement till kirurgi eller när kirurgi inte är möjlig hos patienter med biverkningar av dopaminagonister, resistenta prolaktinom samt vid aggressiva/maligna tumörer. Men effekten på både prolaktinnivå och tumörstorlek är måttlig och den fulla effekten av strålbehandling tar lång tid (år) varför huvudindikationen för strålbehandling av prolaktinom i första hand är att kontrollera tumörtillväxt.

Strålbehandling kan ges med olika modaliteter: stereotaktisk strålbehandling, fraktionerad strålbehandling samt protonstrålning (se kapitel 8.3). Stereotaktisk teknik är ett alternativ för små tumörer och konventionell fraktionering för större makroadenom eller tumörer nära synapparaten. Biokemisk remission (dvs normalt prolaktin utan läkemedelsbehandling) efter stereotaktisk strålbehandling till patienter med prolaktinom varierar stort mellan olika studier, 15-83 % och risken att utveckla hypofysinsufficiens mellan 16-41 [142]. I en nylig multicenter studie av 289 patienter med prolaktinom som erhållit stereotaktisk strålbehandling sågs biokemisk remission hos 28 %, 41 % och 54 % av patienterna efter 3, 5 respektive 8 års uppföljning, 25 % av patienterna utvecklade hypofysinsufficiens [142].

9.4.5 Resistenta prolaktinom

Rekommendation

Behandling av symtomatiska patienter med resistenta prolaktinom;

- Patienter som står på bromokriptin eller quinagolid bör byta till kabergolin (+++).
- Hos patienter med partiellt svar på dopaminagonistbehandlingen rekommenderas doshöjning till maximalt tolererbar dos under beaktande av biverkningar (+).
- Vid uteblivet svar på läkemedelsbehandling överväg kirurgi alternativt strålbehandling (+++).
- Vid aggressivt växande prolaktinom som tillväxer under behandling med dopaminagonist eller efter kirurgi/strålning överväg behandling med temozolomid (++).

Majoriteten av patienter med prolaktinom svarar på standarddoser av dopaminagonister med snabb normalisering av prolaktin och signifikant reduktion av tumörstorleken. Dopaminagonistresistens, definierat som kvarstående hyperprolaktinemi samt <50 % reduktion av tumörvolymen, ses hos cirka 25 % av patienterna behandlade med bromokriptin och 10 % med kabergolin [120, 140]. Dopaminagonistresistenta prolaktinom är vanligen större, växer oftare invasivt och har högre proliferationsindex (Ki-67) jämfört med tumörer som svarar på behandling [143]. Orsaken till resistensen är inte till klarlagd men kan bero på ett minskat uttryck av dopamin D2-receptorer [144].

9.4.6 Maligna prolaktinom

Maligna prolaktinom är extremt ovanligt och har definitionsmässigt metastaser inom eller utanför CNS. Dessa tumörer bör diskuteras/handläggas av multidiciplinära team med onkologer, endokrinologer, neurokirurger och strålonkologer och kräver en högspecialiserad enhet (Vårdnivå D). Temozolomid rekommenderas till agressivt växande prolaktinom alternativt

prolaktinproducerande carcinom. Vid uteblivet svar på denna behandling kan andra cytostatika eller läkemedel övervägas (se kapitel x samt de Europeiska riktlinjerna [15].

9.5 Uppföljning och behandlingsutvärdering

Rekommendation

Mikroprolaktinom:

- Kontroll prolaktin 1-2 mån efter insatt behandling, därefter dostitrering utifrån prolaktinsvar och symtom. Vid normaliserat prolaktin med stabil behandling rekommenderas årliga kontroller.
- Första MR hypofys när prolaktin varit normalt i 1 år. Om minskad storlek av mikroadenomet, ny MR efter 2-3 år.
- Synundersökning behöver inte utföras på patienter med mikroadenom eller en isolerad stegring av S-prolaktin. Överväg utsättningsförsök när prolaktin varit normalt i 2-3 år. Bäst chans till recidivfrihet om tumör gått i regress.

Rekommendation

Makroprolaktinom:

- Kontrollera prolaktin efter dagar till 1-4 veckor efter insatt behandling, beroende symtom såsom synpåverkan men även andra neurologiska symtom samt tumörstorlek. Därefter dostitrering utifrån prolaktinsvar och symtom.
- MR hypofys efter individuell bedömning, vanligen efter 3-6 månader.
- Patienter med makroprolaktinom som påverkar synen behöver en ny synundersökning inom 1-2 veckor efter behandlingsstart (beroende på synnedsättningens grad).
- Patienter med makroprolaktinom som påverkade synen före behandling, men har normal syn vid 1-2 veckors kontroll, behöver inte fortsatt regelbunden ögonuppföljning, utan endast vid nya synsymtom eller misstanke om tumörtillväxt.
- Majoriteten av patienterna med makroprolaktinom måste fortsätta med dopaminagonistbehandling tillsvidare. Efter ett par år bör dosreduktion övervägas för att hitta lägsta effektiva dos och i vissa fall kan ett övervakat utsättningsförsök göras.

Vid mikroprolaktinom är behandlingsmålet i första hand normalisering av prolaktin och därigenom återställande av gonadfunktion och fertilitet. Vid makroprolaktionom är målet även minskning av tumörstorlek samt normalisering av eventuella ögonsymtom.

Om adenomet påverkar synen behöver en ny synundersökning utföras inom 1-2 veckor efter behandlingsstart (beroende på synnedsättningens grad). Om synen vid uppföljning fortfarande är påverkad, bör ny synundersökning göras med intervall som avgörs av endokrinolog i samråd med ögonläkare. Om synen däremot är normal vid 1-2 veckor behöver inte regelbunden ögonuppföljning planeras utan görs endast om patienten rapporterar nya synsymtom eller om endokrinolog på annat sätt vid uppföljning misstänker att tumören har tillvuxit. Synpåverkan kan kvarstå trots behandling och i så fall bör ögonläkare och/eller endokrinolog besluta om lämpligt upplägg för uppföljande synundersökningar.

Trots att behandlingseffekten av dopaminagonister till prolaktinom är väldokumenterad är den optimala behandlingslängden inte säkerställd. Hos patienter med mikroprolaktinom bör utsättningsförsök göras men hos makroprolaktinomen kan det hos många röra sig om en livslång behandling. I en meta-analys av 19 studier var remissionsfrekvensen efter utsatt dopaminagonistbehandling 21 % för mikroprolaktinom och 16 % för makroprolaktinom [145]. I studien sågs en ökad sannolikhet för remission hos patienter som behandlats mer än 2 år, hade en tumörvolymsreduktion på över 50 % samt hos patienter som behandlats med kabergolin jämfört med bromokriptin.

Om gonadfunktionen inte återhämtar sig efter normaliserat prolaktin, eller hos makroprolaktinom inom rimlig tid, bör behandling med testosteron respektive östrogen övervägas.

9.6 Graviditet

Rekommendation

Mikroprolaktinom och graviditetsönskan:

- Inled dopaminagonistbehandling med bromokriptin alternativt kabergolin.
- Utsätt behandlingen vid konstaterad graviditet.
- Prolaktin behöver inte följas under graviditeten då detta normalt stiger och inte säkert korrelerar till tumörtillväxt.
- Klinisk uppföljning rekommenderas för att identifiera symtom på tumörtillväxt.
- Gravida patienter med mikroprolaktinom behöver endast synundersökas vid nytillkommen synförsämring.
- Vid symtom tydande på tumörtillväxt såsom nytillkommen eller akut huvudvärk och/eller synpåverkan rekommenderas synfältsundersökning eventuellt följt av MR utan kontrast.
- Efter avslutad amning kontrollera prolaktin och överväg ny MR hypofys.

Rekommendation

Makroprolaktinom och graviditetsönskan:

- Avråd kvinnor med makroprolaktinom från att bli gravida tills tumören har svarat på medicinsk behandling och minskat i storlek (helst blivit intrasellär).
- Vid konstaterad graviditet sätts behandlingen ut. Undantag från detta är graviditet hos patienter med chiasmanära makroprolaktinon då fortsatt dopaminagonistbehandling kan vara aktuell.
- Makroprolaktinom bör skötas via specialistmödravården i samråd med endokrinolog (Vårdnivå D).
- Gravida patienter med makroprolaktinom bör synundersökas en gång varje trimester, oftare (t ex 1 gång per månad) vid chiasmanära tumör.
- Hos patienter med nytillkommen huvudvärk och/eller synpåverkan rekommenderas synfältsundersökning eventuellt följt av MR utan kontrast.

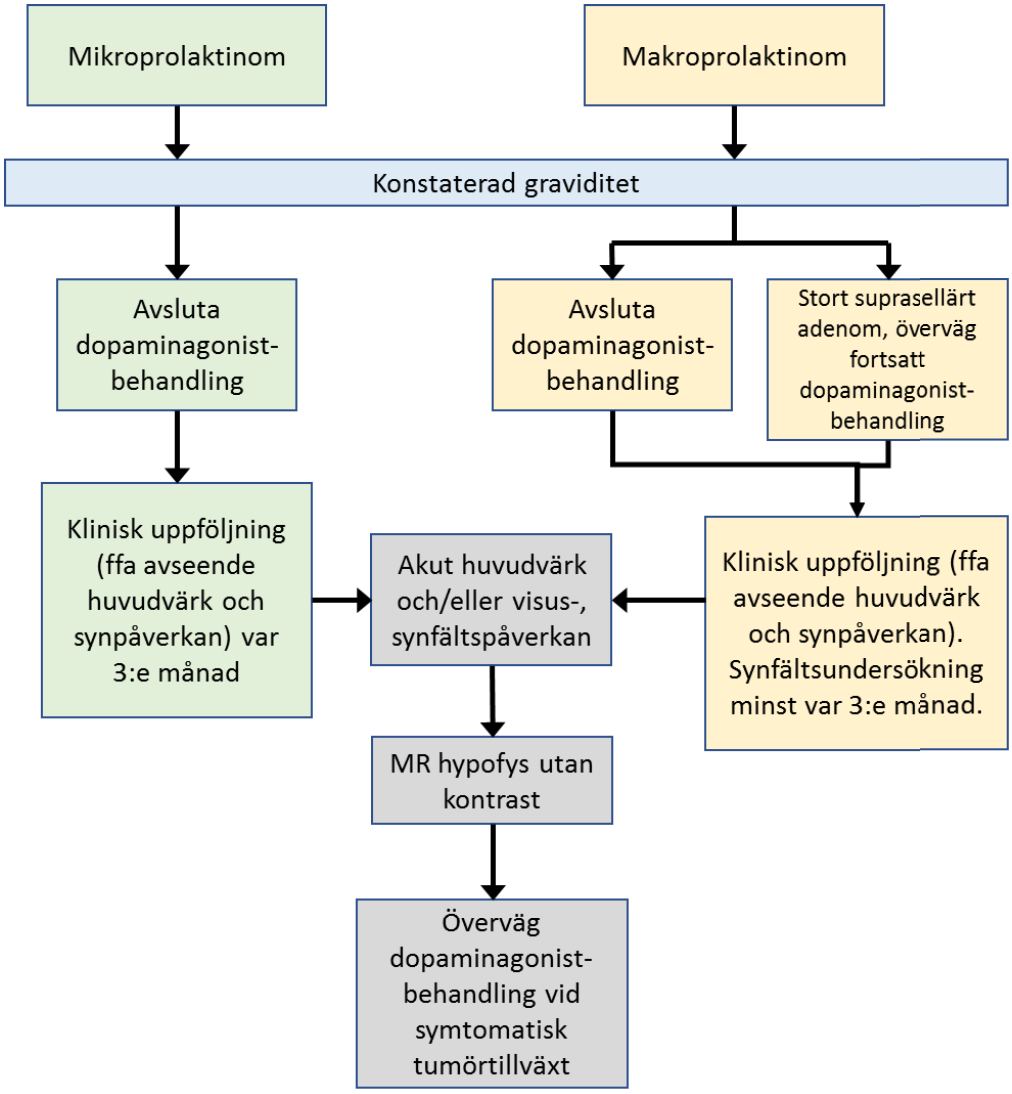
- Vid symtomatisk tumörtillväxt överväg insättning av dopaminagonist (bromokriptin alternativt kabergolin) under resterande graviditet. Vid fortsatt tumörtillväxt ställningstagande till hypofyskirurgi eller inducerad förlossning.

Prolaktinom kan tillväxa under graviditet dels på grund av östrogenets stimulerande effekt men även på grund av att dopaminagonistbehandlingen sätts ut. Risken för symtomatisk tumörtillväxt hos patienter med mikroprolaktinom är dock låg (2,5 %) till skillnad mot makroprolaktinomen. I en sammanställning av 16 studier sågs symtomatisk tumörtillväxt hos 18 % (52/288) av patienter med makroprolaktinom som innan graviditeten behandlats medicinskt, risken för tumörtillväxt hos de makroprolaktinom som tidigare opererats eller strålats var lägre (4,7 % (7/148) [146].

Bromokriptin är den dopaminagonist som funnits längst och det finns god dokumentation på att inducera graviditet hos patienter med prolaktinom utan några ökade risker för fostret [140, 142]. Det finns färre studier avseende kabergolin varför bromokriptin fortsatt för många är ett förstahandsval. Kabergolin används dock allt mer i klinisk praxis för graviditetsinduktion, då detta är mer vältolererat och effektivt, och det finns hittills inga indikationer på att det innebär någon riskökning, i litteraturen finns drygt 1000 graviditeter publicerade där man sammantaget inte sett några ökade risker för negativt graviditetsutfall eller missbildningar [142]. Patienten bör informeras och vara delaktig i val av behandling. Dokumentationen angående quinagolid och graviditet är mer sparsam.

Patienten får amma efter partus. Undantag från detta kan vara patienter med symtomgivande tumör såsom synfältspåverkan där dopaminagonistbehandling bör ges vilket kan leda till minskad möjlighet att amma. Det finns dock inga data på att amning leder till tumörtillväxt. Efter avslutad amning rekommenderas kontroll av prolaktin och en MR hypofys bör övervägas. Många gånger ses normaliserat prolaktin efter genomgången graviditet, en sammanställning av åtta studier har visat att en betydande andel (40 %) av kvinnorna är i remission efter en eller flera graviditeter men med betydande variation mellan studierna (17-68 %) [147]. Återinsättning av dopaminagonist rekommenderas till kvinnor med förhöjt prolaktin som inte återfår menstruationer.

Figur 1. Flödesschema, handläggning av prolaktinompatienter under graviditet. Modifierat utifrån Petersenn *et al* [148].



9.7 Barn – särskilda aspekter

Hypofysadenom är relativt sällsynt hos barn och ungdomar, de utgör 2- 3 % av alla intrakraniella tumörer [33, 149, 150]. De flesta hypofysadenom förekommer sporadiskt, endast ett fåtal är del i ett syndrom, t ex MEN1 eller familjär mutation av AIP-genen [151]. Prolaktinom står för cirka hälften av alla hypofysadenom, incidencen är osäker, men beräknas till < $0{,}1/10^6$.

Prolaktinom är ovanliga hos prepubertala barn, de diagnostiseras oftast från pubertetstart eller senare. De är vanligare hos flickor, och ses typiskt som mikroadenom. Makroadenom ses hos både pojkar och flickor, men är vanligare hos pojkar och de är ofta mer aggressiva med invasivt växtsätt och högre prolaktinnivåer [149, 152].

De vanligaste symtomen är försenad eller långsam progress av pubertet och tillväxt, menstruationsrubbningar, både primär och sekundär amenorré, galaktorré eller huvudvärk.

Makroadenom kan också ge synpåverkan och andra symptom på grund av tryck på omgivande normalvävnad. Gynekomasti är ovanligt fynd vid prolaktinom och är dessutom svårt att värdera eftersom de ses hos mer än hälften av pojkar under normal pubertet [153].

Barn är ofta stressade i samband med blodprov och lätt förhöjda stressorsakade prolaktinnivåer är vanligt. Därför kan det vara en fördel att göra serieprovtagning med prover var 30:e minut under ett par timmar under lugna förhållanden via en venflon, i syfte att särskilja en stressorsakad prolaktinstegring från en äkta hyperprolaktinemi. Även andra orsaker till höga prolaktinnivåer som hypotyreos, graviditet och påverkan av medicinering måste finnas med i differentialdiagnostiken liksom möjligheten av icke-hormonsecernerande adenom som trycker på hypofysstjälken.

Prolaktinom behandlas och följs upp på liknande sätt hos barn och vuxna. Behandlingsmålen är också identiska. Bromokriptin har använts längst, men kabergolin ger oftast mindre biverkningar i form av illamående, och har därför de senaste åren oftast varit förstahandsval hos barn och ungdomar [151]. Man kan starta med kabergolin 0,25 mg 1 gång per vecka, efter prolaktinsvar justeras dosen uppåt och ges oftast 2 gånger per vecka [154]. Om dosen tas på kvällen tolereras medicineringen i regel bättre. Det finns inte mycket dokumentation kring quinagolid i den pediatriska populationen, de två andra dopaminagonisterna bör användas i första hand [154]. Kirurgi kan bli aktuell vid intolerens eller utebliven effekt av läkemedelsbehandling.

KAPITEL 11

10Akromegali

10.1 Bakgrund och orsaker

Akromegali beskrevs första gången 1886 av den franske doktorn Pierre Marie. Namnet akromegali kommer från grekiskans *akro* (spets/ände) och *megali* (stor). Akromegali/gigantism (jätteväxt) är en sällsynt tumörform och den näst vanligaste av de hormonproducerande tumörerna i hypofysen. Vid akromegali insöndras tillväxthormon (*growth hormone*, GH) i ökad mängd från hypofysen vilket leder till de karakteristiska kroppsliga förändringar som gett namn åt sjukdomen. Från hypothalamus frisätts GHRH (*growth hormone releasing hormone*) med en stimulerande effekt på GH sekretionen samt somatostatin med en hämmande inverkan. Ghrelin, en peptid som huvudsakligen bildas i magsäckens endokrina celler har också en GH frisättande effekt.

Prevalensen av akromageli anges vanligen till cirka 20-80/miljon [155]. Incidensen I Sverige under 1991-2018 var cirka 4 fall/miljon invånare/år (Svenska Hypofysregistret; https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer/). Medianålder för vuxna vid diagnos är 51 år (49 år för män och 53 år för kvinnor) och könsfördelningen är jämn. Vid diagnos rapporteras 65 % vara makroadenom, 20 % ha synfältspåverkan, 10 % visusnedsättning, 20 % gonadsvikt och cirka 5 % sekundär kortisol- respektive tyroideasvikt. Endast ett fåtal patienter har ADH svikt vid diagnos. Hos patienter upp till 30 år noteras i regel större tumörer med ett mer aggressivt växtsätt.

Maligna GH producerande hypofystumörer är mycket ovanliga. Ektopisk produktion av GHRH (GH-frisättande hormon) ledande till hyperplasi av hypofysens GH producerande celler är en mycket ovanlig orsak till akromegali och beskrevs första gången hos en patient med endokrin pankreastumör [156, 157]. Enstaka fall av ektopisk produktion av GH har rapporterats.

10.2 Symtom och kliniska fynd

Typiska yttre kliniska fynd är större händer och fötter (ökad ringstorlek, skostorlek) samt tillväxt av tunga, pannben och underkäke. Hos äldre noteras grövre ansiktsdrag (jämför med äldre fotografier), hos yngre mer svullnadstendens. Generellt noteras ökad svullnad i kroppen, grövre hud och hår samt ibland acne. Förändring i underkäken kan leda till ändrad bettställning och tandproblem. Svettningar, huvudvärk, ledvärk och snarkningar är vanligt förekommande [158, 159].

Då förändringarna sker långsamt tar det i regel många år innan diagnos ställs. I en svensk nationell studie av 132 patienter diagnostiserade 1991-2016 noterades att tiden från de första symtomen till diagnos var 4 år (median, range 0-32 år), oberoende av diagnosår (abstract, ICE, 2018). Fördröjning på 5,9 år (range 0-25) och 5,2 år (range 0-36) har rapporterats under 2 olika tidsperioder 1981-2006 [160], och i en annan studie noterades 5,5 års (SD 6.85) fördröjning [161].

Stora tumörer kan precis som för övriga hypofystumörer ge upphov till syn/synfältspåverkan och/eller orsaka hypofyssvikt.

Blandtumörer med samtidig överproduktion av prolaktin förekommer hos upp till 30 %, annan samtida hormonproduktion är mycket sällsynt.

10.3 Samsjuklighet

Rekommendation:

På grund av ökad risk för samsjuklighet, kontrollera och överväg nedanstående vid diagnos:

- Glukos, HbA1c, lipider
- BT, EKG, ekokardiografi
- Sömnapné, remiss för sömnregistrering på vida indikationer
- Karpaltunnelsyndrom, åtgärd kan anstå till normaliserade hormonnivåer
- Bettfunktion. Ev käkkirurgi skall anstå till normaliserade hormonnivåer
- Symtom från magtarmkanalen. Ej rutinmässig koloskopi. Dock vaksamhet och utredning, särskilt hos äldre patienter

Det finns en betydande comorbiditet vid akromegali i form av hypertoni, nedsatt glukostolerans, hjärtsvikt, hjärtförstoring, restriktiv lungsjukdom, artros och spinal stenos [162-165] Abreu, Pituitary, 2016,: PMID 27279011). Blodtryck, lipider och b-glukos skall kontrolleras och behandlas i förekommande fall. EKG och ekokardiografi bör utföras, särskilt vid misstanke om hjärtpåverkan [158, 159]. Vid misstanke på sömnapnésyndrom bör patienten remitteras för utredning [166]. I en nationell studie utgången från Svenska Hypofysregistret rapporterades 29% (75/259) av patienterna ha sömnapné, 43 av dessa hade sömnapnédiagnos före akromegalidiagnos. Efter screening med Epworth Sleepiness Scale (ESS) identifierades ytterligare 8% [167]. Problem med tunga, tänder och underbett är vanligt förekommande och remiss till tandläkare bör övervägas tidigt om det föreligger tandproblem [168].

Om det föreligger en ökad cancerrisk har länge varit en omtvistad fråga. I en metaanalys av 23 studier sågs något högre förekomst av cancer dock med reservation för selection bias pga en del singel centerstudier och små populationer [169]. Vid genomgång av 17 studier från 1957 till 2015 rapporterades motstridiga resultat där även andra faktorer inverkar som längre överlevnad pga mer effektiv behandling [170]. I en nyligen publicerad review konkluderades att åratals studier med divergerande resultat inte kunnat visa ett direkt kausalt samband mellan GH överskott och cancer [171].

I senaste Endocrine Society Guidelines [158] föreslår man (svag evidens) screening av kolonpolyper med koloskopi vid diagnos, kan dock övervägas hos patienter >50 år särskilt i kombination med övriga riskfaktorer [170].

Holdaway *et al* rapporterade 2008 att spontant GH <2,5 ug/L (med dåtidens RIA, sannolikt jämförbart med <1 ug/L med modern högkänslig immunoassay) och normalt IGF-I normaliserade standard mortality rate (SMR) hos patienter med akromegali [172]. I en nyligen publicerad metaanalys rapporterades förhöjd SMR i 17 studier publicerade före 2008 men inte i 9 studier som publicerades därefter, vilket man tillskrev en ökad användning av

somatostatinanaloger. Vidare rapporterades högre SMR hos patienter som inte var biokemiskt kontrollerade [173]. En svensk studie av patienter identifierade i Patientregistret 1987-2013 visade att SMR sjunker med tiden [174], och vid senaste uppföljningsdatum i Svenska Hypofysregistret, 2019-07-31, noteras också lägre SMR hos patienter med diagnos 2007-2017 (SMR 1,55) jämfört med de som fick diagnos 1991-2006 (SMR 3.23) (årsrapport, 2018).

10.4 Utredning

Rekommendation

- Misstanke om ökad GH sekretion bör väckas vid
  - Symtom och utseendemässiga förändringar typiska för akromegali
  - Samsjuklighet typisk för akromegali – fr a sömnapné, karpaltunnelsyndrom.

10.4.1 Biokemi

Rekommendation

- Vid klinisk misstanke och/eller nyupptäckt hypofystumör
  - Kontrollera IGF-I i serum (++++).
  - Kontrollera enstaka GH i serum (++).
- Om klinik och laboratorieanalyser inger misstanke om akromegali, remittera till endokrinolog
  - OGTT om ej helt klar biokemi (endast måttligt förhöjt IGF-I och GH <5 ug/L) (++).
  - GH kurva kan i vissa fall utföras som alternativ till OGTT (+).
  - Kontrollera övriga hypofysaxlar för eventuell samproduktion (fr a prolaktin) samt för att utesluta hypofyssvikt
- Analyser för GH och IGF-I bör uppfylla EMA's krav

Vid klinisk misstanke om akromegali eller för att utesluta akromegali vid nyupptäckt hypofystumör tas i första hand IGF-I. Ett för åldern normalt IGF-I talar starkt emot akromegali [158]. Tillstånd med minskad insulin tonus på levernivå som svält, anorexi, nedsatt nutrition, svår sjukdom, typ 1 diabetes och dåligt reglerad typ 2 diabetes ger lägre IGF-I nivåer och kompensatoriskt förhöjd GH sekretion [175]. Övervikt och fetma är associerad med lågt-normalt IGF-I och låg GH frisättning. En studie av 63 obesa individer visade stegring av både GH och IGF-I 12 månader efter gastric bypass kirurgi [176]. IGF-I sjunker med åldern och hos vuxna föreligger det ingen könsskillnad av betydelse. Peroralt östrogen (fr a p-piller) medför sänkt IGF-I pga leverpåverkan och därmed högre GH [177, 178].

Analyser för GH och IGF-I bör uppfylla EMA's krav (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf). En ökad harmonisering av analyser för GH och IGF-I har underlättat diagnostiska kriterier [179, 180]. Harmoniseringen gäller främst val av referenspreparationer (=standarder). Det finns stora variationer mellan kommersiella IGF-I

assays, och normala referensintervall med SDS angivelse över hela åldersspannet saknas ofta. Då IGF-I inte är en normalfördelad variabel ligger övre normalgräns längre från medelvärdet [181] och varierar mellan olika metoder [182]. Rutinlaboratorier som byter metod kan ibland ha kvar referensvärden från tidigare analysmetod. Det är därför viktigt att hålla sig uppdaterad med den 'egna' analysmetoden. Mot bakgrund av ovanstående behöver man inte driva utredningen vidare om det endast föreligger lätt förhöjt IGF-I utan klinisk misstanke om akromegali.

Vid utredning av akromegali rekommenderar vi att även ta ett enstaka GH särskilt om IGF-I endast är måttligt förhöjt, vilket kan bespara vidare utredning. I normalfallet talar ett spontant GH värde <1 ug/L emot akromegali, särskilt om den kliniska misstanken är svag, man måste dock beakta ev förekomst av mild akromegali [158]. Pga GHs stora dygns- ålders- och könsvariation saknas referensområden. Sekretionen uppvisar stark könsskillnad där fr a premenopausala kvinnor har betydligt högre nivåer jämfört med jämnåriga män [177]. Högsta nivåer noteras på morgonen och sjunker med åldern hos båda könen [183]. Fasta med flera faktorer (se ovan) kan ge högre GH nivåer och vid övervikt ses lägre GH nivåer [176, 178].

Om diagnosen anses säkerställd (stark klinisk misstanke, klart förhöjda GH- och IGF-I nivåer samt positivt radiologiskt fynd) behöver OGTT (*oral glucose tolerance test*) inte utföras. Om klinisk misstanke kvarstår och diagnosen inte anses säkerställd bör OGTT utföras. Hos friska individer skall GH supprimeras till <0,4 ug/L med de högkänsliga analysmetoder som numera används vid de flesta laboratorier [158, 178, 184]. Ännu lägre GH nadir, 0,17 ug/L, har dock rapporterats hos friska individer [185], i en annnan studie var lägsta värdet 0,09 ug/L hos män och 0,15 ug/L hos kvinnor (0,55 ug/L hos kvinnor med p-piller) [186]. Vidare har lägre GH nivåer både basalt och vid OGTT rapporterats hos friska överviktiga och obesa jämfört med normalviktiga [187]. I en studie av 25 patienter med verifierad akromegali och relativt låga GH nivåer, 4,3 ug/L, föll GH vid OGTT till <1 ug/L hos 13, och till <0,4 ug/L hos 7 av dessa [188]. Mot bakgrund av detta fynd är det, som nyligen påpekats [189], förvånande att man i senaste guidelines anger 1 ug/L som cut-off vid OGTT [158].

I vissa fall kan man som alternativ till OGTT göra en GH kurva då det finns rapporterat att spontan GH sekretion mätt under 3 timmar på morgonen hade samma tillförlitlighet som OGTT för att diagnosticera akromegali [190].

Utredning hos patienter med diabetes mellitus typ 1 kan innebära vissa diagnostiska svårigheter. Brist på insulin i portavenen och därmed minskad hepatisk produktion av IGF-I leder till ökad GH sekretion och kan ge en paradoxal stegring av GH vid OGTT [191].

10.4.2 Radiologi

Rekommendation

- Vid konstaterad akromegali ska MR hypofys med kontrast utföras (+++).
- Vid kontraindikation mot MR-undersökning bör DT hypofys genomföras.

Det GH producerande adenomet framträder som ett välavgränsat område som laddar kontrast sämre än omgivande vävnad. Vid upprepade undersökningar i syfte att bedöma storleksförändring behöver kontrast inte användas. Ektopisk produktion av GHRH (GH-frisättande hormon) ledande till hyperplasi av hypofysens GH producerande celler är en mycket ovanlig orsak till akromegali.

Se avsnitt Radiologi.

10.4.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendation

- Fullständlig syn- och ögonundersökning bör utföras på patienter med chiasmanära GH adenom (kap 6.3).

Se avsnitt Ögon.

10.4.4 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för akromegali är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E22.0 (akromegali)

10.5 Behandling

Målet med behandling av akromegali är att göra patienten symtomfri, normalisera GH/IGF-I nivåer samt vid stora tumörer att minska tumörvolymen. Kirurgi är ett första handsalternativ. Läkemedelsbehandling är aktuell om patienten inte är operabel eller om en förhöjd GH produktion kvarstår efter kirurgi. Strålbehandling bör ges om tumören växer trots pågående läkemedelsbehandling och kan övervägas i fall där biokemisk kontroll ej uppnås på annat sätt.

Rekommendationer

- Alla patienter med nydiagnostiserad akromegali bör diskuteras på multidisiplinär konferens för att ges en rekommendation om optimal behandling.
- Behandlingen är i första hand kirurgi (+++).
- Reoperation kan övervägas i fall där en kvarvarande tumörrest huvudsakligen är belägen intra/infra/suprasellärt (+).

10.5.1 Kirurgi

Kirurgi utgör grundstommen i behandlingen av akromegali. Tumörväxt in i sinus cavernosus är i regel inte åtkomlig för kirurgi. I en metaanalys av närmre 1000 patienter som var opererade med transsfenoidal operationsmetodik erhölls remission hos cirka 75 % av de icke-invasiva adenomen jämfört med <50 % av de invasiva makroadenomen [192].

10.5.1.1 Pre-operativ behandling med somatostatinanaloger

Rekommendation

Rutinmässig pre-operativ behandling med somatostatinanaloger i syfte att minska tumörvolymen rekommenderas inte (++).

Nyttan av förbehandling med somatostatinanaloger (SSA) inför operation i syfte att minska utbredningen av tumören är omdiskuterad. I en nyligen publicerad meta-analys (5 randomiserade och 7 icke randomiserade studier [193] utvärderades effekten på kort sikt (inom 6 mån post op) hos 688 patienter, och på längre sikt (mer än 6 månader) hos 397 patienter. I båda kohorterna hade majoriteten makroadenom. På kort sikt uppnåddes biokemisk remission hos fler i den SSA behandlade gruppen, 162/321 (50,5%) vs 129/367 (35%), efter längre uppföljning var skillnaden inte signifikant (133/202, 66% vs 107/195, 55%). Detta förklaras förmodligen av en carry-over effekt av preoperativ behandling med depåpreparat och kort uppföljning. I en grupp med invasiva makroadenom (n=88) sågs nytta av SSA på kort sikt, biokemisk remission hos 19/43 (44%) vs 7/45 (16%); carry-over effekt kan ha bidragit. Effekten på lång sikt var ej möjlig att utvärdera pga av att patienterna efter hand erhållit adjuvant behandling. Ingen skillnad förelåg för post-operativa komplikationer. Sammanfattningsvis motiverar inte de redovisade erfarenheterna till en rutinmässig förbehandling med SSA.

10.5.2 Läkemedelsbehandling

10.5.2.1 Översikt av läkemedel

Dopaminagonister (DA)

Hämmar insöndring av GH från hypofystumören. Påverkar även signalering i dopaminreceptorer i andra organ, t.ex. hjärnan. Kabergolin och i viss mån bromokriptin, men inte quinagolid, binder också till 5 HT-2B receptorer i hjärtats klaffar. DA är inte registrerade för behandling av patienter med akromegali men används i enstaka fall i klinisk praxis.

Somatostatinanaloger (SSA)

Det finns 5 typer av somatostatinreceptorer, sstr 1-5. Läkemedel, som är riktade huvudsakligen mot sstr2 (första generationens SSA; oktreotid, lanreotid), hämmar insöndring av GH från hypofystumören. Minskar även insöndringen av insulin och gastrointestinala hormoner. Långverkande preparat (registrerade läkemedel Sandostatin LAR, Somatuline Autogel) administreras im, Somatuline Autogel kan även ges djupt sc. Det finns ett kortverkande preparat (Sandostatin) som ges subcutant 2-3 gånger dagligen.

Andra generationens SSA (pasireotid) har en högre affinitet till somatostatinreceptor typ 1, 3, och framför allt typ 5. Behandling med pasireotid (Signifor) hämmar insöndringen av inkretiner mer än glukagon, vilker kan medföra stigande blodsocker. Långverkande pasireotid (Signifor LAR) administreras im, kortverkande sc.

Pegvisomant

Pegylerad rekombinant GH analog, pegvisomant (Somavert), fungerar som en GH receptorantagonist, dvs blockerar bindningen av GH till receptorn i perifera vävnader och sänker därmed IGF-I produktionen. GH nivåerna kan stiga kompensatoriskt (GH kan ej mätas med sedvanliga analysmetoder pga av interferens med pegvisomant). Pegvisomant har inte visats påverka tumörstorleken. Somavert administreras sc dagligen eller uppdelat på 2-3 doser per vecka. I Sverige är pegvisomant inte godkänt som förstahandspreparat vid akromegali.

10.5.2.2 Biverkningar

Dopaminagonister

Vanliga: illamående, ortostatism, förstoppning, yrsel, nästäppa, Raynaud fenomen.
Ovanliga: depression, psykos, ändrad impulskontroll (hypersexualitet, spelberonde, shopping beroende; frekvens okänd). Hos patienter med känd psykiatrisk sjukdom skall dopaminagonister endast ges i samråd med psykiater pga att medlen kan förvärra/ utlösa depression psykos.

SSA

Vanliga: gastrointestinala (diarre, steatorre, magknip, illamående, uppblåsthet). Ofta spontant övergående efter dagar-veckor. Pankreasenzymer till måltider kan lindra besvären.

Gallsten/grus i gallvägar ses hos cirka 30%. Gallstensanfall kan komma i anslutning till att behandlingen avslutas och gallblåsan återfår sin kontraktilitet.

Hyperglykemi, diabetes särskilt hos patienter med fetma/nedsatt glukosintolerans. Rubbningar i glukosomsättningen är betydligt vanligare vid behandling med pasireotid jmf med oktreotid/lanreotid; hyperglykemi hos 29% vs 8%; diabetes hos 25% vs 4%.

Ovanliga biverkningar: Håravfall (3-6 %), påverkan av hjärtats retledningssystem med bradykardi och synkope (sällsynt).

Pegvisomant

Leverpåverkan (ASAT/ALAT stegring, ovanligt alkalisk fosfatas stegring), i regel övergående under fortsatt behandling. Leverpåverkan har rapporterats mer frekvent vid kombination pegvisomant /SSA.

10.5.2.3 Läkemedelsbehandling, rekommendationer och bakgrund

Rekommendationer – Medicinsk behandling i första hand

- Medicinsk behandling bör ges till patienter med kvarstående högt IGF-I efter operation/reoperation, samt i fall där operation anses olämplig (+++).
- Patienter som ges medicinsk behandling bör bedömmas på universitetsklinik, alt. i samråd med endokrinolog på universitetsklinik.
- Somatostatinanaloger (SSA) av första generationen (oktreotid, lanreotid) är förstahandsval (+).
- Kortverkande SSA kan vara aktuellt hos patienter med svår huvudvärk orsakad av akromegali (+++).
- Behandling startas i regel med 10-20 mg (Sandostatin LAR) resp 60-90 mg (Somatuline Autogel) var 4:e vecka och titreras var 3:e månad tills IGF-I normaliserats.
- MR hypofys bör utföras efter 6-12 månader (beroende på tumörens närhet till chiasma vid behandlingstart), samt vid stigande GH/ IGF-I nivåer under pågående behandling (+++).
- Till patienter med mild akromegali, IGF-I <1,5 gånger ovan referensområdet, kan kabergolin prövas som förstahandsläkemedel (+).

10.5.2.4 Somatostatinanaloger (SSA) riktade mot sstr2 (oktreotid, lanreotid) – Biokemisk effekt

Andelen patienter som erhåller biokemisk kontroll, definierat som normalt IGF-I, varierar i olika studier. Olika inklusionskriterier, framförallt GH/IGF-I nivåer före start, samt selektion av patienter som tidigare svarat på kortverkande SSA bidrar till detta. I den största studien av medicinskt obehandlade patienter deltog 358 patienter med makroadenom. GH medelvärde vid start var 20 µg/L, IGF-I 3 gånger över ref. nivån. Patienterna randomiserades till oktreotid LAR (20-30 mg var 4:e vecka) eller pasireotid LAR (40-60 mg var 4:e vecka) under 12 månader. 24% i oktreotid LAR gruppen uppnådde normal IGF-I nivå [194]. I en studie av 89 patienter med makroadenom, där lanreotide Autogel gavs under 48 veckor som primär behandling, erhöll 40% normalt IGF-I [195]. Patienter med mild akromegali får oftare ett bra svar. Komplett biokemisk resistens, dvs ingen effekt på GH/IGF-I, är ovanligt, uppskattningsvis <5%.

Hos patienter med svår huvudvärk pga akromegali kan SSA snabbt (inom timmar-dygn) leda till symptomlindring. Kortverkande analoger (oktreotid sc) doserat flera gånger dagligen har i klinisk praxis visat sig vara mer effektivt än långverkande. Pasireotid verkar ha liknande effekter [196]. Mekanismen är okänd och förefaller oberoende av effekter på GH nivåer och tumörstorlek.

10.5.2.5 Effekter på tumörstorlek

Rapporterade effekter på tumörstorleken varierar sannolikt beroende på selektion av patienter, metodik och definition av regress. Av 90 fall med makroadenom som gavs lanreotid Autogel under 48 veckor erhöll 63% en tumörminskning med ≥20% [195]. I en annan studie av 30 patienter som fick primär medicinsk behandling med lanreotide Autogel under 6 månader erhölls en minskning av tumören med i genomsnitt 39% hos 23/30 patienter. Två tumörer (7%) ökade i storlek [197]. I den största kliniska studien randomiserades 358 fall till 12 månaders behandling med oktreotid eller pasireotid [194]. MR hypofys före och efter behandling utfördes hos 124 fall i oktreotid-armen varav 77% erhöll en minskad tumörstorlek, i genomsnitt med 40%.

Minskad tumörstorlek ses inom 3 månader, ytterligare regress efter 6 och 12 månader [198, 199]. Tumören ökar vanligen i storlek efter att behandlingen avslutas. Eftersom en hämmande effekt av SSA depot kan kvarstå upp till 4 mån [200] kan en ökad tumörstorlek noteras först cirka 6 månader efter utsättande av preparatet [201].

10.5.2.6 Dopaminagonister – effekt på biokemi och tumörstorlek

I en sammanställning av patienter med akromegali som behandlats med bromokriptin erhöll 12/116 patienter (10%) ett normalt IGF-I [202]. I en metaanalys av 160 behandlade patienter (varav 28 var preselekterade för DA känslighet) gavs 2-7 mg kabergolin/vecka. 34% erhöll ett normalt IGF-I. Samtida prolaktinstegring, lägre IGF-I nivåer före start och behandling under lång tid var associerade med ett bättre svar. Effekter på tumörstorlek dokumenterades i 49 fall varav 17 erhöll en ”viss minskning” [203, 204]. Sammanfattningsvis kan det vara motiverat att prova kabergolin vid mild akromegali; om utebliven effekt efter 3 månader kan behandlingen sättas ut.

10.5.2.7 Markörer för effekt av SSA

Ung ålder, stor/invasivt växande tumör, MEN 1 mutation samt isolerad familjär akromegali är associerat med ett sämre svar på SSA. Sparsamt granulationsmönster (sparsely granulated pattern) och hypointens signal på T2-viktad MR är också associerade med sämre effekt [83, 205]. Som grupp betraktat är en hög täthet av sstr2 receptorer associerat med ett bättre svar på

oktreotid/lanreotid [206]. Det finns dock många undantag, andra faktorer i tumören modifierar behandlingseffekten [90, 207].

Ett akut oktreotid test (50 µg sc) med provtagning av GH 2-6 timmar efter injektion har i vissa studier visat sig ge en god uppfattning om vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen [208, 209].

Rekommendationer – Medicinsk behandling i 2:a hand

- Vid otillräcklig effekt av SSA riktade mot sstr2 kan pegvisomant ges som monoterapi eller som tillägg till SSA (+++).
- Pegvisomant startas med 10-15 mg s.c dagligen (beroende av GH nivåer och kroppsvikt), titreras var 6.e vecka på basis av IGF-I. Hela dosen kan även ges vid ett tillfälle i veckan eller delas upp på två dostillfällen per vecka. GH analyser kan ej användas för att följa effekten.
- MR hypofys bör utföras efter 6-12 månader beroende på tumörens närhet till chiasma före behandlingsstart (med beaktande av en eventuell initial ökning av tumörstorlek till följd av utsättande av SSA), därefter 12 månader senare, samt vid stigande IGF-I nivåer (++).
- Leverprover (ASAT/ALAT/alkaliska fosfataser) skall kontrolleras före start av pegvisomant, samt var 4-6:e vecka under de första 6 månaderna efter start. Vid ALAT/ASAT stegring >5 gånger ovan ref området bör behandlingen utsättas (++).
- Vid chiasma-nära tumörer där operation ej bedöms vara ett alternativ kan pegvisomant kombineras med SSA (++).
- Till patienter med kvarvarande mild akromegali efter operation, IGF-I <1,5 gånger ovan övre ref området, kan kabergolin prövas i tillägg till SSA (+).

10.5.2.8 Pegvisomant - monoterapi

I en randomiserad studie av 112 patienter med IGF-I ≥1,3 gånger ovan ref. området jämfördes placebo med pegvisomant 10, 15 eller 20 mg/dag under 3 månader. IGF-I normaliserades hos 10 % i placebogruppen *vs.* 54%, 81%, och 8 % i pegvisomant grupperna [210]. I en öppen fortsättningsstudie med 40 mg som maximal dos, erhöll 87 av 90 patienter ett normalt IGF-I [211]. Av 2090 patienter som följdes i Acrostudy (non-interventional safety surveillance study, Pfizer) erhöll 53% ett normalt IGF-I efter 1 års behandling (medeldos 12,8 mg/dag). Efter 10 års behandling hade andelen ökat till 73% på en högre dos medeldos, 18.8 mg/dag [212]. Författarna påpekade att i många fall där IGF normalisering inte uppnåtts hade inte dosen upptitrerats.

Pegvisomant utövar inga effekter på själva tumören. Tumörvolymen rapporterades ökad hos 6,8%, minskad hos 16,8%. ASAT och/eller ALAT >3 gånger ovan övre referensområdet rapporterades hos 3,0%.

Eftersom pegvisomant specifikt motverkar effekter av GH och inte hämmar insöndring/effekter av insulin eller andra metabolt aktiva hormoner ger monoterapi jämfört med SSA en mer gynnsam effekt på glukosmetabolism samt lägre HbA1c nivåer hos patienter med diabetes [213, 214].

10.5.2.9 Pegvisomant-SSA - kombinationsterapi

SSA sänker GH nivåerna och minskar även insöndringen av insulin, vilket medför en lägre GH receptor mängd i levern och därmed minskad syntes av IGF-I (portalt insulin uppreglerar GH receptorer på leverceller). Litteraturen över kombinationsbehandling är svåröverskådlig, kontrollerade studier på stora patientmaterial saknas. I den första publikationen deltog patienter som inte uppnått normalt IGF-I under >6 månaders behandling med 30 mg oktreotid LAR eller 120 mg lanreotid Autogel. Flertalet hade en relativt mild akromegali, GH median 5,2 (0,4-69,8µg/L). Pegvisomant adderades 1 gång per vecka med startdos 10 mg, upptitrering till max 80 mg/vecka. Efter 42 veckor erhöll 18 av 19 som fullföljt studien ett normal IGF-I på median 60 mg (40-80 mg) pegvisomant per vecka [215]. I senare prospektiva kombinationsstudier från samma grupp har en lägre andel uppnått IGF-I normalisering. Av 57 patienter med förhöjt IGF-I under behandling med lanreotid Autogel 120 mg/mån erhöll 33 (58%) ett normalt IGF-I efter tillägg av pegvisomant, mediandos 60 mg/vecka [216]. I den enda studien där pegvisomant monoterapi jämförts med kombinationsbehandling sågs ingen säker skillnad. Patienter med IGF-I ≥1,3 gånger ovan ref området på behandling med oktreotid LAR 30 mg randomiserades till pegvisomant monoterapi (n=27, mediandos 20 mg/dag) eller till kombinationsbehandling med pegvisomant (n= 9, mediandos 15 mg/dag) under 40 veckor. 56% i monoterapi gruppen och 62 % i kombinationsgruppen erhöll normalt IGF-I [217]. I två retrospektiva långtidsstudier av totalt 139 patienter adderades pegvisomant till SSA, dos 80 respektive 140 mg/vecka. Normalisering av IGF-I uppnåddes i 78% respektive 67%.
Leverpåverkan med ALAT/ASAT stegring >3 gånger ovan ref området förefaller vara vanligare vid kombinationsbehandling; i den största studien, n=112, sågs detta hos 13,5% [218].

10.5.2.10 Kabergolin-SSA - kombinationsterapi

I en metaanalys av 77 patienter gavs kabergolin i dos 1-7 mg/vecka, medel 2,5 mg/vecka, i tillägg till SSA. Majoriteten av patienterna hade en mild akromegali (GH cirka 5 µg/L) och mild-måttlig IGF-I stegring. 52 % erhöll ett normalt IGF-I [203]. I fyra kombinationsstudier på totalt 171 patienter erhölls ett normalt IGF-I hos 30-48 % [204]. Sammanfattningsvis kan kabergolin vara värt att addera hos patienter med låg sjukdomsaktivitet men vid utebliven effekt efter 3 månader bör läkemedlet utsättas.

Rekommendationer – Medicinsk behandling i 3:e hand

- Pasireotid kan prövas a) till patienter med huvudvärk som ej bättras av första generationens SSA, b) till patienter som ej erhåller biokemisk kontroll på kombinationen SSA-pegvisomant, samt c) fall med chiasma-nära tumörer där operation ej är ett alternativ och där tumörreduktion ej åstadkoms med SSA (++).
- Behandlingen inleds med 40 mg per månad och titreras därefter var annan till tredje månad med hjälp av IGF-I.
- Fasteblodsocker och HbA1c bör monitoreras regelbundet under de första månaderna samt vid dosändring (+++).
- I övrigt se rekommendationer för 1:a generationens SSA.

10.5.2.11 Pasireotid

Effekten av pasireotid har utvärderats i en stor kontrollerad studie (n=338) av tidigare medicinskt naiva fall. Av 176 patienter erhöll 38.6 % ett normalt IGF-I med pasireotid LAR jmf med 23,6 %

med oktreotid [194]. Andelen med tumörminskning var i samma storleksordning; 81 % på pasireotid vs 77 % på oktreotid.

Patienter med IGF-I >1,3 gånger ovan ref. området efter ≥6 månaders behandling med oktreotid LAR eller lanreotid Autogel randomiserades till fortsatt behandling med samma läkemedel (aktiv kontroll, n=68) eller till pasireotid LAR (n=130). Tjugofem procent i pasireotid och ingen i aktiv-kontrollgruppen erhöll ett normalt IGF-I [219] tydande på att patienter, som ej svarat på 1:a generationens SSA, kan ha nytta av pasireotid. Biverkningar av klinisk betydelse är vanliga varför prepararatet rekommenderas först i tredje hand. Diabetes rapporterades hos 21% (pasireotid LAR 40 mg), 26% (60 mg) respektive 8 % i oktreotid/lanreotid gruppen [220].

10.5.2.12 Övriga kombinationsbehandlingar

Endast enstaka studier av kombinationen pegvisomant-kabergolin respektive pegvisomant-pasireotid har publicerats. På grund av små patientantal tas dessa data inte med här.

10.5.3 Strålbehandling

Rekommendation

- Strålbehandling kan övervägas vid resttumör och biokemisk aktivitet där reoperation inte är möjlig och/eller medicinsk behandling inte är tillräckligt effektiv (+).
- Tumörens storlek och läge avgör vilken typ av strålbehandling som är bäst lämpad – stereotaktisk strålbehandling eller fraktionerad strålbehandling med fotoner eller protoner (++).
- Behandling med dopaminagnister och somatostatinanaloger bör sättas ut 1-2 månader före och 1 månad efter strålbehandling.

Strålbehandling kan bli aktuell hos patienter som ej uppnår biokemisk kontroll efter kirurgi och/eller medicinsk behandling. Det kan ta lång tid innan effekt av strålbehandling uppnås varför medicinsk behandling ofta behövs i väntan på denna. Hypofyssvikt kan uppkomma många år efter given strålbehandling och lång uppföljningstid krävs.

Hittills har inga stora skillnader i effekter visats mellan konventionell (RT) och stereotaktisk strålbehandling (SRS) (224). Dock har inga direkt jämförande studier gjorts och patienter som fått SRS har i regel haft mindre tumörer. I den största studien av patienter som fått RT inkluderandes 656 patienter. 38 %, 50%, 63% och 55% erhöll normalisering av IGF-I efter 2, 5 10 och 20 års uppföljning [221]. I en färsk multicenterstudie av 371 patienter behandlade med SRS och följda med hormonprover i genomsnitt 79 mån [222] uppnåddes ett bestående normalt IGF-I efter 5, 10 och 15 år hos 43%, 59% och 64%. Hypofyssvikt uppkom hos 26% och 4% fick >1 ny cranialnervspåverkan. I en singelcenterstudie av 118 patienter behandlade med SRS och följda med avseende på hormonnivåer under längre tid [223] uppnådde 31, 43 respektive 71% biokemisk kontroll efter 3,7 och 20 år. Mediantiden till kontroll var 7.4 år. Femtio procent utvecklade en ny hypofyssvikt.

Vissa studier [57, 224] men inte alla [225] talar för större chans för hormonell kontroll om somatostatinanaloger utsätts före strålbehandling. Detta är bakgrunden till en rekommendation att tillfälligt sätta ut somatostatinanaloger /dopaminagonister 1-2 månader före och 1 månad efter denna.

För mer allmän information om strålbehandling se kapitlet ”Strålbehandling av hypofystumörer”.

10.6 Uppföljning

10.6.1 Post-operativ uppföljning

Rekommendationer

- Patienter som opereras pga makroadenom i hypofysen bör genomgå syn och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation och därefter ytterligare 9-15 månader senare förbedömning om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Kontroll av IGF-I och ett sporadiskt GH bör göras 3 månader efter operation (++).
- OGTT kan vara av värde om IGF-I nivån är lätt förhöjd samt för att bedöma fall av diskrepans mellan GH nivå och IGF-I.
- MR hypofys bör utföras tidigast 3 månader post-operativt (++).
- Kontroll av hypofysfunktionen bör göras postoperativt. *(Se kapitel hypofyssvikt)*
- Medicinering/ annan behandling för samsjuklighet skall fortlöpande omprövas under det första post-operativa året.

Ett IGF-I taget en månad efter operationen kan ge vägledning om patienten är botad. Det kan dock ta längre tid innan normalisering uppnås varför ny bedömning bör göras efter 3 och 6 månader.

Värdet av OGTT för att bedöma sjukdomsaktivitet respektive risk för recidiv efter operation är inte klarlagd. I en studie hade patienter med normalt IGF-I i kombination med ett lägsta GH värde <0,14 µg/L vid OGTT en bättre chans till bestånde bot jmf med patienter som hade GH >0,14 µg/L [226]. I en annan studie fann man inte en sådan relation [227]. Beträffande cut-off värden var god se Biokemi diagnostik.

Behandling för diabetes, hypertoni och sömnapné bör omprövas under det första post-operativa året då dessa tillstånd kan förväntas förbättras när akromegalin botas/mildrats.

10.6.2 Uppföljning av medicinskt behandlade patienter

Beträffande provtagning som är specifik för vissa läkemedel hänvisas till texten under respektive läkemedel.

Rekommendationer

- IGF-I och sporadisk GH nivå skall, efter att biokemisk kontroll uppnåtts, kontrolleras årligen. Oftare om biokemisk kontroll inte uppnåtts och/eller chiasmanära tumör. Ett IGF-I inom referensnområdet betraktas som biokemisk kontroll.
- Extra kontroll kan behövas vid start av peroral östrogenbehandling, tillkomst av leversjukdom eller annan allvarlig sjukdom (++).
- MR hypofys ska utföras vid stigande IGF-I GH nivåer (++).

Hos patienter som tar läkemedel mot akromegali enligt givna ordinationer ses väsentligen stabila IGF-I nivåer. Östrogenpreparat, särskilt perorala, samt sjukdomar som medför katabolism, tex dåligt reglerad diabetes mellitus, cancer, och svält minskar levers produktion av IGF-I, vilket bör beaktas vid utvärdering av om patienten är i biokemisk kontroll.

10.6.3 Återfall

Risken för sena recidiv hos patienter som initialt tett sig botade efter operation (normalt IGF-I och GH <1 µg/L vid OGTT) rapporters vara låg, <1 % - 6,5 % efter 10-12 års uppföljning [228, 229]. Behandling med somatostatinanaloger medför inte en bestående regress av ett GH producerande adenom. När denna avslutas ökar adenomet i storlek.

10.7 Graviditet

Rekommendationer

- Kvinnor med aktiv akromegali och graviditetsönskemål bör handläggas vid universitetsklinik och vara väl behandlade inför en planerad graviditet.
- Kvinnan bör kontrolleras på specialmödravård klinik och bör, förutom kontroll av tumöraktivitet, särskilt följas med avseende på blodtryck och glukosnivåer (++).
- Pågående medicinsk behandling med långverkande SSA bör om möjligt utsättas 2 månader före planerad graviditet. Kortverkande SSA kan ges fram till befruktning, pegvisomant fram till 1 månad före planerad graviditet (++).
- Hos kvinnor med stor tumörrest, hög sjukdomsaktivitet eller svår huvudvärk kan fortsatt/insättande av medicinsk behandling övervägas. Nyttan av behandling får ställas mot eventuella risker för moder och barn.

Under den första hälften av graviditeten vid akromegali ses ofta en reduktion av IGF-I nivåerna, sannolikt pga höga östrogennivåer som ger en GH resistens [230-234]. Akromegalisymptomen kan därvid mildras. Hos friska kvinnor sjunker hypofysärt GH markant under den sista trimesten medan IGF-I stiger, ibland till ovan ref området för icke gravida [235]. Detta förklaras av stigande nivåer av placentärt GH (variant GH). Placentärt GH har samma biologiska aktivitet men insöndras kontinuerligt till skillnad från hypofysärt GH som insöndras pulsatilt [236]. Hos kvinor med akromegali ses däremot oftast relativt stabila IGF-I nivåer under senare delen av graviteten, men nivåerna stiger vanligen snabbt efter förlossningen parallellt med att östrogennivåerna sjunker.

Hypofysadenomets storlek är i regel oförändrat under graviditet; tillväxt med påverkan av syn och synfält har rapporterats hos 5/145 (5 %) [234]. En ökning har ffa setts när SSA satts ut vid/ inför graviditet hos kvinnor där behandlingen tidigare lett till en regress av tumören.

I Endocrine Society Guidelines från 2014 [158] rekommenderas inte provtagning av GH under graviditet pga av tolkningsproblem (interferens med placentärt GH). Om GH analys anses av värde bör analysmetod specifik för hypofysärt GH användas.

Ibland behöver medicinsk behandling ges under graviditeten. SSA påverkar ej nivån av placentärt GH men passerar över till fostret [237]. Erfarenheten av SSA under graviditet är begränsad; andelen barn med låg födelsevikt förefaller vara ökad [238]. Risken för missbildningar tycks ej

vara ökad. Pasireotid bör ej ges under graviditet då dokumentation hos människa saknas samt den höga risken för försämrad glukosbalans hos modern.

Erfarenheten av behandling med pegvisomant under graviditet är liten [239]. Inga missbildningar är rapporterade. I en fallrapport kunde preparatet påvisas endast i mycket låg koncentration i navelsträngsblod respektive i serum hos det nyfödda barnet [240].

Kunskapen gällande behandling med dopaminagonister under graviditet vid akromegali är liten. Hos 6000 kvinnor med prolaktinom som behandlats med bromokriptin mestadels under tidig graviditet har man inte funnit några negativa konsekvenser för graviditetsutfallet. Erfarenheten av kabergolin under graviditet är mer begränsad (drygt 1000 kvinnor med prolaktinom), någon ökad risk för negativ inverkan på moder och foster är inte rapporterad. Merparten av kvinnorna har exponerats under första timestern och låga doser har i regel använts.

10.8 Amning

Kunskapen om läkemedelsbehandling hos ammande kvinnor med akromegali är mycket begränsad. Oktreotid passerar över till bröstmjölken [237] och rekommenderas inte under amning. Med tanke på den låga koncentrationen av oktreotid i serum efter peroral tillförsel är det dock oklart i vilken mån barnet skulle exponeras för en kliniskt betydelsefull dos. Dokumentation saknas beträffande lanreotid, preparatet påvisas dock i bröstmjölk hos försöksdjur. Pegvisomant förefaller inte passera över till bröstmjölk hos människa [240]. Tillverkaren rekommenderar dock att preparatet inte används under amning.

10.9 Barn – särskilda aspekter

Hos växande individer kallas tillståndet för gigantism. Vid gigantism är tillväxtzonerna fortsatt öppna medan vid akromegali dessa är slutna och fortsatt längdtillväxt är inte möjlig.

10.9.1 Bakgrund och orsaker

Mycket ovanligt tillstånd hos barn och ungdomar och beräknas till 3:1 000 000 [241]. Många adenom har genetisk bakgrund inkluderande multiple endocrine neoplasias (MEN 1 och 4), McCune-Albright syndrome, Carney complex, 3P (paragangliom, pheocromocytom, hypofysadenom) orsakat av defekter i genen för succinat dehydrogenase (*SDHx*), familjäraisolerade hypofysadenom (FIPA) samt den nyligen beskrivna X-LAG (X-linked acrogigantism) som möjligen kan orsaka upp till 80 % av gigantism i förpubertetsåldern. Medianåldern vid debut är 12 månader [13, 242]. Nästan alla patienter som är beskrivna har även hyperprolaktinemi. Sjukdomen är X-bunden och uppstår i många fall de novo. De flesta index-fallen är kvinnliga.

Neurofibromatos typ 1 (NF1) kan också leda till överproduktion av GH. Möjligen skulle orsaken kunna vara förlust av somatostatinerg hämning av infiltrerande opticus gliom och därmed ökad GH-frisättning [243].

10.9.1.1 Symptom

Om *öppna tillväxtzoner* ser man en snabbt accelererad längdtillväxt och patienten korsar en eller flera tillväxtkanaler på kort tid, ofta både längd och vikt. Även andra organ kan förstoras. För akromegali typiska symptom saknas ofta. Differentialdiagnoser är i första hand andra endokrina

tillstånd som tidig pubertet, hypertyreoidism och hyperinsulinemi. Adenomet kan påverka gonadaxeln så att puberteten inte startar eller fortskrider och längdaccelerationen sker utan utvecklande av sekundära könskarakteristika. Frånvaron av östrogen kan försena slutningen av tillväxtzonerna och medföra ytterligare tillväxt. Andra differentialdiagnoser är Sotos syndrome och Marfans syndrome. Vissa medfödda metabola sjukdomar som homocystinuri ger också långvuxenhet, men har oftast ett annat tillväxtmönster och andra symptom.

Om *stängda tillväxtzoner*, akromegala symptom som hos den vuxne.

Metabol påverkan med nedsatt glukostolerans/diabetes, hypertoni och hjärtpåverkan som hos den vuxne patienten ses i båda fallen [244].

10.9.1.2 Utredning

Bedömning av tillväxtkurvan. Viktigt att inhämta kurvor från BVC och skola.
12 timmars-GH kurva, med provtagning var 30:e minut bör göras och värderas utifrån ålder och pubertetsstadium.

IGF-I och IGFBP3. Under puberteten når IGF-I sitt fysiologiska peak med 'akromegala värden'. IGF-I-peaken under pubertet intäffer vid 14 års ålder hos flickor och 16 års ålder hos pojker [181] vilket ger en försening på cirka 2 år jämfört med peaken för height velocity (vid 12 respektiva 14 års ålder). Detta bör beaktas för ungdomar med sen pubertet om inte pubertetskorrigerade referensvärden används.

Glukostolerans och insulinresistens bör bedömas. Det finns inga tydliga riktilinjer för lämpligaste utredningen, men glukos och insulinkurva har genomförts på flera barn och ungdomar som utretts i Sverige. Även OGTT kan bli aktuellt. Skelettålder bör bestämmas.

MR hypofys/hypothalamus ska göras. För tekniska detaljer, vg se stycket på vuxendelen.

10.9.1.3 Behandling

Skiljer sig inte från den vuxne patientens.

Kirurgi med avlägsnande av adenomet är ofta förstahandsvalet. Då tillståndet är ovanligt på barn och ungdomar bör behandlingen bestämmas i en MDK.

Vid risk för uttalad långvuxenhet som vuxen person, kan man överväga epifysiodes av tillväxtzonerna i de nedre extremiteternas långa rörben. Högdosbehandling med östrogen för långvuxenhet används endast i undantagsfall idag.

Medicinsk behandling som hos den vuxne, men man bör vara medveten om att ett uppehåll i behandlingen kan behöva göras under den pubertala tillväxtperioden där adekvata GH-nivåer är nödvändiga för adekvat tillväxt och behandlingen kan leda till alltför nedtryckta nivåer.

Både SSA och pegvisomant har använts hos barn. Även om erfarenheten är mycket begränsad har inga särskilda säkerhetsproblem framkommit.

Referenser

Dutta P, Reddy KS, Rai A et al. Surgery, Octreotide, Temozolomide, Bevacizumab, Radiotherapy, and Pegvisomant Teratment of an AIP mutation-postive child. JCEM 2019 104(8): 3539-3544

Goldenberg N, Racine MS, Thomas P, Degnan B, Chandler W, Barkan A. Treatment of pituitary gigantism with growth hormone receptor antagonist Pegvisomant. JCEM 2008, 93(8):2953-3956,

Creo AL, Lteif AN. Pituitary gigantism: a retrospective case series. JCEM 2016, 1;29(5):597-602

KAPITEL 12

11Cushings sjukdom

11.1 Bakgrund och orsaker

Cushings sjukdom orsakas av en hypofystumör, oftast benign (adenom) men i mycket sällsynta fall malign (carcinom), som insöndrar adrenokortikotropt hormon (ACTH), vilket leder till sjukligt förhöjd insöndring av kortisol från binjurebarken (hyperkortisolism). Endogent Cushingsyndrom (hyperkortisolism) är ovanligt, cirka tre nya fall per miljon och år [245], jämfört med biverkningar av behandling med exogena glukokortikoider. Cushings sjukdom orsakar cirka 50-70 % av endogent Cushingsyndrom, medan ektopisk ACTH-produktion och kortisolproducerande binjuretumörer orsakar 10 % respektive 20 %.

Incidensen av Cushings sjukdom är 1,2–1,8 per miljon och år och är associerad med ökad morbiditet och mortalitet, i första hand orsakad av ökad kardiovaskulär sjuklighet och i andra hand infektioner [246, 247]. Diagnostiken av Cushings sjukdom är komplex och inte sällan fördröjd. Patienter som uppnår biokemisk remission, dvs. återfår normala kortisolnivåer har en betydligt bättre prognos, vilket understryker vikten av snabb diagnos och behandling. Trots framgångsrik behandling består dock en ökad risk för bl.a. kardiovaskulär sjuklighet, neuropsykiatriska konsekvenser och nedsatt livskvalitet vilket kräver fortsatt omhändertagande och uppföljning [247].

11.2 Symtom och kliniska fynd

Cushingsyndrom är ett samlande begrepp för de symtom och kliniska fynd som orsakas av kroniskt överskott av kortisol oavsett orsak. Vid uttalad hyperkortisolism under en längre tid framträder oftast typiska symtom som sammanfattas i tabell x.

Den kliniska bilden vid Cushingsyndrom varierar kraftigt, flertalet symtom är ospecifika och överlappar delvis med andra, vanligare åkommor som överviktsrelaterade metabola störningar och polycystiskt ovarialsyndrom. Dessa tillstånd innefattar i regel inte ”katabola” symtom som blåmärken, striae, muskelsvaghet och mer uttalad osteoporos. Progress över tid och katabola symtom tillskrivas därför högre diagnostiskt värde för Cushingsyndrom.

På grund av den stora variationen i klinisk bild kan patienter med Cushingsyndrom uppsöka en rad olika specialiteter inklusive gynekologi (oligomenorré, hirsutism, infertilitet), hudläkare (ansiktsrodnad, dålig sårläkning, striae, akne), ortoped (osteoporos, frakturer, särskilt i revben och kotkompressioner – ibland spontant), internmedicin (hypertoni, diabetes, dyslipidemi, lungemboli), kardiologi (kranskärlssjukdom), neurologi (muskelsvaghet, huvudvärk, minnesstörning, stroke), psykiatri (depression, ångest), primärvård (alla tidigare samt trötthet, ryggsmärtor, viktuppgång, sömnstörningar). Det är därför viktigt att sammanväga alla symtom och bedöma om utredning avseende Cushingsyndrom bör genomföras.

Det är svårt att utifrån den kliniska bilden skilja på olika former av Cushingsyndrom. Patienter med ektopisk ACTH-överproduktion har dock oftare en kraftig hyperkortisolism med mera

påtagliga kliniska symtom, inklusive uttalad myopati, hypokalemisk alkalos, kraftig blodtrycksstegring, perifera ödem och viktnedgång.

Tabell. Symtom och tecken – Cushings sjukdom

Central fettansamling	• Viktuppgång • Ökat bukomfång • Ansiktsrundning (månansikte) • Supraklavikulär utfyllnad • Buffelpuckel (”Buffalo hump”)
Hud	• Atrofi • Hudbristningar/striae (oftast blå-lila >1 cm) • Blåmärken • Ansiktsrodnad (plethora) • Akne • Hirsutism
Centrala nervsystemet	• Trötthet • Nedstämdhet/Depression • Sömnstörningar • Ångest • Kognitiv dysfunktion • Psykos
Muskuloskeletal	• Muskelatrofier med proximal muskelsvaghet • Osteoporos • Frakturer
Övrigt	• Hypertoni • Nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus • Nedsatt sexlust och potens • Oligomenorré/amenorré • Infertilitet

11.3 Ärftlighet

Se kapitel X, ärftlighet.

11.4 Utredning

Vid utredning av misstänkt Cushingsyndrom bör två frågor besvaras i sekvens.

2. Har patienten endogent Cushingsyndrom?
3. Om ja på 1-vad är orsaken till patientens Cushingsyndrom?

Rekommendation

Vi rekommenderar en noggrann läkemedelsanamnes för att utesluta exponering av exogena glukokortikoider, dvs iatrogent Cushingsyndrom (Vårdnivå A-B) (++++).

Noggrann läkemedelsanamnes avseende exogena glukokortikoider, inklusive hudkrämer, inhalationer, orala och rektala lösningar samt ledinjektioner bör inhämtas. Observera att läkemedel och naturpreparat som hämmar CYP3A4 och/eller 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenas typ 2 (11beta-HSD2) påtagligt kan minska clearance av exogena glukokortikoider och ge Cushingsyndrom vid relativt låga kortisondoser [248].

11.4.1 Kliniska karaktäristika

Den kliniska bilden vid Cushings sjukdom kan variera mycket, se tabell x samt stycke 12.2. Vissa av de kliniska fynden har större diagnostiskt värde för Cushingsyndrom: blåmärken, blå-lila? striae (till skillnad från ljusa striae på buken vid vanlig fetma/ efter graviditet), proximal muskelsvaghet/reducerad muskulatur lår och överarmar och osteoporos. Progress av symtom över tid ger också stöd för Cushingsyndrom. Tidigare fotografier (körkort eller annat) ger som regel god hjälp att bedöma tecken på nytillkommet kortisolöverskott.

11.4.2 Biokemi

Rekommendation

- Vid klinisk misstanke om endogent Cushingsyndrom bör patienten bedömas av endokrinolog, alternativt specialist i invärtesmedicin med erfarenhet av diagnostik av Cushingsyndrom (vårdnivå B-C, ungraded).
- Biokemisk screening med dexametasonhämningstest (1 mg), salivkortisol vid sänggåendet eller dygnsurin-kortisol bör utföras på alla patienter med misstänkt Cushingsyndrom (vårdnivå B-C, +++).

Biokemisk screening av patienter med klinisk misstanke om CS:

a. Dexametasonhämningstest 1 mg
b. Salivkortisol/kortison vid sänggåendet (kl. 22-23) (2 st)
c. Dygnsurin-kortisol (2 st)
d. P-kortisol kl. 23-24

Val av test styrs av tillgång till analysmetod med väldefinierade kliniska beslutsgränser och patientkaraktäristika (se nedan om felkällor). Samtliga dessa tester har hög sensitivitet och specificitet för Cushingsyndrom, men dexametasonhämningstest har något högre sensitivitet och lägre specificitet (vid gränsvärdet 50 nmol/L) medan dygnsurin-kortisol har något lägre sensitivitet [249].

I fall där ovan primära tester ger tveksamt utfall är komplettering med dygnskurva P-kortisol, P-ACTH (och ev. salivkortisol) ofta av värde, även 48-timmars lågdos dexametasonhämningstest kan övervägas [248, 250].

11.4.2.1 Tolkning av biokemisk screening (se även avsnitt om felkällor nedan)

Rekommendation

- Vid patologiskt screeningtest bör minst ytterligare ett diagnostiskt test genomföras. (Vårdnivå B-C)
- Vid normalt screeningtest och stark klinisk misstanke om Cushingsyndrom bör minst ytterligare ett diagnostiskt test genomföras. (Vårdnivå B-C)
- Patienter med diskordanta tester bör genomgå ytterligare ett test och/eller uppföljning över tid om ingen uppenbar felkälla med falskt högt kortisol påvisats, särskilt vid kliniska tecken och/eller symtom tydande på Cushingsyndrom och/eller misstanke om cykliskt CS. (Vårdnivå B-C).
- Patienter med två normala tester bör endast utredas vidare vid stark klinisk misstanke om Cushingsyndrom eller cyklisk Cushing. (Vårdnivå B-C)
- Vid misstanke om cyklisk Cushing rekommenderas upprepade mätningar av salivkortisol/kortison vid sänggåendet eller nattsamling urinkortisol under en längre tid. (Vårdnivå C)

Screeningtest – patologiska värden

1 mg dexametasonhämningstest

- P-kortisol <50 nmol/L innebär mycket låg sannolikhet för CS
- 1 mg dexametasonhämningstest kan också göras med analys av saliv-kortisol (och kortison). Bedöms avvikande om högre än referensområdet för den använda metoden/laboratoriet [251].

Salivkortisol/kortison vid sänggåendet kl. 22-23

- Bedöms avvikande om högre än referensområdet för den använda metoden/laboratoriet.

- Minst två salivprover rekommenderas pga. variationer från dag till dag både i normalbefolkningen och för patienter med Cushingsyndrom.

Dygnsurin-kortisol

- Bedöms avvikande om högre än referensområdet för den använda metoden/laboratoriet
- Försäkra adekvata urinmängder genom samtidig mätning av dU-volym och/eller dU-kreatinin.
- Analysera minst två dygnsurinmängder då 24-timmars urinkortisol varierar både i normalbefolkningen och för patienter med Cushingsyndrom.

P-kortisol kl. 23–24:

- P-kortisol <50 nmol/L talar starkt emot Cushingsyndrom, medan midnatts P-kortisol >200 nmol/L talar för, men stress i samband med provtagning utgör risk för falskt höga värden.

Om det screeningtest som använts utfaller patologiskt bör patienten bedömas av endokrinolog och minst ytterligare ett av ovanstående tester genomföras. I vissa fall kan dygnskurva P-kortisol inklusive provtagning kl. 23–24 vara ett alternativ.

Cykliskt Cushingsyndrom

Enstaka patienter med Cushingsyndrom kan ha en kraftigt varierande kortisolinsöndring. Periodvis kan kortisolnivåerna vara stegrade, andra perioder normala eller låga. Detta tillstånd kallas cykliskt Cushingsyndrom. I dessa fall är upprepade biokemiska tester, t.ex. salivkortisol kl. 23 eller nattsamling urinkortisol av stort värde för att fånga hyperkortisolism [252, 253].

11.4.2.2 Diagnostiska felkällor

Dexametasonhämningstest

- P-kortisol >50 nmol/L efter 1 mg dexametasonhämningstest har 98,6 % sensitivitet och 90,6 % specificitet för CS [249].
- P-kortisol >138 nmol/L efter 1 mg dexametasonhämningstest har 85–90 % sensitivitet och 95–99 % specificitet för CS [254].
- Ett flertal läkemedel, inklusive karbamazepin, andra antiepileptika, rifampicin, johannesört m.fl., samt grapefrukt, inducerar CYP3A4, vilket ger en ökad clearance i levern av dexametason med risk för otillräckliga koncentrationer för adekvat/förväntad hämning av HPA-axeln.
- Upptaget av peroralt dexametason kan variera, t.ex. vid malabsorptionstillstånd.
- Den individuella (genetiska) endogena variabiliteten i CYP3A4-aktiviteten kan göra att vissa individer har en ökad dexametason-clearance med risk för falskt positivt test.
- Metoder finns för att analysera plasmakoncentrationer av dexametason vid misstanke om otillräcklig koncentration, men dessa finns inte i klinisk rutin i Sverige 2019 (analys finns i Bergen) [255] och kommer under 2020 utföras vid Avd för klinisk kemi, Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Plasma-kortisol (varierar med kortisolbindande globulin (CBG)-koncentrationer)

- Graviditet: CBG-koncentrationerna ökar (östrogenberoende), vilket ger högre plasmakoncentrationer av uppmätt (total)kortisol. Referensvärden för gravida saknas avseende P-kortisol. Dexametasonhämningstest rekommenderas ej under graviditet.
- P-piller: CBG-koncentrationerna ökar (östrogenberoende), vilket ger högre plasmakoncentrationer av uppmätt (total)kortisol. Referensvärden för kvinnor med P-piller saknas avseende P-kortisol, men är 32–53 % högre, både vid nivåer kring 400–600 nmol/L [256] och kring 50 nmol/L [255]. För att undvika falskt högt P-kortisol pga. östrogen-inducerad CBG-ökning bör P-piller utsättas minst 6 veckor före provtagning.

Salivkortisol kl. 22–23

- Kontamination av salivprovet med exogent hydrokortison, t.ex. från hudkräm på fingrar, ger falskt högt salivkortisol (hydrokortison = kortisol). Hantering av salivtuss med fingrarna bör undvikas vid provtagningen. Denna kontamination kan upptäckas genom avvikande kortisol:kortison-kvot (oftast kvot >1,0) med analysmetoder för samtidig mätning av kortisol och kortison i salivprovet.
- Kontamination av salivprovet med blod (från t.ex. sår i munslemhinnan) kan ge signifikant högre koncentration av kortisol i saliv, vilket inte speglar koncentrationerna av fritt cirkulerande kortisol i plasma (falskt högt). Vid analys av salivkortisol bör blodkontamination övervägas (okulär besiktning av prover, känslig hemolyskontroll eller analys av kortisol:kortison-kvot). Salivprover med synlig missfärgning, påvisad hemolys eller kortisol:kortison kvot >1,0 bör betraktas som misstänkt kontaminerade och tas om.
- Onormal dygnsrytm p.g.a. skiftarbete, resor över tidszoner etc. med störd dygnsrytmik kan ge i första hand falskt höga nivåer.
- Dag-till-dag variabiliteten för salivkortisol vid sänggåendet är hög vid Cushingsyndrom (intraindividuell variationskoefficient ca 45 %), vilket är orsaken till att minst två prover bör tas [257].
- Äldre individer samt patienter med hypertoni och diabetes kan ha högre salivkortisol kl. 23 än andra (ca. 2 ggr högre) [251].
- Risk för falskt höga salivkortisol vid analys med en ospecifik immunkemisk metod p.g.a. korsreaktivitet med bl.a. kortison.

Dygnsurin-kortisol

- Ofullständig urinsamling: dU-volym och dU-kreatinin bör anges för att försäkra adekvat dygnsurinsamling, dU-krea <1,5 g/d (män) eller <1,0 g/d (kvinnor) innebär risk för ofullständig samling – gör om.
- Vid nedsatt njurfunktion (Kreatininclearance <60 ml/min) minskar kortisolutsöndring till urin signifikant, dvs. risk för falskt lågt dygnsurin-kortisol [258].
- Vid stora urinmängder > 5 000 ml/dygn finns risk för falskt höga dU-kortisol [259].
- Dag-till-dag variabiliteten för dU-kortisol vid Cushingsyndrom är hög (intraindividuell variationskoefficient 50 %), vilket är orsaken till att minst två dU-samlingar bör göras [260].
- Sensitiviteten för Cushingsyndrom är något lägre för dU-kortisol än för övriga screeningtester, särskilt vid lindrigare former [249].

Pseudo-Cushing

- M ild hyperkortisolism (både måttligt förhöjt dU-kortisol och patologiskt dexametasonhämningstest) förekommer vid ett flertal tillstånd såsom alkoholism, depression, ångesttillstånd, tvångssyndrom, dåligt kontrollerad diabetes, polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS), sömnapné, smärttillstånd och svälttillstånd. Alkoholöverkonsumtion kan vara särskilt svårt att skilja från Cushings sjukdom, då även flera kliniska karaktäristika överlappar (proximal muskelsvaghet, pluffsigt ansikte, stor buk, tunn hud). Misstanke om alkoholism bör föranleda en 3 veckors abstinensperiod innan (förnyad) utredning [261].
- Svår fetma kan ge ökade dygnsurin-nivåer [262].
- Tveksamt om 48-timmars dexametasonhämningstest + CRH-belastning tillför något ytterligare.

Korsreaktivitet

- Vid analys av kortisol med immunkemiska metoder (plasma, urin eller saliv) finns risk för korsreaktivitet med exogena glukokortikoider. Graden av korsreaktivitet med olika exogena steroider varierar mellan olika immunkemiska metoder.

11.4.3 Nivådiagnostik

Rekommendation

- Vid bekräftat Cushingsyndrom bör nivådiagnostik utföras med i första hand bestämning av plasma-ACTH på morgonen, minst två prover. Vårdnivå B-C
- Om P-ACTH är högt eller normalt bör sinus petrosus kateterisering göras Vårdnivå D
- Vid hypofystumör ≥6 mm på MR och övrig icke-invasiv utredning (inklusive högdosdexametasonhämningstest och CRH-belastning) talar för Cushings sjukdom kan hypofysskirurgi övervägas utan sinus petrosus kateterisering.

Vid provtagning av P-ACTH är korrekt provhantering mycket viktigt för att undvika falskt lågt värde. Följ laboratoriets provtagningsanvisningar noga med avseende på förkylda provrör, obruten kylkedja, centrifugering av prov inom 30 minuter och omedelbar infrysning.

Av patienter med Cushings sjukdom har cirka 50 % P-ACTH inom normalområdet och 50 % högt P-ACTH. Då P-ACTH kan variera hos enstaka patienter med Cushings sjukdom och tillfälligt vara i nedre referensområdet bör minst två prover för P-ACTH tas för att undvika risk att missbedöma orsaken som ACTH-oberoende.

Om ACTH-beroende Cushing fastställts kvarstår att fastställa om orsaken till ACTH-överproduktionen kommer från en hypofystumör (80 %) eller ektopisk ACTH-producerande tumör (20 %). Den säkraste metoden att avgöra detta är med sinus petrosus kateterisering (se nedan). I fall med påvisad hypofystumör ≥6 mm kan man överväga hypofyskirurgi utan föregående sinus petrosus kateterisering om andra indirekta tester (högdos dexametasonhämningstest och CRH-test) talar för hypofysär Cushing. Högdos dexametasonhämningstest och CRH-test har dock låg sensitivitet och specificitet, varför dessa ej rekommenderas om möjlighet finns att genomföra sinus petrosus kateterisering.

11.4.4 Radiologi

Rekommendation

- Vid bekräftat Cushingsyndrom med P-ACTH inom referensområdet eller förhöjt bör MR hypofys göras. Vårdnivå B-C (+++).

Vid diagnos är ca 90 % av de ACTH-producerande hypofysadenomen som orsakar Cushings sjukdom mikroadenom (< 10 mm) . Tumören är synlig på MR av hypofysen i ca 60 % av fallen [46, 263].

I övrigt, vg se kapitl radiologi

11.4.5 Sinus petrosus kateterisering

Rekommendation

- Vid bekräftat Cushingsyndrom med P-ACTH inom referensområdet eller förhöjt bör sinus petrosus kateterisering utföras. Vårdnivå D (GRADE?)
- Hyperkortisolism i samband med sinus petrosus kateteriseringen måste bekräftas. (GRADE??)

Påvisande av hypofystumör med MR hos patient med ACTH-beroende Cushingsyndrom är otillräckligt för att med säkerhet ställa diagnosen Cushings sjukdom då cirka 10 % av friska vuxna har med MR påvisbara lesioner i hypofysen <6 mm (ENDO 2015). Dessutom har onormalt fynd vid MR hypofys påvisats hos 12 % av patienter med ektopisk ACTH-produktion. När så är möjligt skall därför patienter med ACTH-beroende Cushing snarast genomföra sinus petrosus kateterisering vid vårdenhet med god erfarenhet av denna diagnostiska procedur för att skilja mellan hypofysär Cushings sjukdom och ektopisk ACTH-produktion. Sinus petrosus kateterisering görs av erfaren radiologisk interventionist med samtidig provtagning för ACTH från höger och vänster sinus petrosus och perifer ven före och efter injektion av humant CRH 100 mikrogram intravenöst.

En P-ACTH-gradient/kvot mellan sinus petrosus och perifer ven >3,0 efter CRH-injektion har 95 % sensitivitet och nära 100 % specificitet för Cushings sjukdom.

Det är viktigt att bekräfta att hyperkortisolism föreligger vid tidpunkten för sinus petrosus kateteriseringen (t.ex. genom P-kortisol kl. 23 kvällen före kateterisering >200 nmol/L) då en ofullständig hämning av de normala ACTH-producerande cellerna i hypofysen kan ge ett ”positivt” resultat av testet, dvs. tala för hypofysär Cushing.

Sinus petrosus kateterisering kan inte tillförlitligt identifiera sidolokalisation av hypofystumören [260]. Kateterisering av sinus cavernosus ger en mer utförlig bild av den venösa anatomin och sannolikt mer tillförlitlig sidolokalisation av adenomet och används istället i vissa fall, bl.a. på Universitetssjukhuset i Linköping [264, 265]

11.4.6 Patologi

Rekommendation

- Efter hypofysoperation av ett förmodat ACTH-producerande hypofystumör bör PAD utföras. Vg. Se kapitel patologi.

11.4.7 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendation

- Patienter med chiasmanära ACTH-producerande makroadenom i hypofysen bör genomgå fullständig syn- och ögonundersökning vid diagnos (kap 6.3)

De flesta ACTH-producerande hypofysadenomen är <10 mm vid diagnos. Syn och synfältsundersökning är indicerad för patienter med chiasmanära ACTH-producerande makroadenom, samt vid subjektiv synpåverkan.

11.4.8 Multidisciplinär konferens (MDK)

Rekommendation

- Om utredning enligt ovan talar för Cushings sjukdom (ACTH-producerande hypofystumör) bör patienten diskuteras vid multidisciplinär konferens. Vårdnivå C.

Vid MDK bör endokrinolog, neurokirurg, neuroradiolog och i vissa fall onkolog medverka.

11.4.9 Utvärdering av samsjuklighet vid påvisat Cushings sjukdom

Rekommendation

- Kontroll av blodtryck, elektrolytstatus, lipidstatus, plasma-glukos, HbA1c och bentäthet bör utföras på samtliga patienter med Cushings sjukdom (+++).
- Psykiatriska och kognitiva symtom samt tecken till nedsatt fysisk förmåga bör aktivt efterfrågas (++).
- Patienter med Cushings sjukdom bör utvärderas för riskfaktorer avseende venös tromboembolism och blödning (++, vårdnivå B-D).
- Pat med påvisad Cushings sjukdom bör utvärderas avseende infektionsrisk och behov av vaccinationer, i första hand influensa och pneumokocker.

Bred biokemisk utredning som innefattar kontroll av Hb, kreatinin, kalium, leverstatus, fastande plasma-glukos, HbA1c, lipidstatus (total kolesterol, HDL/LDL, TG) bör utföras.

Blodtrycket är ofta stegrat via ökad aktivering av mineralkortikoidreceptorn. Ofta ses hypokalemi tillsammans med lågt aldosteron och renin. Blodtrycket bör mätas och vid behov kompletteras med 24-timmars blodtrycksmätning, ofta ses avsaknad av nattlig blodtryckssänkning [266, 267].

Cushings sjukdom är förenat med multipla metabola störningar och ökar risken för hjärt-/kärlsjukdom som är den vanligaste dödsorsaken [247]. Nedsatt glukostolerans och utveckling av diabetes mellitus är vanligt, bland annat beroende på ökad glukoneogenes och nedsatt betacellsfunktion. Höga triglycerider och lågt HDL samt höga nivåer av LDL-kolesterol bidrar till ökad hjärt-kärlrisk.

Höga kortisolnivåer leder till förlust av benmassa och muskelmassa. Bentäthetsmätning bör genomföras och allmän fysisk kondition bör utvärderas och beskrivas [46, 268]. Påverkan på kognitiva funktioner och psykiatriska symtom, främst depression, sömnstörning och ångest, är mycket vanligt [263, 269-272].

Patienter med Cushings sjukdom har en ökad risk för venös tromboembolism, särskilt i samband med kirurgi och 4 veckor efter förenat med störningar i koagulationsfaktorer. Ofta ses en förkortad APT-tid. Även andra faktorer såsom övervikt och nedsatt fysisk aktivitet kan bidra [273-275].

Höga kortisolvärden försämrar immunförsvaret och ökar risken för infektioner med virus, bakterier, svampar och opportunistiska mikroorganismer. Vaccinationer mot i första hand influensa och pneumokocker bör övervägas [46].

11.4.10 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för ACTH-producerande hypofysadenom är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E24.0 (Cushings sjukdom)

11.5 Behandling

Rekommendation

- Behandling för att normalisera kortisolnivåerna bör erbjudas patienter med Cushings sjukdom (ENDO 2015 +++).

Behandlingsmålet vid Cushings sjukdom är att eliminera den primära orsaken och erhålla biokemisk remission (normalisering av kortisolnivåerna) för att minimera associerade symtom, samsjuklighet och förbättra livskvalitet. Före effektiv behandling var tillgänglig hade patienter med Cushingsyndrom en genomsnittlig överlevnadstiden från diagnos på 4,6 år (ENDO 2015). Trots modern behandling för olika samsjukligheter kvarstår en ökad mortalitet i denna patientgrupp. Aktuella svenska data visar att standardiserad mortalitetsratio (SMR) vid aktiv Cushing är 6,9 gånger högre än normalbefolkningen. Denna siffra förbättras väsentligt efter framgångsrik behandling, dvs biokemisk remission, men är fortfarande högre än för normalbefolkningen (SMR 1,9) [247]. Den ökade mortaliteten beror främst på kardiovaskulära sjukdomar, venös tromboembolism och infektioner [46, 247].

Normalisering av kortisolnivåerna vid Cushing leder till klinisk och biokemisk förbättring avseende övervikt, hypertoni, insulinresistens/diabetes, dyslipidemi, bentäthet, kognitiv funktion, psykiatrisk hälsa, livskvalitet och tillväxt hos barn. Många patienter blir dock inte helt fria från dessa samsjukligheter och behöver behandlas även efter remission av Cushings sjukdom (kapitel XX).

Alla behandlingsalternativ vid Cushings sjukdom innebär risker för biverkningar. Samtidigt är behandlingseffekten mer osäker vid mild eller cyklisk Cushings sjukdom. Sammantaget gör detta att behandlingsindikationen vid dessa tillstånd är relativ och de aktuella behandlingsrekommendationerna kan inte generaliseras till dessa patienter. Då Cushings sjukdom normalt progredierar över tid både kliniskt och biokemiskt är fortsatt uppföljning ofta att rekommendera vid osäkerhet kring diagnos och behandlingsindikation.

11.5.1 Förstahandsbehandling

11.5.1.1 Hypofyskirurgi

Rekommendation

- Förstahandsbehandlingen för patienter med Cushings sjukdom bör vara transsfenoidalt avlägsnande av tumören av en erfaren hypofyskirurg. Vårdnivå C-D (ENDO 2015 ++++).

Radikal kirurgisk operation av ACTH-producerande hypofystumör av en erfaren hypofyskirurg är den bästa behandlingen av Cushings sjukdom då detta eliminerar sjukdomsorsaken och normaliserar hyperkortisolismen med oftast bevarad HPA-axel-funktion.

Då de ACTH-producerande hypofysadenomen vid Cushings sjukdom kan visualiseras på MR i endast cirka 60 % av fallen krävs ofta en noggrann perioperativ kirurgisk exploration av hypofysen för att identifiera en liten hypofystumör (se kapitel kirurgi).
Pre- och perioperativ behandling

Rekommendation

- Preoperativ behandling av eventuell hypertoni, hypokalemi samt diabetes mellitus rekommenderas hos alla patienter med Cushings sjukdom för att minska komplikationsrisken under och efter operation (+++).
- Alla patienter med Cushings sjukdom bör ha blodförtunnande profylaktisk behandling perioperativt. Hos patienter med uttalat Cushingsyndrom bör blodförtunnande profylaktisk behandling från diagnos till en månad efter operation övervägas (+++).
- Hos patienter med Cushings sjukdom och kraftigt stegrade kortisolnivåer bör preoperativ behandling med steroidsynteshämmande läkemedel starkt övervägas (+++) (vårdnivå C).

Under operationen samt hela operationsdygnet bör patienter med Cushings sjukdom erhålla hydrokortison (Solu-Cortef) i infusion. Vanligen ges 100 mg i bolusdos vid induktion av narkos, följt av 100 mg/12 timmar. Ett alternativ är intermittenta i.v. injektioner (exempelvis 100+50+50+50 mg) under operationsdygnet. Observera kontroll av B-Glukos och elektrolytstatus.

För att minska komplikationsrisker under och efter operation ska eventuell hypertoni, hypokalemi samt diabetes mellitus behandlas hos alla patienter med Cushings sjukdom, se avsnitt XX samsjuklighet.

Patienter med Cushings syndrom har ökad risk att få djup ventrombos och/eller lungemboli perioperativt. Profylaktisk behandling med lågmolekylärt heparin bör därför ges till alla perioperativt samt minst 28 dagar post-operativt. Vid uttalat höga kortisolnivåer bör profylaktisk behandling övervägas redanvid diagnos efter en samlad bedömning av riskfaktorer för tromboembolism och blödning [46, 273-275].

Kortisolsänkande läkemedelsförbehandling inför kirurgi behövs vid svår hyperkortisolism med vätske- och elektrolytrubbningar. Även uttalade neuropsykiatriska symtom kan nödvändiggöra preoperativ kortisolsänkning. Målsättningen med kortisolsänkande behandling är att minska den katabola effekten av höga kortisolnivåer och på så vis minska peri- och postoperativa komplikationsrisker. Ketokonazol, alternativt metyrapon, rekommenderas som förstahandsalternativ, se avsnitt XX.X om läkemedelsbehandling.

11.5.2 Andrahandsbehandling

Om hypofyskirurgi ej är möjlig eller om patienten ej uppnår biokemisk remission efter hypofysoperation bör valet av andrahandsbehandling styras av patientens önskemål, behandlingsmål, biokemisk kontroll, storlek och lokalisation av resttumör, hur bråttom det är att uppnå biokemisk remission, biverkningar av läkemedelsbehandling och risk för interaktioner med annan läkemedelsbehandling, ålder och kön.

11.5.2.1 Hypofyskirurgi

Rekommendation

- Förnyad hypofysoperation bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ om patienten ej uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid recidiv (ENDO 2015 ++).

Upprepad hypofyskirurgi medför en större risk för hypofysinsufficiens och andra kirurgiska komplikationer än primär hypofyskirurgi. Sannolikheten för att förnyad hypofysoperation skall ge biokemisk remission är mindre (kring 60 %, Pivonello 2015 % i 2 studier) än vid den första, men är ett snabbt och relativt framgångsrikt andrahands-alternativ förutsatt att en erfaren hypofyskirurg är tillgänglig.

11.5.2.2 Strålbehandling

Rekommendation

- Strålbehandling eller gammaknivbehandling bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ vid Cushings sjukdom med icke-operabel tumör eller om patienten ej uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid recidiv. Vårdnivå C-D. (ENDO 2015 ++)
- Då behandlingseffekten ofta tar månader – år efter strålbehandling mot en hypofystumör bör läkemedelsbehandling enligt 12.5.2.3 övervägas fram till dess patienten uppnått biokemisk remission (se 12.6)

Även om strålbehandling kan användas som förstahandsbehandling vid Cushings sjukdom för patienter som ej kan opereras eller tumörer som inte kan opereras radikalt, är det framför allt använt som andrahands-behandling när remission inte uppnåtts efter hypofyskirurgi [46, 246]. Effekten av strålbehandling tar lång tid (månader – år). Hyperkortisolismen måste därför kontrolleras med läkemedel tills effekten av strålbehandling uppnåtts och adekvat biokemisk kontroll med kortisolsänkande läkemedelsbehandling (enligt 12.5.2.3) bör uppnås innan strålbehandling ges. Läkemedelsbehandling med somatostatinanaloger och ketokonazol kan eventuellt minska effekten av strålbehandlingen och ett behandlingsuppehåll på 3 månader (somatostatinanaloger) respektive 2–4 veckor (ketokonazol) före strålbehandlingen bör övervägas.

Strålbehandling leder till kontroll av tumörtillväxt hos 83-100 % av patienterna och biokemisk remission hos 28-84 % av vuxna patienter inom 6–60 månader, oftast inom 2 år. Effekten på barn med Cushings sjukdom är oftast snabbare. Resultaten avseende behandlingseffekt och säkerhet mellan olika typer av strålbehandlingar vid Cushings sjukdom tycks jämförbara. Gammaknivbehandling kan dock ge snabbare behandlingseffekt än övriga typer av strålbehandling [276].

Biverkningar av strålbehandling mot hypofysen är hypofysinsufficiens (20–60 % efter 5 år och cirka 85 % efter 15 år), optikusneuropati (1–2 %) och skada på andra kranialnerver (2–4 %). Det finns också en ökad risk för sekundära tumörer (främst meningeom) och eventuellt för stroke.

I övrigt vg se kapitel strålbehandling.

11.5.2.3 Läkemedelsbehandling

Rekommendation

- Steroidsynteshämmare bör övervägas i väntan på hypofysoperation, särskilt hos patienter med måttligt och uttalad CS.
- Kortisolsänkande medicinsk behandling bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ vid Cushings sjukdom med icke-operabel tumör eller om patienten ej uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid recidiv. Vårdnivå C-D (+++ ENDO 2015).
- Steroidsynteshämmare bör övervägas efter avslutad strålbehandling tills effekten av strålbehandlingen uppnåtts.

Läkemedelsbehandling vid Cushings sjukdom är i första hand kompletterande behandling till någon annan definitiv behandling, t.ex. som förbehandling/i väntan på hypofysoperation eller i väntan på effekt av strålbehandling. Valet av läkemedelsbehandling vid Cushings sjukdom bör styras av behandlingseffekt, patientrelaterade faktorer (och kostnad). Målet är normalisering av glukokortikoideffeker, vilken (förutom vid Mifepriston) bedöms som normalisering av kortisolnivåer. Detta kan uppnås antingen genom genom dostitrering av läkemedel för att uppnå eukortisolism alternativt en "block and replace" strategi, där de cirkulerande kortisolnivåerna sänks kraftfullt och sedvanlig ersättningsbehandling läggs till (till fysiologiska nivåer). Vid tecken på cykliskt Cushingsyndrom är block-and-replace att föredra, men denna strategi medför ökad risk för biverkningar då högre doser och/eller fler typer av läkemedel behövs [46, 246, 263].

Läkemedel för behandling av Cushings sjukdom kan indelas i steroidsynteshämmare, läkemedel riktade mot hypofystumören och glukokortikoidreceptor-antagonister. Ibland kan kombinationer

av flera av dessa läkemedel bli aktuellt för att uppnå biokemisk kontroll [46, 246, 263]. Dessutom tillkommer läkemedelsbehandling för att motverka komplikationer till Cushings sjukdom, de senare behandlas i avsnitt 12.5.3.

Läkemedel	Fördelar	Nackdelar	Dosering
Steroidsynteshämmare			
Ketokonazol	Snabb effekt, 49 % får normalisering av dU-kortisol	Biverkningar: GI, leverpåverkan (levernekros mkt ovanligt), manlig hypogonadism Magsyra krävs för absorption Läkemedelsinteraktioner	400-1200 (1600) mg/d; dosering x 2-3/dag
Metyrapon	Snabb effekt, 43 % får normalisering av dU-kortisol	Biverkningar: GI, hirsutism, hypertoni, hypokalemi	500 – 6000 mg/d; dosering x 3-4/dag
Etomidat	Iv, snabb effekt, 100 % får normalisering av dU-kortisol	Kräver övervakning på IVA Biverkningar: sedering, kräkningar, dystoni	Bolus 0,03 mg/kg, därefter 0,1-0,3 mg/kg/tim titrering
Hypofysriktade			
Pasireotid (LAR)		Effektivast vid lindrigare Cushing Ges s.c. Biverkningar: diarré, illamående, gallsten, hyperglykemi/diabetes, leverpåverkan, LQTS	600-900 µg x 2/dag s.c. LAR 10-30 mg/4 vecka i.m.
Cabergolin		Få patienter som svarar Biverkningar: asteni, GI, yrsel, psykos	1-7 mg/vecka

Steroidsynteshämmare:

För patienter med måttligt CD kan behandling med steroidsynteshämmare med ketokonazol och metyrapon övervägas. Ketokonazol och metyrapon kan kombineras vid svårare hyperkortisolism.

Ketokonazol kan initieras med 200 mg x 2–3. Dosen kan behöva ökas för att få tillräcklig minskning av Cushing-symtom och normalisering av kortisolnivåer. Maximal dos 1200 (1600) mg/dygn. Noggrann övervakning av kortisolnivåer i blod eller urin, leverprover och initialt också övervakning av QTc-intervall krävs. Hypokortisolism kan ses (anorexi, trötthet, illamående, hypotoni, hypoglykemi m.m.), vilket åtgärdas med dostitrering (eventuellt tillfällig utsättning) alternativt tillförsel av hydrokortison.

Eventuell levertoxicitet övervakas med provtagning varje vecka den första månaden (ASAT, ALAT, gamma GT, alkaliskt fosfatas och bilirubin). Läkemedlet interagerar med en rad olika läkemedel via hämning av CYP3A4, se FASS. Absorption av ketokonazol kräver magsyra, vilket

gör att behandling med protonpumpshämmare och H_2-antagonister ger en minskad biotillgänglighet.

Vid ”block-and-replace” regim ges ”block” med Ketokonazol 200 mg x 3 (dag 1-3), därefter 400 mg x 3 och ”replace” med hydrokortison i sedvanlig dosering som vid binjurebarkssvikt.

Metyrapon kan initieras med 250 mg x 3, och justeras utifrån kliniskt svar och normalisering av urin- eller P-kortisol. Maximal dos 6 g/dygn. Kontroll av kortisol behöver initialt ske veckovis i urin eller serum. Hypokortisolism kan ses på samma sätt som vid behandling med ketokonazol och handläggs på motsvarande sätt. Biverkningar av metyrapon inkluderar ökat blodtryck, hypokalemi, ödem, hirsutism, akne, dyspepsi, illamående och yrsel. Uppföljning av blodtryck, p-kalium och testosteronnivåer (kvinnor) rekommenderas.

Vid ”block-and-replace” regim ges ”block” med Metyrapon 500 mg x 3 (dag 1-3), därefter 1000 mg x 3 (dag 4-6), därefter 1000 mg x 4 och ”replace” med hydrokortison i sedvanlig dosering som vid binjurebarkssvikt.

Etomidat

Vid mycket svårt Cushingsyndrom (multipla snabbt påkomna osteporotiska frakturer, svårkontrollerad hypokalemi och hypertoni) kan behandling med intravenöst etomidat övervägas. Etomidat är ett anestesiläkemedel med kraftig steroidsynteshämmande effekt. Denna behandling kräver noggrann övervakning, ofta på IVA med täta kontroller av medvetandegrad, andning, blodtryck, elektrolyter och P-kortisol. Se appendix X.

Mifepristone

Vid mycket svår hyperkortisolism kan glukokortikoidreceptorblockeraren Mifepristone 200 mg tabletter 2–5 tabletter dagligen provas. Effekten av denna kan inte utvärderas med kortisolanalyser.

Osilodrostat (Isturisa®) är en ny steroidsynteshämmare, som liksom metyrapon inhiberar 11β-hydroxylas. Läkemedlet godkändes av EMA 2020 och förväntas bli godkänt med subvention i Sverige under hösten 2021.

Läkemedel riktade mot hypofystumören

Pasireotid är en somatostatinanalog som kan ges som långverkande injektion var 4:e vecka. Här ses hämmad ACTH-insöndring samt tillväxt av hypofystumör och dU-kortisol normaliseras hos cirka 40 % av patienterna med Cushings sjukdom. Vanliga biverkningar är illamående, diarré, dyspepsi, gallsten och stegrade leverprover. Då pasireotid hämmar insulinfrisättningen är hyperglykemi och diabetes mycket vanligt (70-80 %).

Kabergolin är en dopamin D2-receptor agonist som kan ge en minskning av dU-kortisol hos enstaka patienter med Cushings sjukdom och kan därmed provas på försök vid mild hyperkortisolism.

11.5.2.4 Bilateral adrenalektomi

Rekommendation

- Bilateral adrenalektomi bör övervägas vid MDK som ett av flera andrahandsalternativ vid Cushings sjukdom med uttalad hyperkortisolism där patienten har en icke-operabel

hypofystumör eller om patienten ej uppnår biokemisk remission efter primär hypofysoperation eller vid recidiv. Vårdnivå C-D (ENDO 2015 ++).

Bilateral adrenalektomi (oftast laparoskopisk) bör övervägas för patienter som ej uppnått biokemisk remission efter hypofyskirurgi eller där sådan ej är möjlig. Adrenalektomi ger snabb kontroll av hyperkortisolismen och är särskilt användbar vid svår hyperkortisolism där snabb kontroll är viktigt och om effekt av strålbehandling mot hypofysen ej kan avvaktas eller läkemedelsbehandling ej är möjlig för att kontrollera kortisolnivåerna [263].

Bilateral adrenalektomi leder till primär binjurebarksinsufficiens med livslångt behov av substitutionsbehandling med glukokortikoid och mineralkortikoid. Dessutom finns en risk för tillväxt av resterande ACTH-producerande hypofysadenom, s.k. Nelson's syndrom, vilket blir behandlingskrävande hos 20-30 % (8–20), pga hyperpigmentering samt risk för hypofysinsufficiens och påverkan på synnerven [263].

11.5.3 Behandling av samsjuklighet och komplikationer

Rekommendation

- Högt blodtryck, lågt kaliumvärde, nedsatt glukostolerans/diabetes samt blodfettrubbningar bör behandlas (++, vårdnivå B-D).
- Benskörhet/nedsatt bentäthet bör utvärderas och vid behov behandlas (ungraded, vårdnivå B-D).
- Psykiatrisk samsjuklighet bör utvärderas och behandlas (ungraded, vårdnivå B-D).
- Vaccination mot influensa och pneumokocker bör övervägas (ungraded, vårdnivå B-D).
- Nedsatt fysisk förmåga bör identifieras och vid behov bör patienten erbjudas kontakt med fysioterapeut (ungraded, vårdnivå B-D)
- Patienter med påvisat CS bör informeras och utbildas angående sjukdomen och komorbiditet (ungraded vårdnivå B-D). *(ev flytta till annat kapitel?)*

Metabola förändringar och högt blodtryck bör behandlas aggressivt. Diabetes/nedsatt glukostolerans och blodfettrubbningar behandlas enligt sedvanliga riktlinjer. Mekanismen för blodtrycksstegring hos patienter med CS inkluderar ökad aktivering av mineralkortikoidreceptorn. Mot högt blodtryck kan mineralokortikoidreceptorantagonist (spironolakton eller eplerenon) med fördel användas, speciellt vid samtidigt lågt kaliumvärde. ACE-hämmare, angiotensin II receptor blockerare och calcium-flödeshämmare kan läggas till vid otillräcklig effekt. Njurfunktion och kaliumvärde bör följas under behandlingen [266, 267].

Osteoporos kan uppstå som en direkt effekt av kortisol på skelettet samt på calcium-hanteringen i njurar och tarm men även sekundärt till hypofysinsufficiens. Dessutom kan fallrisken vara ökad vid Cushings sjukdom. Höga substitutionsdoser med hydrokortison efter operation kan också påverka skelettet negativt. Efter normalisering av kortisolvärden återhämtar sig skelettet men det kan ta många år till full återhämtning [277,Papakokkinou, 2020 #559,Papakokkinou, 2020 #559]. Bentäthetsmätning tillsammans med individuell värdering för varje patient bör ligga till grund för beslut om eventuell benspecifik behandling. Nedsatt fysisk förmåga bör identifieras och vid behov bör fysioterapeut kopplas in [46, 277,Papakokkinou, 2020 #559,Papakokkinou, 2020 #559, 278].

Psykiatriska och kognitiva symtom är vanliga och bör aktivt eftersökas. Efter normalisering av kortisolvärden ses en förbättring men hos många kvarstår symtom [263, 268, 270, 271, 279]. Arbetsförmågan kan vara nedsatt, även vid normaliserade kortisolvärden, och värdering av detta kan behövas. I en svensk studie jämfördes Cushing-patienter med friska kontroller och Cushing-patienterna uppvisade ökad trötthet, ångest, nedstämdhet och sämre värden för uppmärksamhet, spatial förmåga, arbetsminne, läshastighet och flyt i talet trots normaliserade kortisolvärden [272]. Livskvaliteten förbättras men normaliseras ofta inte [280]. Kurator/psykolog och psykiater bör kopplas in vid behov.

11.6 Behandlingsutvärdering

Målen med behandlingen av Cushings sjukdom är 1) normaliserad kortisolproduktion; 2) reversering av den kliniska symtombilden; 3) prevention eller återhämtning av samsjuklighet och komplikationer. Då recidiv av Cushings sjukdom är vanligt, även många år efter hypofysoperation undviks begreppet botad, istället används begreppet biokemisk remission. I detta avsnitt berörs i första hand behandlingsutvärdering avseende normalisering av kortisolsekretion, men klinisk värdering av patientens Cushing-relaterade symtom och samsjuklighet rekommenderas och berörs även i avsnitt XX.

11.6.1 Utvärdering av hypofysoperation

Rekommendation

- Upprepade P-kortisol på morgonen före intag av hydrokortison rekommenderas (dagligen?) under den postoperativa vårdtiden för tidig utvärdering av operationsresultat (ungraded, vårdnivå D). P-kortisol <138 nmol/L inom 7 dagar postoperativt bedöms oftast som remission.
- Utvärdering om kortisolsubstitution kan seponeras med P-kortisol kl. 08 och ev. P-ACTH före tablettintag var 1-3:e månad postoperativt. Synacthentest när P-ACTH ej längre är supprimerat och P-kortisol >150 nmol/L.
- Patienten bedöms vara i remission så länge kortisolsubstitution behövs.
- Hos patienter där kortisolsubstitution inte behövs rekommenderas provtagning med salivkortisol kl. 23 x 2, dU-kortisol x 2 samt 1 mg dexametasonhämningstest. Salivkortisol kl. 23 över referensområdet har högst sensitivitet för recidiv (vårdnivå D).
- Sedvanlig utvärdering av hypofysinsufficiens (se kapitel X).
- MR hypofys 3–6 månader efter operation

Vid Cushings sjukdom med autonom ACTH-produktion är de normala ACTH-bildande cellerna hämmade. Framgångsrik resektion av det ACTH producerande hypofysadenomet leder därför till låg frisättning av ACTH och kortisol.

Bedömning av framgångsrik resektion rekommenderas både tidigt postoperativt och senare i förloppet.

P-kortisol kl. 08 <138 nmol/L inom 7 dagar efter operation talar för biokemisk remission. Lågt morgonkortisol under de första postoperativa dagarna, speciellt <50 nmol/L utgör ett gott prognostiskt tecken med låg risk för recidiv (10 %) [281]. Substitution med hydrokortison enligt

nedan ges och fortsatt behov av hydrokortison utvärderas var 3 månad med P-kortisol kl. 08 och vid behov Synacthentest. Plasma-kortisol ≥138 nmol/L tidigt postoperativt bör föranleda biokemisk uppföljning för att påvisa eller utesluta biokemisk remission med åtföljt ställningstagande till kompletterande behandling.

Tidig postoperativ biokemisk utvärdering kompliceras av att cirkulerande kortisolnivåer inte alltid sjunker omedelbart efter framgångsrik resektion av den ACTH-producerande hypofystumören då långvarigt överskott av ACTH kan ge en uttalad binjurebarkshyperplasi med viss autonom kortisolproduktion (Pivonello). Detta tillstånd kallas ”delayed remission” och är associerat med hög risk för recidiv. Å andra sidan kan en subtotal resektion av den ACTH-producerande hypofystumören leda till låga kortisolnivåer pga. en totalt sett minskad ACTH-produktion via hämning av normala kortikotropa celler. Användningen av exogena glukokortikoider i den peri- och postoperativa perioden kan också interferera med tolkningen av endogen kortisolproduktion både pga. analys av kvarvarande exogent hydrokortison och genom hämning av HPA-axeln.

Hos patienter där ersättningsbehandling med hydrokortison avslutas bör hyperkortisolism uteslutas med minst en av de biokemiska testerna enligt XX.X, där salivkortisol kl. 23 har den högsta känsligheten för att tidigt upptäcka recidiv. Patienter som kunnat avsluta substitutionsbehandling tidigt efter operation har högre risk för utebliven remission/tumöråterväxt och bör följas med tätare biokemiska kontroller för att upptäcka recidiv av hyperkortisolism, i första hand med salivkortisol kl. 23 där inte sällan upprepad provtagning krävs pga cykliskt ökad ACTH/kortisolproduktion, se även stycke XX om biokemisk uppföljning.

11.6.2 Utvärdering av strålbehandling

Rekommendation

- Mät P-kortisol kl 08.00 samt dU-Kortisol var 6-12:e månad och analysera eventuella symptom på nytillkommen hypokortisolism (1+++)
- I väntan på effekt av strålbehandling bör behandling med steroidsynteshämmare övervägas (1+)
- Regelbunden screening för hypofysinsufficiens bör göras efter strålbehandling (se kapitel om hypofysinsuff och strålbeh).

Efter strålbehandling sjunker ACTH och kortisolnivåer långsamt [46, 268]. Det är inte säkert att normal dygnsrytm återkommer efter strålbehandling. Saliv-kortisol kl 22-23 bör därför inte användas som kriterium för remission efter strålbehandling.

I väntan på effekt av strålbehandling används oftast adjuvant behandling med steroidsynteshämmare [46, 268]. P-kortisol eller dygnsurin-kortisol skall då mätas under ett uppehåll i denna medicinering var 6-12 månad och om patienten får symtom som vid kortisolbrist.

Strålbehandling medför en stor risk att utveckla hypofysinsufficiens. Alla patienter som strålbehandlats mot hypofysområdet bör därför genomföra biokemisk screening för hypofysinsufficiens minst en gång årligen [46, 268].

Strålbehandling mot hypofysen medför också risk för skada på optikusnerven (1-2 %) och andra kranialnerver (2-4 %) samt en ökad risk för sekundära tumörer i strålfältet (ffa meningiom).

Regelbundna MR-kontroller liksom ögonkontroller rekommenderas därför efter strålbehandling, årligen de första 5 åren och därefter vid klinisk misstanke om senkomna komplikationer.

11.6.3 Utvärdering av medicinsk behandling

Rekommendation

- Täta kontroller av klinisk respons, morgon P-kortisol, dU-kortisol och ev. även salivkortisol kl 23. Målet är P-kortisol 250-330 nmol/L samt normaliserat dU-kortisol och salivkortisol kl 23. Vårdnivå C-D (++).
- Vid ”block-and-replace” behandling eftersträvas lägsta möjliga morgon P-kortisol (12 timmar efter senaste intag av hydrokortison) och dU-kortisol (hydrokortison byts till ekvipotent dos Dexametason eller Prednisolon under urinsamling och ett dygn före).
- Monitorering av specifika biverkningar för de preparat som används (ex. leverfunktionsprover och EKG för ketokonazol och metyrapone).

Täta kontroller av morgon P-kortisol där målet bör vara 250-330 nmol/L (ev 250-500 nmol/L under en kortare tid). Dygnsrytmen kan i regel inte helt normaliseras med medicinsk behandling, men normalisering av både salivkortisol kl 23 och dU-kortisol är kopplat till bättre klinisk respons [246, 248, 257, 263].

Vid behandlingsutvärdering av Metyrapon bör beaktas att vissa immunkemiska metoder för kortisol har korsreaktivitet för tetrahydro-11-deoxykortisol, vilket ackumuleras vid behandling med Metyrapon pga. hämning av CYP11B1 med risk för falskt höga kortisol-nivåer [257].

11.6.4 Åtgärder vid utebliven remission

Rekommendation

- Vid bestående hyperkortisolism efter transsfenoidal hypofyskirurgi rekommenderas kompletterande behandling. Beslut om vilken/vilka sekundära behandlingar (reoperation av hypofysen, strålbehandling, medicinsk behandling eller bilateral) som skall erbjudas patienten bör tas på MDK. Vårdnivå C-D (ENDO 2015 ++).

Om biokemisk remission ej uppnåtts efter primär transsfenoidal hypofysoperation bör kortisolsänkande behandling inledas utan dröjsmål, alternativt snar bilateral adrenalektomi planeras för att uppnå biokemisk remission. Överväg kompletterande behandling med reoperation, medicinsk behandling strålbehandling eller bilateral adrenalektomi (se kapitel 12.5.1-4).

11.7 Uppföljning

11.7.1 Glukokortikoidsubstitution efter hypofyskirurgi

Rekommendation

- Alla patienter med hypokortisolism postoperativt skall erhålla substitution med hydrokortison och undervisning för att förebygga binjurebarkskris Vårdnivå C-D (1++++).
- En måttlig dosering förordas första dygnen på förslagsvis 40 mg hydrokortison per dygn fördelat på 3 doser där första dosen ges vid uppvaknandet.
- Därefter bör man relativt snabbt (under 1–2 månader) försöka komma ned till en underhållsdos mellan 15 och 25 mg per dygn (10-15 mg/m^2)
- P-kortisol mäts upprepat kl 0800, 12 timmar efter senaste intag av hydrokortison tills värdet överstiger 300 nmol/L, då kortisolsubstitution kan avslutas. Vårdnivå C-D

Alla patienter som opererats för Cushings sjukdom behöver kortisolsubstitution postoperativt samt utbildning hur de skall förebygga binjurebarkskris [46, 246, 263]. De första 1–2 dygnen ges förslagsvis 40 mg hydrokortison per dygn fördelat på 3 doser, och sedan 30–40 mg per dygn i ett par veckor. Därefter bör man relativt snabbt (under 1–2 månader) försöka komma ned till en underhållsdos mellan 15 och 25 mg per dygn (10-15 mg/m^2). Observera att en del patienter inte klarar denna nedtrappning utan kan behöva högre doser. Efter att patienten har stått på underhållsdos i 1–2 månader kontrolleras P-kortisol kl. 8 på morgonen, 12 timmar efter senaste intag av hydrokortison. Detta ska upprepas var 3:e månad eller tills P-kortisol överstiger 350 nmol/L då hydrokortisonsubstitution kan avslutas. Vid kvarstående P-kortisolnivåer mellan 200 och 350 nmol/L efter 6 (12) månader rekommenderas Synachtentest.

Normal ACTH/kortisolinsöndring återkommer som regel inom12-18 månader men det kan ta flera år. Ett antal patienter kommer dock aldrig att återhämta tillräcklig ACTH/kortisolsekretion.

Bilateral adrenalektomi innebär alltid livslång substitution med både glukokortikoider och mineralkortikoider [263, 282].

Trots fysiologisk glukokortikoidsubstitution lider många patienter av ”glukokortikoid-abstinenssyndrom” [283]. Patienterna bör informeras att detta är vanligt och förväntat. Symtomen innefattar anorexi, illamående, viktminskning och andra icke-specifika symtom som trötthet, influensaliknande led- och muskelsmärta och hudflagning. Följaktligen känner patienterna sig vanligtvis sämre inom några dagar eller veckor efter en framgångsrik operation. Återhämtning från ”glukokortikoid-abstinenssyndrom” kan ta 1 år eller längre. Här är psykologiskt stöd för patienten av mycket stor betydelse [284]. En del patienter har kvarstående trötthet en längre tid (> 1 år) efter bot av sjukdomen. Mekanismen är inte känd men dessa individer behöver fortsatt stöd för sina symtom.

För att förhindra utveckling av akut binjurebarkssvikt (Addisonkris) i samband med stress eller annan somatisk sjukdom ska samtliga patienter med postoperativ binjurebarkssvikt informeras noggrant om tillståndet och utrustas med ”kortisonkort”. Patientutbildning och förskrivning av Solu-Cortef bör övervägas.

Postoperativt kontrolleras blodtryck, blodglukos och elektrolyter. I vissa fall kan operationen ha en betydande positiv effekt på både blodtryck och blodsocker varför justering, alternativ

utsättning, av blodtrycks- och diabetesläkemedel bör övervägas redan dagarna efter operationen. Patienter som har haft hypokalemi på grund av ett uttalat Cushings syndrom kan i regel sluta med kaliumsubstitution postoperativt.

11.7.2 Biokemisk uppföljning

Rekommendation

- Patienter som uppnått biokemisk remission bör följas livslångt med biokemisk screening för hyperkortisolism för att upptäcka återfall (++ENDO 2015, vårdnivå B?).
- I första hand rekommenderas analys av salivkortisol eller P-kortisol kl. 22-23 för screening av recidiv (++ENDO 2015).

Risken för recidiv i Cushings sjukdom är cirka 2 % per år och störst inom de första 5 åren efter operation, men recidiv förekommer mer än 10 år efter initialt framgångsrik hypofysoperation med en kumulativ recidivrisk närmare 30 %. Patienter med postoperativt s-kortisol <50 nmol/L har dock lägre risk på ca. 10 %. Detta motiverar livslång klinisk och biokemisk uppföljning årligen eller oftare vid kliniska tecken. Patienter med makroadenom och som kunnat avsluta glukokortikoidsubstitution inom 12 månader efter hypofysoperation har större risk för recidiv, liksom patienter med normala snarare än låga kortisolnivåer tidigt efter operationen.

Patienter med fortsatt behov av kortisolsubstitution bedöms vara i remission. Omprövning av behov av kortisolsubstitution bör göras minst årligen (tätare under det första postoperativa året), se kapitlet om hypofysinsufficiens. Om behov av kortisolsubstitution upphör och/eller patienten återfår symptom som vid Cushings sjukdom mäts salivkortisol kl 22-23 och/eller 1 mg dexametasontest utförs. Två studier har visar att det tidigaste biokemiska tecknet på recidiv är serum eller salivkortisol kl 22-24, vilket nästan alltid kommer tidigare än förhöjt dU-kortisol. Huruvida patienten har klinisk nytta av att behandlas tidigt (vid endast förhöjt kortisol före/vid midnatt utan kliniska symtom/tecken och förhöjt dU-kortisol) är oklart. Förhöjt dU-kortisol indikerar mer manifest hyperkortisolism och otvetydigt behov av reoperation eller annan behandling.

11.7.3 Ögonuppföljning

Rekommendation

- Patienter som opereras pga chiasmanära ACTH-producerande makroadenom i hypofysen bör genomgå syn och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation.
- Patienter som har fortfarande påverkad syn efter den första postoperativa synundersökningen, bör undersökas igen efter 9-15 månader.
- Uppföljning av syn och synfält är också aktuellt vid kvarvarande makroadenom, efter strålbehandling och vid risk för Nelsonsyndrom efter bilateral adrenalektomi.

11.7.4 Radiologisk uppföljning

Rekommendation

- Efter hypofysoperation bör en uppföljande MR hypofys göras 3–6 månader efter operationen. Behov av fortsatt radiologisk uppföljning beslutas på hypofysrond och styrs av hypofystumörens storlek preoperativt och huruvida biokemisk remission föreligger. Vårdnivå C-D
- Patienter i remission och normal hypofys postoperativt behöver inte följas med ytterligare MR kontroller.
- Patienter som behandlats med bilateral adrenalektomi och stigande ACTH bör följas upp regelbundet med MR hypofys pga. risken att utveckla s.k. Nelsonsyndrom.

Vid bilateral adrenalektomi och kvarstående hypofysvävnad måste man överväga Nelsonsyndrom som innebär en hyperplasi av kvarvarande ACTH celler vilket kan leda till chiasmapåverkan och tilltagande hypofysinsufficiens. I en svensk genomgång 2019 fann man att av 102 patienter som behandlats med bilateral adrenalektomi utvecklade 30 individer Nelsonsyndrom. Tillståndet sågs även hos patienter som erhållit strålbehandling mot hypofysen.

Radiologisk uppföljning sker enligt radiologikapitlet. Vid bilateral adrenalektomi och efter strålbehandling behövs i regel livslång uppföljning med MR av hypofysområdet.

11.7.5 Multidisciplinär konferens

Rekommendation

- Efter hypofysoperation bör utredningsresultaten diskuteras på en MDK efter 3–6 med neuroradiolog, neurokirurg och endokrinolog. Vid behov associeras andra specialiteter som onkolog, barnläkare, patolog.
- Om patienten inte är i biokemisk remission tidigt bör MDK tidigareläggas för att besluta om reoperation eller annan kompletterande behandling.

11.7.6 Åtgärder vid recidiv

Rekommendation

- Vid recidiv rekommenderas kompletterande behandling. Beslut om vilken eller vilka sekundära behandlingar (reoperation av hypofysen, strålbehandling, medicinsk behandling eller bilateral adrenalektomi) som skall erbjudas patienten bör tas på MDK. Vårdnivå C-D (ENDO 2015 ++).

Behandla kardiovaskulära riskfaktorer, osteoporos och psykiatrisk samsjuklighet (se 12.5.5).

Överväg kompletterande behandling med reoperation, medicinsk behandling strålbehandling eller bilateral adrenalektomi (se kapitel 12.5.1-4).

11.7.7 Samsjuklighet

Rekommendation

- Patienter med CS bör följas upp och behandlas för följande tillstånd: psykiatriska och kognitiva symtom, högt blodtryck, diabetes, infektioner, benskörhet, blodfettrubbningar, samt nedsatt fysisk förmåga (++, vårdnivå B-C).

Livslång uppföljning och vid behov behandling av samsjuklighet associerad med Cushings sjukdom bör genomföras hos alla patienter. Metabola och kardiovaskulära effekter av sjukdomen förbättras efter normalisering av hyperkortisolism men ökad risk för sjuklighet och död i hjärtkärlsjukdom kvarstår till viss grad [247, 270]. Bentätheten förbättras vid normalisering av patientens hyperkortisolism men det kan ta lång tid varför benspecifik behandling kan bli aktuell [46, 278, 285]. Psykiatriska symtom kan förbättras efter normalisering av kortisolnivåer men psykiska och kognitiva besvär samt nedsatt livskvalitet kvarstår hos många, varför noggrann uppföljning är nödvändig [270, 272, 284, 286]. Se även stycke x.y.z ”Behandling av samsjuklighet”.

11.8 Graviditet/Fertilitet

Sammanfattning

- Diagnostiska svårigheter föreligger eftersom kortisolnivån stiger upp till 3 ggr högre nivåer jämfört med den icke gravida kvinnan.
- Salivkortisol har bäst känslighet för diagnos av Cushings sjukdom om man använder graviditetsspecifika referensintervall.
- Dexametasonhämningstest bör undvikas under graviditet.
- Medicinsk behandling med Metyrapone och Cabergolin är de läkemedel som förefaller säkrast vid Cushings sjukdom under graviditet.
- Transsphenoidal kirurgi görs säkrast i andra trimestern för att undvika inducerad abort eller för tidigt värkarbete.

Graviditet vid Cushings sjukdom är ovanligt då höga nivåer av kortisol och binjureandrogener hämmar frisättning av gonadotropiner, vilket ofta leder till amenorré och nedsatt fertilitet.

Graviditet förekommer ändå vid Cushings sjukdom. Fostret är då delvis skyddat mot de höga kortisolnivåerna genom uppreglering av placentärt 11ß-hydroxy-steroid dehydrogenas typ 2 (11ßHSD2). Trots detta är risken för prematur födsel, tillväxthämning, spontanabort, intrauterin/dödfödd kraftigt ökad. Risken för foster morbiditet är mindre vid biokemisk remission än vid aktivt Cushingsyndrom [287]. Grundregeln är att graviditet bör avrådas vid aktivt Cushingsyndrom. Ökad risk för tromboembolism vid Cushing kvarstår efter biokemisk remission. Sammantaget finns ofta anledning att rekommendera att vänta 1 år efter biokemisk remission innan försök till graviditet. Ett observandum är den ökade risken för tromboembolism vid Cushings sjukdom varför kombinerade P-piller bör undvikas och icke hormonella preventivmedel rekommenderas.

Biokemisk diagnostik av Cushings sjukdom försvåras under graviditet. Under normal graviditet stiger P-kortisol till upp till 3 gånger högre än hos icke gravida kvinnor. Detta beror i första hand

på ökad mängd kortisolbindande globuliner (CBG). Under graviditet ses även höga nivåer av fritt urinkortisol och man kan räkna med att hämningen vid 1 mg dexametasonhämningstest är nedsatt varför dessa metoder inte bör användas rutinmässigt. Salivkortisol verkar ha bäst känslighet för diagnos av Cushings sjukdom under graviditet och vid användande av graviditetsspecifika referensintervall för salivkortisol fann man en specificitet mellan 80-92 % för patienter med Cushings sjukdom jämfört med friska gravida kvinnor [288, 289]. Då dygnsvariationen av kortisol ofta är intakt under graviditet kan dygnskurva av P-kortisol och ev salivkortisol vara ett utredningsalternativ vid misstanke om Cushings sjukdom under graviditet [290].

Kirurgi görs säkrast i andra trimestern och transphenoidalt avlägsnande av hypofysadenom rekommenderas. Det finns enstaka fall som är opererade i tredje trimestern men då förefaller det vara en ökad risk för förtidsbörd. Bilateral adrenalektomi är ett tänkbart alternativ; enstaka fallrapporter finns i litteraturen. Vid både hypofysoperation och adrenalektomi måste man substituera omedelbart med hydrokortison och även ta hänsyn till det ökade kortisolbehov som finns under graviditet.

Medicinsk behandling av Cushings sjukdom under graviditet begränsas av teratogena effekter hos flera läkemedel inklusive ketokonazol. Metyrapone är det läkemedel som förefaller säkrast även om det till viss del kan gå över till fostret och blockera dess steroidproduktion. Även dopaminagonisten cabergolin har använts. En kombination av dessa två läkemedel i lägsta möjliga doser kan vara ett behandlingsalternativ.

11.9 Omvårdnad och rehabilitering

Hänvisa till omvårdnadskapitlet.

11.10 Barn – särskilda aspekter

Sammanfattning

- Viktiga symtom hos barn är avplanad längdtillväxt med accelererad viktuppgång.
- Cushings sjukdom är mycket ovanligt <6 års ålder (ACTH-oberoende Cushing vanligast i dessa åldrar).
- Utredning och behandling i huvudsak som hos vuxna

Ca 10 % av nydiagnostiserade patienter med endogenst Cushings syndrom per år utgörs av barn och ungdomar [291]. Cushings sjukdom är vanligaste orsaken även hos barn och ungdomar (75–90 %). Hos barn under 6 års ålder är dock Cushings sjukdom ovanligt, hos dessa är istället ACTH-oberoende orsaker som tumörer och hyperplasi i binjurebarken vanligaste orsaken. Ektopiska ACTH producerande tumörer är mycket ovanliga hos barn och ungdomar [244, 291]. Pseudo-Cushing är ovanligt hos barn [291].

Hypofysadenom hos barn uppstår oftast sporadiskt, men kan vara kopplat till kongenitala genetiska tillstånd som Carney complex, MEN1, familjära isolerade hypofysadenom och DICER-1 syndrom [244]. Vg se kapitel ärftlighet.

11.10.1 Symptom

Precis som hos vuxna kommer symptomen smygande men skiljer sig delvis från symptomen hos den vuxne patienten. Det vanligaste tecknet hos barn med Cushing's sjukdom (innan uppnådd slutlängd) är avplanande längdtillväxt och accelererande viktuppgång. Detta innebär att barn diagnosticeras snabbare än vuxna med Cushings sjukdom [291]. Hämmad tillväxtåterhämtning efter behandling av Cushings sjukdom är vanligt. Sänkta nivåer av IGF-I och/eller resistens mot IGF-I är sannolikt förklaring till tillväxthämningen, liksom låg insöndring av GH. Hos barn före puberteten ses försenad pubertetsutveckling, medan puberterade ungdomar kan ha ökad virilisering, vilket kan bidra till en avancerad skelettålder, vilket ses hos många barn och ungdomar med Cushings sjukdom [292, 293]. För övrigt påminner symtomen hos barn med Cushing's sjukdom dem hos vuxna, dock sällan muskelsvaghet, myopati, sömnsvårigheter, och striae i huden (<7 års ålder) [291, 294-296].

Tabell Symtom och tecken – Cushings sjukdom hos barn

Tillväxt	Avstannad/minskad längdtillväxt Viktuppgång
Central fettansamling	Ökat bukomfång Ansiktsrundning (månansikte) Supraklavikulär utfyllnad Buffelpuckel (”Buffalo hump”)
Hud	Blåmärken Ansiktsrodnad (plethora) Akne Hirsutism Blå-lila striae (ovanligt <7 års ålder) Achantosis nigricans
Centrala nervsystemet	Trötthet Huvudvärk Nedstämdhet/Depression Irritabilitet Humörsvängningar Ångest/panikångest Nedsatt självkänsla
Muskuloskeletal	Osteoporos Frakturer
Övrigt	Hypertoni Nedsatt glukostolerans/diabetes mellitus Oligomenorré/amenorré Virilisering Gynekomasti Njursten

11.10.2 Utredning

11.10.2.1 Allmänt

Allmän klinisk bedömning och bedömning av tillväxtkurvor med longitudinella data av längd och vikt. Foto genom åren är ofta till nytta.

11.10.2.2 Biokemisk och radiologisk utredning

Samma principer som för utredning av misstänkt Cushings sjukdom hos vuxna. Salivkortisol kan ses sm särskilt lämpligt på barn pga. enkel provtagning [291, 296], även om erfarenheten i Sverige är begränsad och att tolkningssvårigheter kan uppstå. Spädbarn yngre än 6 månader har ännu inte utvecklat en dygnsrytm.

11.10.3 Behandling

11.10.3.1 Kirurgi

Vid CD är kirurgi förstahandsbehandling. Utförs på samma sätt som på vuxna personer. Det finns begränsade studier på utfallet och komplikationer till kirurgisk behandling på barn och ungdomar. Den procentuella andelen av remission, återfall och komplikationer varierar mycket i de få studier som finns och många är gjorda på få patienter i barnaåren. Recidiv har beskrivits allt ifrån 8 % till 70 %. I en studie på cirka 800 barn beskrivs diabetes insipidus hos 30,4 %, panhypopituitarism hos 10,2 % och liquor-läckage i 2,3 % [297]. Även andra studier har visat liknande siffror. Partiell hypofyssvikt med central hypotyreodism, hypogonadism med utebliven pubertet eller pubertets arrest och tillväxthormonbrist förekommer också, men oftast ser man en kombination av hormonsvikter [244, 291, 297].

11.10.3.2 Hydrokortisonbehandling postoperativt

I anslutning till operation av ACTH-producerande adenom, utvecklas en binjuresvikt innan hypofys/binjureaxeln återhämtat sig. Direkt efter operation rekommenderar man att ge stressdos av Hydrokortison beräknad på m2 kroppsyta. Därefter stegvis sänkning under 1-2 månader av dosen till substitutionsdos 10-15 mg/m^2/dag uppdelat på 3 doser eller fler. Patienten bör sedan följas regelbundet av barnendokrinolog. Sedvanlig ökning av Hydrokortisondosen i samband med infektion och annan katabolism. Hypofys/binjureaxeln bör med regelbundenhet undersökas med Synacthentest [298] för att se om hypofys/binjureaxeln återhämtat sig.

11.10.3.3 Strålning

Undviks så långt som möjligt på barn, särskilt prepubertala pga risker för stråleffekter på CNS, opticusnerven och hypofysen. Begränsad erfarenhet på barn [291].

11.10.3.4 Medicinsk behandling

Idag fr a vid kvarvarande hyperkortisolism efter kirurgi, se vuxendelen [291].

KAPITEL 13

12TSH-producerande hypofystumörer – TSHom

12.1 Bakgrund

TSH producerande hypofystumörer (TSHom) är mycket ovanlig form av hypofystumör och förekommer i <1% av fallen [101, 299]. De har en incidens på 0,15/ miljon invånare [299]. Det innebär att vi borde ha 1-2 fall per år i Sverige. Tidigare var TSHom ofta stora vid diagnos med huvudvärk, synpåverkan och andra hypofysbrister, men med bättre analysmetoder har allt fler mikroadenom diagnostiserats de senaste 20 åren [299].

Trots sin ovanlughet är utredningen för att utesluta TSHom är vanligt förekommande eftersom provkonstellationen förhöjda thyroideahormonnivåer i kombination med ett normalt TSH – sk Syndrom of inappropriate TSH secretion (SITSH), har flera betydligt vanligare orsaker (Tabell 1).

Tabell 1. Inadekvat TSH sekretion - Tillstånd som kan presentera sig med normalt TSH och förhöjda perifera thyroideahormoner.

Laboratorieinterferens
Thyroideahormonresistens
Dysalbumineisk hyperthyroxinemi
TSH producerande hypofystumör
TBG-brist (TBG= thyroxin bindande globulin)

Eftersom incidentalom i hypofysen är betydligt vanligare än TSHom, så måste en utredning inriktas på att verkligen visa på att TSH produktionen är autonom. Till skillnad från thyroideahormonresistens som är familjär, är TSHom sporadiska.

Vid TSHom så förändras TSH molekylen och får en förlängd cirkuleringstid. Det innebär att även om TSH produktionen är låg så är ofta TSH normalt i våra mätmetoder eftersom det som finns cirkulerar längre men inte är biologiskt aktivt. Det är mindre vanligt att TSH är lågt, eller lätt förhöjt – men det förekommer (se figur). Det innebär att differentialdiagnosen mot andra tillstånd som ger SITSH många gånger är en utmaning. Särskilt som det fortfarande förekommer enstaka TSHom där man initialt missat diagnosen och behandlat patienten för primär hyperthyreos. Patienten presenterar sig då som en person som inte går att få ner TSH på utan att FT4 blir förhöjt [299].

12.2 Utredning

Rekommendation:

- Vid misstänkt TSHom bör andra orsaker till oförklarliga höga TSH uteslutas, inklusive analytiska felkällor vid TSH analysen och thyroideahormon resistens (vårdnivå C-D; GRADE +).
- Vid fortsatt misstanke om TSHom bör autonom TSH produktion bekräftas med TRH-test (vårdnivå C-D) och i särskilda fäll även med T3-belastning (vårdnivå D; GRADE +).
- Utredning av patienter med TSHom bör ske i samråd med samlad expertis i Sverige på MDK för att dirigera vidare och för att samla kunskap (vårdnivå D; GRADE +)

Internationella guidelines publicerades 2013 från European Thyroid Association (ETA) om diagnos och behandling av TSHomas [300]. Våra riktlinjer är samstämmiga med dessa men baseras sig också på den genomgång av litteraturen vi gjorde 2017 [301], erfarenhet och aktuell litteratur.

TSH är ett glykoprotein och samproduktion av andra glykoproteinhormoner som prolaktin (PRL) och tillväxthormon (GH) är vanlig och sker i nästan hälften av fallen [301]. Hormonproduktion definieras alltid av det mest ovanliga hormon som överproduceras, dvs producerar tumörcellerna PRL, GH, TSH så blir det ett TSHom med samproduktion av PRL, GH. Scenariot om hur ett TSHom presenterar sig påverkar hur utredningen bedrivs, men i grunden är utredningsstegen desamma, även om man vid ett stort makrodenom i vissa fall kan nöja sig med att påvisa ett patologiskt TRH-test, typisk lab-konstellation och inga hållpunkter för övriga SITSH diagnoser. I andra fall när man har en mindre eller ingen synlig tumör och utredningen inte är samstämmig kan T3 suppressionstest ge vägledning. En hyperplasi/ adenom av hypofysen är beskrivet även efter långvarig kraftig TSH överproduktion, såsom vid thyroideahormonresistens eller långvarig hypothyreos [301], varför dessa diagnoser alltid måste beaktas.

En sammanfattning av utredningen presenteras i Figur 1.

Man skall alltid tänka på tidpunkten då ett thyroideaprov är taget, och upprepade prover med månaders mellanrum behövs för att utesluta tillfälliga förändringar. Kliniskt skall man värdera om patienten är euthyroid, hypothyroid eller hyperthyroid. I den initiala utredningen vid misstanke om TSHom ingår:

1. Konfirmera lab-konstellation av SITSH med FT4, FT3, T4, T3, TSH
2. Finns tecken till thyroideasjukdom? Ta S-TRAK, S-TPOak
3. Finns samproduktion av andra hypofyshormon?
4. Utvärdera andra differentialdiagnoser till SITSH.
    a. Labinterferensanalys: Be lab analysera FT4 T4 FT3 T3 och TSH med hänsyn till interfererande antikroppar (allmän remiss). Se till att lab läk ansvarar till att skicka ut provet till andra lab med andra metoder – bra med minst 5 metoder och att lab-läkaren sammanställer och gör en bedömning om lab-interferens föreligger eller inte. Det är viktigt att ha ett aktivt samarbete med laboratoriet. I vissa fall kan Equalis systemet utnyttjas.

b. Tyreoidehormonresistens. Finns avvikande prover i släkten? Släkt-rutredning: Be patienten förmedla info till förstagradssläktingar och återkoppla deras personnummer. Kontakta dessa för thyroideaprov.
c. Dysalbuminemeisk hyperthyroxinemi? Skcka prov till Klin Kem Malmö för analys av totalt T4 som i regel är klart förhöjt.

Om det finns fortfarande misstanke om TSHom går man vidare med:

5. TRH-belastning: 200 µg thyreofact iv med analys av TSH, (ev α subenhet) vid 0,15, 30, 45, 60, 90, 120 och 180 minuter. Därefter MDK om misstanken på TSHom inte kunnat avskrivas. Ett TRH anses positivt om TSH stiger >50 % eller en nettoökning av TSH ≥ 4mU/L. 80 % av TSHom har inget svar på TRH test [302], dvs TSH stiger inte på TRH vilket talar för en autonom bild.
    a. Om autonom bild – gå vidare med MR hypofys/ perimetri
    b. Om dynamisk bild – fundera en gång till – finns ändå skäl till MR? Även om släktutredning i 4b utfallit negativt, finns ändå skäl för genetisk analys för att påvisa thyroideahormonresistens eller dysalbuminemeisk hyperthyroxinemi?
6. I utvalda fall bör även T3-test genomföras, dvs. om det råder tveksamhet om diagnosen (ex då MR inte visar en hypofystumör eller normalt svar av TSH på TRH test) eller om pat är thyroidektomerade [301]. Vid oralt T3 test trappas T3 dosen successiv upp till 100 µg dagligen under 10 dagar med mätning av FT4 och TSH parallellt. Vid tillförsel av höga doser av T3 skall den normala hypofysen stänga av – vid TSHom så föreligger en autonom produktion som inte T3 kan hämma ner. OBS Testet är kontraindicerat hos äldre och de med tachykardi och förmaksflimmer.
7. Ytterligare tester som kan indikera TSHom:
    a. Somatostatintest: 0,1 mg Octreotid ges sc som testdos med tyroideahormon kontroll efter 6 timmar). Om patienten tolererar detta väl kan 30 mg Octreotide LAR ges im var 4 vecka. Efter 8 veckor kontrolleras thyroidea hormoner),
    b. alfa subenhet: Är basalt förhöjt hos 30 % av patienter med TSHom och ökar med >100 % vid TRH-belastning hos 44 % [302].
    c. Sinus petrosus kateterisering med TRH.
    d. Det pågår undersökningar om PET kan komma tillföra information. En pilotstudie indikerarar att med ^{68}Ga-DOTATOC-PET har TSHom klart högre upptag (SUVmax) än normal hypofys och icke-hormonproducerande hypofystumörer (manuscript).

Inget test utom T3 test är 100 % - det gäller att använda olika instrument och sedan väga ihop bilden.

12.2.1 Diagnoskoder

Diagnoskoderna för TSH-producerande hypofysadenom är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med E05.8 (annan tyreotoxikos)

12.3 Behandling

Rekommendation

- Vid genomfört TRH-test och/eller efter ytterligare utredning för att påvisa autonomitet bör patienter med TSHom diskuteras på MDK för att planera behandling (vårdnivå D; GRADE +).
- Överväg behandling med betablockad för att lindra hyperthyreota symptom (vårdnivå A; GRADE +).
- Thyreostatika bör inte användas för patienter med TSHom (vårdnivå C; GRADE +).
- Hypofyskirurgi är förstahandsval om man tror remission kan uppnås (vårdnivå D; GRADE +).
- För patienter som inte uppnår/ kan uppnå remission bör somatostatinanaloger användas (vårdnivå D; GRADE +).

Thyreostatika skall inte användas för patienter med TSHom då det tar bort den negativa feed-backen som trots allt finns och ger ett påtagligt högt TSH och ökad risk för tillväxt av tumören.

Kirurgisk behandling leder till remission i 58 % av fallen (remission = normalisering av TSH och thyroidea hormonnivåer kombinerat med avsaknad av resttumör). TSHom anses vara mer fibrotiska än andra hypofystumörer. Fibrosen kan försvåra kirurgin och beaktas vid ställningstagande till ”first line treatment” kirurgi eller somastostatin vid makroinvasiva TSHom.

Vid behandling med Somatostatin analoger ses en minskning av TSH på mer än 50 % hos 88 % av patienter med TSHom och normalisering av fria thyroidea hormoner hos 85 % av de patienter som förbehandlades med somastostatin inför kirurgi [303]. Hos 36 % sågs en krympning av tumörstorleken på > 20 % vilket är en mindre effekt än den som ses hos akromegali. Hos patienter som bara behandlades med somatostatinanaloger sågs en normalisering av FT3 och FT4 hos alla och normalisering av TSH hos mer än 50 %. Olika beredningar har använts, inklusive octreotid (300 µg/dag sc), lanreotid SR (30 mg im 2 gånger i månaden) och Sandostatin LAR®.

Strålbehandling är ett behandlingsalternativ som övervägs i sista hand. I en studie genomgick 8 av 17 patienter med TSHom, som ej gick i remission efter hypofysoperation, radioterapi där 5 kom i remission [302].

12.4 Långtidskonsekvenser

Rekommendation:

- TSH bör kontrolleras cirka 7 dagar postoperativ för utvärdering av operationsresultatet (vårdnivå D; GRADE +)
- Hypofysfunktion bör kontrolleras regelbundet hos alla patienter som har opererats eller fått strålbehandling för ett TSHom som patienter med andra typer av hypofystumörer (vårdnivå C; GRADE +).
- Patienter i remisson efter operation eller strålbehandling behöver följas upp livslångt för kontroll av eventuellt recidiv (vårdnivå C; GRADE +).

Lågt TSH på 7 dagen postoperativt anses vara det som bäst förutsäger remission.

Långtidsuppföljning av TSHom saknas i litteraturen. I en av de största studierna på 43 patienter från 6 olika center i Frankrike och Belgien gick inte 17 patienter i remission på primär behandling och behövde second line treatment som ledde till alla hade sin TSH produktion under kontroll [302]. Tyvärr är data på utfall inte lika bra i Sverige där 25 % hade kvarstående hyperthyroidism efter flera behandlingsomgångar [299].

KAPITEL 14

13Kraniofaryngiom

13.1 Bakgrund och orsaker

Kraniofaryngiom (KF) beskrevs först av J. Erdheim, 1904 [304]. Namnet KF myntades cirka 30 år senare av H. Cushing [305]. KF är en relativt ovanlig tumör av epitelceller med incidens på 0,17 fall per 100.000 invånare och år i Sverige [306]. Incidensen ser likartad ut i resten av västvärlden och förekomsten är jämnt fördelad mellan könen [307]. KF är en godartad tumör och med endast enstaka fall av transformation till en malign tumör [308]. Incidenskurvan för denna tumör är bimodal, med en incidenstopp vid åldern 5-14 år samt en vid åldern 45-60 år [306, 307, 309]. KF är en sporadisk tumör med enstaka fall av familjär anhopning [310].

KF tumör har två undergrupper, adamantinomatös subtyp samt papillär subtyp [64, 311]. Den adamantinomatösa typen drabbar oftast barn och ungdomar och tumören består av cystformationer. Papillär subtyp drabbar vuxna och tumören består av papillära cellformationer.

13.2 Symtom och kliniska fynd

13.2.1 Symtom kliniska fynd hos vuxna.

KF kan ge uttalad morbiditet p g a skada på synnerven, hypofys och hypotalamus som resulterar i synpåverkan, hypofyssvikt och avseende hypotalamus, sömnpåverkan, ändrad temperaturreglering, törst påverkan och ätstörning [64]. Hypotalamisk obesitas är en av de allvarligaste följderna hos KF då det inte bara försämrar livskvaliteten utan också resulterar i metabol sjukdom som i sin tur ger högre morbiditet och mortalitet [312]. Alla dessa faktorer medför att dödligheten är förhöjd hos denna patientgrupp, med en upp till tiofaldig överdödlighet (mot den generella befolkningen) hos patienter som fått diagnosen under barndomen och en cirka trefaldig överdödlighet hos patienter som insjuknat i vuxen ålder i Sverige [306, 313].

13.2.2 Debutsymtom.

Vanligast vid vuxen KF är synpåverkan (47 %) sedan hormonella bristsymptom (35 %) följt av symtom av förhöjt intrakraniellt tryck (18 %) [313].

13.2.3 Symtom under uppföljning.

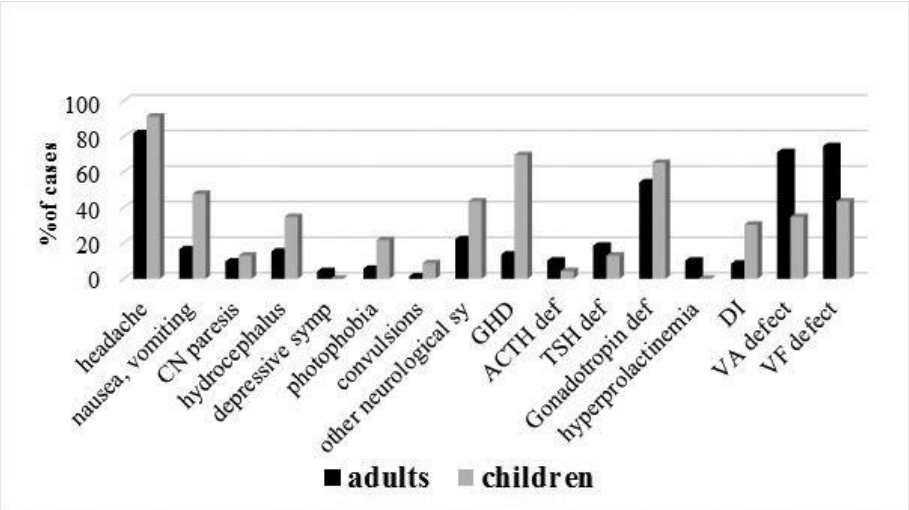
De vanligaste symtomen under uppföljning (median 13 år) är hypofyshormonbrister (98 %), synpåverkan (75 %) och övervikt (56 %) [311, 312]. Dessa symptom förekommer oavsett behandlingsstrategi med total resektion, subtotal resektion utan radioterapi, subtotal resektion med radioterapi, cyst aspiration utan radioterapi, och ^{90}Yttrium brachytherapy [314].

Hypofyssvikten gäller såväl framlob som baklobshormon. Man beräknar att total hypofyssvikt föreligger hos majoriteten och att minst 3 hormonbrister har rapporterats hos 50-100 % hos

patienter med KF [311, 315]. GH-, gonadotropin-, ACTH- and TSH-brist har rapporterats i 91 %, 93,5 %, 92 % och 86 %, respektive [314]. Prevalensen av diabetes insipidus (DI) var 81 %.

Den kroniska morbiditeten hos KF är uttalad och beror fr a på tumörlokalisation, om återfall av tumören inträffat och typ av behandling. Morbiditeten beror av grad av hypofysvikt och hypotalamus påverkan men även påverkan på diencefalon och mesencefalon har betydelse för neurokognitiv svikt (övervikt, törstproblem, neurokognitiv påverkan, termoreglerings problem, somnolens, sömn apnè problem, och kardiella arrytmier) [315]. Dessutom tillkommer kardiovaskulära riskfaktorer, synpåverkan och neurologiska problem, liksom försämrad livskvalitet [316, 317].

Figur 1. Symtom och kliniska fynd hos barn och vuxna [318].



CN- cranial nerves, GHD- Growth Hormone Deficiency, DI- Diabetes insipidus, VA - Visual acuity, VF- Visual field.

13.2.4 Hypotalamisk obesitas (HO)

Rekommendation

- Pre-och post-operativt bör kontakt tas med dietist.
- Stimulera till daglig fysisk aktivitet.
- HO obesitas kan vara mycket svår behandlad och det vetenskapliga underlaget för medicinsk behandling hos patienter med KF är skralt. Behandlingsförsök med Inkretinen GLP-1 kan vara framgångrik i vissa fall. Centrum med specialistkunskap kan vid behandlingsresistent HO, under tät uppföljning, göra behandlingsförsök med sympatikus höjande farmaka t.ex. dextroamhetamin eller metylphenidat (biverkningar måste beaktas).
- Bariatrisk kirurgi kan övervägas då ett fåtal mindre studier har visat på god effekt (dock enbart 2-års uppföljning

HO kan förekomma vid diagnos men vanligen utvecklas den de första 6-12 månaderna efter kirurgisk behandling [319]. Post operativt upplever 55 % av fallen en viktuppgång men som kan avstanna under långtidsuppföljning, vanligen 12-24 månader [320]. HO orsakas fr a av skador i den ventromediala (VMH) och arcuate nucleus kärnan i hypotalamus. Dessa områden reglerar

hunger, mättnad och energibalans. Skada i dessa områden orsakar överätande och minskad energiomsättning som resulterar i tilltagande viktuppgång. Dessutom föreligger en obalans med minskad sympatikus tonus som drar ner energi omsättningen, medan ökad parasympatikus aktivitet ger hyperinsulinemi och fett ackumulering [321].

13.2.5 Behandling och bakgrund till hypothalamisk obesitas (HO).

Hyperfagi. Hyperfagi är oftast initial efter operation och överätande minskar eller försvinner under uppföljning hos både barn och vuxna och når en platå med en balans mellan energi upptag och energiomsättning [322, 323]. Riktlinjer för övervikt i den allmänna populationen inkluderar livsstilsförrändringar avseende diet, fysisk aktivitet för såväl barn som vuxna [324, 325]. Allmänt gäller att oavsett diet så är viktminskning beroende på reduktion av det totala kaloriintaget [326]. Farmakologisk behandling med dextroamphetamin kan förbättra impulskontroll. Methylfenidate kan minska önskan att äta [327] men indikationen för dextroamphetamin och methylfenidate är dock svag [327, 328]. Inkretinen GLP-1 är nära involverad i insulinfrisättning, minskar magsäckens tömning och kan binda till receptorer i hypothalamus som ökar mättnadskänslan [329]. Inkretinen liraglutid är en indikation för övervikt hos vuxna med övervikt.

Minskad energiomsättning. Hypotalamus skadan minskar sympatikus pådraget med lägre energiomsättning (hjärtfrekvens, blodtryck, kroppstemperatur är influerade av hypotalamus). Samtidig minskning av den fysiska aktiviteten [323] och energiomsättningen [322, 323]. Energiomsättningen kan i kliniken mätas med indirekt kalorimetri [322, 323].Individualiserad fysisk aktivitet dagligen med diet och livstils förrändring är huvud pelarna i behandlingen hos både vuxna och barn med HO (se omvårdnad kap.) [324, 330]. Sympatikus höjande farmaka är t.ex. dextroamhetamin, metylphenidat, caffein/adrenalin som ökar puls och blodtryck. Tyroidea hormonerna är viktiga reglerare av energiomsättning såväl perifert som centralt. Suprafysiologiska nivåer av T3 förbättrade skolprestationerna i en studie, fastän BAT (brown adipose tissue) aktiviteten inte ökade i en annan studie [331, 332]. Långtidsbehandlingsdata saknas så effekten är oklar.

Hyperinsulinemi. Uppreglering av parasympatikus aktiviteten leder till vagus stimulering av pankreas som resulterar i hyperinsulinemi. Detta sker fr a som svar på plasma glukos hos KF-inducerad HO, vilket resulterar i mycket effektiv inlagring av fett från matintag [333]. Insulinresistens [323] föreligger även hos KF, men är inte så påtaglig som hos överviktiga i den allmänna befolkningen [333].Kombinerad livsstilsintervention med viktnedgång för att sänka insulinnivåerna rekommenderas för barn och vuxna [334, 335]. GLP-1 agonister är att rekommendera till vuxna med KF med HO. Om övervikt inte är accepterat som indikation bör studier initieras (svag rekommendation).

Baritrisk kirurgi har rekommenderats hos vuxna med morbid HO och hyperfagi (svag rekommendation). Positiv effekt av bariatrisk kirurgi på matvanor har rapporterats i 3 studier även om långtidsresultat kan ifrågasättas [336-339]. I dessa studier var viktförlusten framgångsrik efter SG (sleeve gastrektomi) och RYGB (Roux-en Y gastrict binding) men inte efter LAGB (laparoscopic adjustable gastric band). Två nyligen genomförda meta-analyser pekar på viktökning efter LAGB men också efter SG hos KF patienter 1 år efter kirurgi [340]. Med undantag för RYGB var den totala viktförlusten lägre jämfört med åtgärden hos överviktiga patienter i den allmänna populationen [339-341].

13.2.6 Psykosociala störningar.

Rekommendation:

Vid misstanke om neuropsykriatriska symtom bör neuropsykologisk bedömning genomföras.

På centra med specialistkunskap kan dextroamfetamin testas under tät uppföljning vid svåra koncentrationsproblem.

Reducerad livskvalitet och ökad prevalens av neuropsykologiska problem förekommer hoscirka 60 % av KF [317, 342].Både barn och vuxna med KF och HO bör bedömmas av specialister i neuropsykiatri och neuropsykologi (se särskilt avsnitt Kognition) då tillägg med psykosocialt och psykiatriskt stöd kan behövas. Dextroamphetamin förbättrar hyperaktivitet och koncentration och kan rekommenderas till såväl barn som vuxna med psykosociala problem (svagt evidens) [343].

13.2.7 Sömnstörning

Rekommendation

- Utredning av OSA skall genomföras även? vid låg klinisk misstanke
- Vid svåra sömnstörningar kan medicinering prövas under tät uppföljning (hypersomnia dagtid – dextroamfetamin; sömnstörningar nattetid - melantonin)

Sömnstörning beror på störning i den suprachiasmatiska kärnan som reglerar sömn/vakenhet. Denna kärna är influerad av melatonin som utsöndras i mörker. Minskad melatonin insöndring och ökad kortisol nivå är associerad med minskning av total sömn, sömn effektivitet och uppvaknande samt fysisk aktivitet under dagen [344]. För att objektivt validera sömnproblem kan sömnformulär användas (Epworth sleepiness score). Förekomst av narkolepsi eller hypersomnia kan undersökas med Multiple sleep latency test [345]. Sömn relaterad andnings störning så kallad OSA (obstructive sleep apnea) eller avbrott av sömn vakenhets cykel kan detekteras med polysomnografi (Epstein PMID:19960649). Åtgärd: En liten studie med användning av Melatonin förbättrade sömnighet under dagen och den fysiska aktiviteten men inga resultat på sömn eller vikt nämndes [346]. Riktlinjer rekommenderar dock Melatonin för barn och vuxna med HO [347]. Även dextroamphetamin, modafinil, och metylphenidat kan övervägas vid sömnighet under dagen hos barn och vuxna med KF och HO (supported by clinical studies [348]. OSA bör frikostigt utredas och behandling övervägas hos KF med HO [349].

13.3 Hypofysinsufficiens.

Rekommendation vid hypofysinsufficiens

- Alla hormonella brister härstammande från adenohypofysen, samt DI, ska ersättas om ej kontraindiktioner föreligger
- Ersättnings behandling med tillväxthormon påverkar ej risken för progression eller recidiv av KF

- Vid thyrotrop insufficiens bör ersättningsbehandlingens mål, i normalfallet, vara en F-T4 konc i den övre halvan av referensområdet
- Hydrokortisonersättning med >20 mg/dag har visats medföra ett flertal ogynnsamma effekter hos patienter med andra hypofyssjukdomar. Därav rekommenderas att KF patienter med korticotrop insufficiens behandlas med lägsta möjliga dos (oftast 20 mg/dag)

Den paraventriculära kärnan (PVN) innehåller nyckel hormon som reglerar hypofysens hormoner. Både skada på denna del men också direkt på hypofysen resulterar i den ofta uttalade hypofyssvikten. GH, tyroidea hormoner och testosteron är viktiga stimulerare av metabola systemet. Minskning av dessa hormoner orsakar viktuppgång, förändrar kroppssammansättningen och har negativ påverkan på ben hälsan. Höga kortisol nivåer post operativt resulterade i viktuppgång hos KF [350]. Det påstås att patienter med KF behöver lägre doser av glucocorticoider eftersom högre nivåer av 11β–hydroxysteroid dehydrogenas aktivitet föreligger som aktiviterar konverteringen av kortison till kortisol [351]. Åtgärd: Allmänt bör alla hormonbrister substitueras enligt guidelines och rekommendationer (se särskilt avsnitt i Vårdprogram). GH behandling hos barn har viss effekt på kroppssammansättning [352] och förefaller riskfritt avseende återfall av KF [353, 354]. Avseende levothyroxinebehandling finns inga övertygande effekter på BMI. Det rekommenderas allmänt att fritt T4 koncentrationen bör vara på det övre normalområdet hos dem med central hypotyreos även om ingen gynnsam effekt har på BMI har påvisats [113]. Hydrokortison överbehandling har negtiv effekt på BMI och därför bör lägre nivåer användas, så länge ingen negativ effekt med adrenal kris och energiförlust inträffar. Testosteron hos männen är väsentlig och minskar fett massa och ökar muskelmassa [113] samt förbättrar sexuella funktioner, välbefinnandet och bensammansättningen. Östrogen hos kvinnor minskar kardiovaskulär risk och mortalitet hos pre-menopausala kvinnor [113]. Individuell administrering av desmopressin rekommenderas [113], då större vätskeintag kan gynna intag av sockerhaltiga drycker.

13.4 Utredning

Utredningen av en patient med misstänkt kraniofaryngiom består av fyra huvuddelar: Anamnes och status, hormonell utvärdering, radiologisk bedömning av hypofys-hypothalamus regionen samt neuro-oftalmologisk undersökning [315, 353]. Beträffande anamnes, status och rekommendationer bygger dessa på beprövad erfarenhet.

13.4.1 Anamnes och status

En noggrann genomgång av patientens symtom samt sjukhistoria rekommenderas. Patienten presenterar ofta symtom härrörande från hormonella brister (t ex: minskad längd tillväxt (barn), trötthet, minskad libido, anormala menstruationer och/eller stora urinmängder) samt huvudvärk. Dessutom förekommer ibland tidigt symtom som härrör från hypothalamisk skada (t ex psykosociala problem, med kognitiv nedsättning, somnolens, hyperfagi och övervikt). I anamnesen ingår också att undersöka om patienten har synproblem. Statusundersökningen innefattar undersökning av kranialnerverna II (opticus), III (oculomotorius), IV (trochlearis) och VI (abducens) och påverkan på synnervskorset (visus och synfält). Dessutom fynd relaterade till hormonella brister (t ex längd hos barn och kroppssammansättning) och hypothalamisk skada (t ex hyperfagi med fetma).

13.4.2 Hormonell utvärdering

Utvärdering av hormoner producerade från den anteriora delen av hypofysen (GH-, ACTH-, TSH- och gonadotropa-axeln) bör utföras. Om anamnesen indikerar symtom med törst och stora urinmängder bör diabetes insipidus misstänkas och utvärdeas. I övrigt se kapitel X, hypofyssvikt.

13.4.3 Radiologi

En radiologisk undersökning av patientens hypofys-hypothalamus skall genomföras med MR om inte kontraindikationer föreligger. För att skärpa diagnostiken kan man dessutom genomföra en datortomografi (hög känslighet för att påvisa förkalkningar, vilket stödjer misstanken om Kraniofaryngeom). I övrigt se kapitel X, radiologi.

13.4.4 Ögonstatus och synundersökning

Om patienten beskriver synnedsättning eller om avbildning av patientens hypofys och/eller hypothalamus region visar att tumören hotar att påverka synnerver eller chiasma skall fullständig syn- och ögonundersökning genomföras (kap 6.3)

13.4.5 Övriga undersökningar

Föreligger hyperfagi med tilltagande övervikt bör patienten omgående träffa en dietist och man kan utreda om metabola syndromet föreligger med röntgenabsorptionmetri (DEXA) [355]. Om nedsatta kognitiva funktioner föreligger bör en neuropsykologisk bedömning genomföras [317].

13.4.6 Multidisciplinär konferens (MDK)

Alla nya fall liksom uppföljningsfall efter ny radiologi diskuteras på Multidiciplinär konferens (MDK), vg se kapitel X. MDK resulterar i rekommendation avseende vidare utredning, behandling eller uppföljning

13.4.7 Patologi

Vg se kapitel patologi.

13.4.8 Diagnoskod

Diagnoskoden för kraniofaryngeom är D35.3

13.5 Behandling

13.5.1 Kirurgisk behandling.

Rekommendation

- Patienter med syn- eller synfältspåverkan samt neurologiska eller trycksymptom vilka bedöms vara orsakade av tumören bör erbjudas kirurgisk behandling om ej kontraindikationer föreligger.
- Patienter med inga/diskreta symtom kan följas radiologiskt, neurooftalmologiskt och endokrinologiskt.
- Transfenoidal kirurgi bör erbjudas patienten som förstahandsval om denna bedöms adekvat med hänseende till tumörens lokalisation och växtsätt [356].
- Transsfenoidal kirurgi kan göras med endoskopisk eller mikroskopisk teknik men suprasellär utbredning av tumören gör endoskopisk teknik bättre lämpad [357].
- Transkraniell kirurgi i olika former bör erbjudas patienten om inte transsfenoidal kirurgi bedöms möjlig [356].
- Radikal målsättning med den kirurgiska behandlingen (GTR) rekommenderas i första hand till de fall där tumör ej växt in i närliggande strukturer, ffa hypotalamus. Denna strategi syftar till att minska postoperativa hypotalamiska skador såsom hypotalamisk obesitas, sömnrubbningar, vätske- och elektrolytrubbningar samt neurokognitiva symptom.
- Partiell kirurgi rekommenderas om tumören är i direkt kontakt och adherent till hypotalamus vävnad.
- Vid recidiv eller signifikant progress efter kirurgi kan radioterapi, intracystisk behandling eller reoperation övervägas beroende på ålder, morbiditet/symptombild, tumörutbredning och tumör utseende.

Kirurgisk behandling av kraniofaryngiom syftar till att lindra eller bota symptom samt att reducera tumörvolym. Dock medför operativ behandling av kraniofaryngiom, ffa vid radikal kirurgi (GTR) risk för en hög morbiditet jämfört med andra intrakraniella tumörer. Den postoperativa morbiditeten skiljer sig mellan de KF som involverar hypotalamus och de som inte gör det. Detta har lett till att en mer begränsad kirurgi rekommenderas ffa vid tumörinväxt i hypotalamus. I dessa situationer är hypotalamus sparande kirurgi med subtotal resektion av tumören att föredra följt av radioterapi [358-365]. Evidensstyrkan vad gäller kirurgisk behandling är mestadels låg pga den låga incidensen och heterogena presentationen vilket omöjliggör adekvata RCT och även gör observationsstudier svårtolkade.

13.5.1.1 Peri-operativt omhändertagande.

Noggrann övervakning av vätske- och elektrolyt-homeostas är väsentligt under operation. Peroperativ antibiotika bör användas. Förutom standardutrustning kan navigation, intraoperativ fluorescens angiografi och kärldoppler användas, evidens saknas dock specifikt för KF.

13.5.1.2 Komplikationer efter kirurgisk behanding

Rapportering av komplikationer skiljer mellan olika rapporter där kirurgisk litteratur till en början ibland inte alls angav hypofysär och hypotalamisk morbiditet. Även om evidensstyrkan är låg anges lägre allvarlig morbiditet vid transsfenoidala ingrepp men detta är delvis avhängigt av selektions bias dvs tumörer med mindre eller inget hypotalamus engagemang opereras transsfenoidalt [356, 366].

- Visus- eller synfältsförsämring 5-10 %

- Nytillkommen postoperativ diabetes insipidus/SIADH kan uppkomma i 20-80 %
- Nytillkommen postoperativ hypofyssvikt 10-90 %
- CSF-läckage 5-10 %
- Kärlskada med symptomgivande blödning och/eller infarkt <2 %
- Ytlig eller djup infektion < 5 %
- Nytillkommen hydrocefalus <5 %
- Nytillkommen kranialnervspåverkan <5 %
- Nytillkommen eller förvärrad hypotalamisk obesitas 0-50 %

13.5.2 Strålbehandling av Kraniofaryngiom

13.5.2.1 Indikation för strålbehandling

Rekommendationer

- Strålbehandling bör övervägas vid sutotal resektion av tumör pga hög risk för recidiv och ger samma tumörkontroll som vid total resektion.
- Strålbehandling bör också initialt diskuteras på MDK som tilläggsbehandling efter kirurgi för att minska riskerna vid allt för extensiv kirurgi.
- Strålbehandling bör övervägas som behandlingsalternativ vid inoperabel tumör.

Behandlingen och uppföljning av patienter med kraniofaryngeom är i hög grad multidisciplinär och indikation för strålbehandling är också för diskussion på MDK. Strålbehandling föregås oftast av kirurgisk resektion och vid recidiv/progress, och efter punktion av cysta för att reducera tumörstorlek, avlasta synbanor och för att få en histopatologisk diagnos. Om man bedömer att man inte kan göra en säker och radikal operation utan skada på närliggande strukturer är det indikation för *kurativt intenderad strålbehandling efter subtotal resektion* för att minska recidivrisken till nivåer som är jämförbara med komplett kirurgisk resektion (5-15 %) [64]. Vid subtotal resektion och utan efterbehandling ses progression av tumörer hos 70 % av patienterna efter tre år. Försök med mer aggressiv kirurgi kan vara associerat med en del komplikationer, speciellt skada på hypothalamus. Där är mer konservativ kirurgi kombinerat med postoperativ strålbehandling ett bra och likvärdigt alternativ [367-369].

Liksom vid hypofysadenom är optimal tidpunkt för postoperativ strålbehandling dock en obesvarad fråga [64]. Här bör man väga in den stora risk det är för tumörprogress och negativa effekter av detta och större strålfält vid progress, gentemot eventuella bekymmer för biverkningar från strålbehandling. Vid exempelvis gammaknivsbehandling ses progressionsfri överlevnad på 92,5 månader oansett om man ger behandling vid progress eller direkt adjuvant efter operation. Tumörstorleken vid strålbehandlingstidspunkten är dock avgörande för effekt varför tidig behandling rekommenderas [370].

Vdg strålteknik, stråldoser, biverkningar och remitteringsvägar vg se kapitel 8.3.2-3.

13.5.2.2 Förväntad effekt av strålbehandling

5-årskontroll har i studier rapporterats till 80–90 %, med högre resultat för barn (>90 %) [64]. Sena recidiv förekommer och på grund av detta och på grund av risker för morbiditet efter

tumör, operation och strålbehandling bör patienterna följas förmodligen livslångt. Eventuell cystbildning under första året efter avslutad strålbehandling är inte ovanlig och behöver inte betyda progress utan kan enbart kontrolleras om patienten är utan symptom.

13.5.3 Intracystisk behandling av Kraniofaryngiom

Rekommendation

Intracystisk behandling kan övervägas till patienter som har:

- huvudsakligen en cystisk tumör
- recidiv av en cystisk tumör

Olika medel och metoder har använts för intracystisk behandling:

- Kemoterapi med bleomycin genom upprepade injektioner via implanterad injektionsport och kateter i cystan. Rapporterade neurotoxiska komplikationer har gjort att metodens användning minskat. En Cochrane-analys 2016 resulterade inte i någon rekommendation avseende metoden [371].
- Upprepade injektioner via implanterad kateter med Interferon-alfa är ett annat alternativ. Färre, men inte obefintliga komplikationer, jämfört med bleomycin har rapporterats [372]. En internationell multicenter retrospektiv analys av 56 barn 2017 sammanfattar metoden som att den kan fördröja sjukdomsprogression med godartad biverkningsprofil [373].
- Stereotaktisk injektion av beta-strålande isotoper, vilka kan ge en hög stråldos men med mycket kort räckvidd, vilket gör dem lämpliga för att åstadkomma en effektiv behandling av cystväggen med begränsad risk för strukturer utanför cystan. Flest publikationer om Fosfor-32. I Europa även erfarenhet av Yttrium-90 (som inte är tillgängligt i USA). Även Aurum-198 och Rhenium-186 har använts.
- I Sverige har vi mest erfarenhet av stereotaktisk injektion av Yttrium-90, med avsedd ackumulerad dos till cystvägg på 200-300 Gy. Metoden finns etablerad i Linköping. Yttrium-instillation ges som en enstaka injektion, vilket för vuxna kan utföras i lokalbedövning och kan upprepas vid recidiv. Vid kvarstående eller ökande expansiva symtom innan cystan börjar skrumpna kan förnyad stereotaktisk punktion med aspiration och volyms-minskning behövas. I litteraturen sammanfattad som en effektiv behandling med långvarig effekt och få komplikationer, vilket gör metoden till ett värdefullt behandlingsalternativ [374-377].
- Den kliniska erfarenheten från Linköping är att metoden är snabb effektiv och ger långvarig minskning av cystan med maximal skrumpning eftercirka 9 månader och med få biverkningar.

13.5.4 Läkemedelsbehandling av papilärt kraniofaryngeom

Behandling av papilärt kraniofaryngeom är ännu ingen godkänd eller etablerad behandling. Bör endast ske efter etiktillstånd. Molekylärgenetisk analys är nödvändigt att utföra hos patienter som är kandidater för farmakologisk behandling riktad mot muterat Braf protein. I enstaka fallstudier har riktad behandling med BRAF inhibitorer och/eller mitogen-aktiverat protein kinas (MEK)-inhibitorer haft god effekt [94-99].

13.6 Uppföljning

13.6.1 Behandlingsutvärdering - Radiologi

- **Rekommendation**
- Hos barn och vuxna KF skall m en post-operativ MR inom 24-48 timmar övervägas för att få en snar uppfattning om omfattningen av kirurgin.
- Därefter genomförs en MR efter 3 månader. Om ingen resttumör föreligger planeras en MR 1 år efter operation.
- Om resttumör föreligger diskuteras tidpunkt för MR vid en MDK, samt eventuell re-operation eller tilläggsbehandling som radioterapi alternativt intracystisk behandling.
- Om total resektion har uppnåtts beslutas om MR 1 år efter operation sedan årligen t o m i 3 år efter operation. Därefter vartannat år till år 7-9. Om MR bild är oförrändrad då görs slutkontroll 10 eller 15 år efter operation.
- Vid recidiv genomförs MR efter diskussion vid MDK.

13.6.2 Hypofyssvikt

Hypofyssvikten är ofta mycket uttalad och drabbar tidigt i förloppet. Se kapitel 10.2.

13.6.3 Ögonuppföljning

Rekommendation

- Patienter som opereras pga KF bör genomgå syn och synfältsundersökning cirka en månad efter en operation och därefter ytterligare 9-15 månader senare för bedömning om synfältet är bättre, sämre eller oförändrat i jämförelse med föregående undersökning(ar).
- Patienter som opereras pga KF och har resttumör eller recidiv som ligger nära synnerv/chiasma bör kontrolleras regelbundet med årlig syn och synfältsundersökning i upp till 5 år.
- Mellan rutinmässiga kontroller och efter avslutad regelbunden uppföljning bör synundersökning göras på patienter som rapporterar nya synsymtom eller när tumören radiologiskt har ökat till en storlek som kan hota synnerv/chiasma.

13.6.4 Återfall

Återfallsfrekvensen är mycket hög vid resttumör utan radioterapi [378].

Med radioterapi minskar risken påtagligt för tillväxt av KF såväl hos vuxna som ho barn [313, 379, 380].

13.6.5 Följdsjukdomar

Följdsjukdomar kan vara uttalade hos cirka 50 % av KF p g a hypotalamiska skada. Se avsnitt 10.2. De vanligaste problemen är metabol påverkan med svår övervikt som leder till insulin

resistens med risk för typ 2 Diabetes och ökad kardiovaskulär risk [355]. Dessutom kognitiva och psykosociala problem och det finns risk för neurologiska sequele efter operationv[317, 364].

13.7 Graviditet

Fertiliteten hos vuxna som oftast har papilärt KF är mindre påverkad då tumören drabbar i åldern 45-60 år [306, 307, 309]. Sju tidigare studier beskriver graviditets utfall hos KF patienter hos 9 kvinnor med 16 graviditeter som resulterade i 12 levande födda barn [381]. De flesta av patienterna (67%) genomgick kejsarsnitt och median tid för gestationsåldern var 38 veckor och inga kongenital abnormaliteter rapporterades. Spontan graviditet inträffade hos två patienter och hos en patient med normal hypofysfunktion [382]. I tre av fallrapporterna hos adamantinomatös KF progredierade den solida delen av tumörerna hos två patienter [383, 384].

Nyligen publicerades den största studien hittills [381] av adamantinomatös KF där sex kvinnor av 133 (4.5%) genomgick 9 graviditeter och födde 10 barn. Fem spontana graviditeter inträffade och fyra graviditer inträffade hos 3 CP patienter med assisterad befruktining. Median ålder vid förlossning var 30 år (range: 22-41 år). Sex barn (60%) föddes med kejsarsnitt och frekvensen för tidigt födda var 33%. Förstoring av KF cystor inträffade hos 2 kvinnor under graviditeten. Inga andra komplikationer under graviditeten, vid förlossning, eller postnatalt inträffade.

13.8 Barn – särskilda aspekter

13.8.1 Symtom och kliniska fynd

KF utgör cirka 5 % av tumörer utgående från centrala nervsystemet hos barn och ungdomar <18 år vilket innebär cirka 5-9 fall per år i Sverige. Debutsymtom är vanligast korrelerat till ökat intrakraniellt tryck med huvudvärk, illamående och kräkningar. Andra vanliga symtom vid debut är synfältsbortfall (62-84 %) och endokrinologiska bortfallssymtom (52-87 %). Hypofyssvikten yttrar sig i första hand som påverkad frisättning av GH (75 % av barnen), gonadotropiner om barnen är pubertala (40 %), TSH (25 %) och ACTH 25 %) (fig 1 under10.2).

Barn har ofta cystiska partier i tumören som kan växa snabbt. Barn har dessutom ofta större tumörer vid diagnos, sannolikt för att de har svårare att uppfatta synpåverkan och symtom på hormonbrist.

Barn med KF diskuteras vid MDK och där ingår barnendokrinolog, barnonkolog, konsultsköterska för barn med hjärntumörer, dietist, neuropsykolog och kurator som träffar barnen cirka 2-3 ggr första året och sedan efter behov. Dessutom erhåller barnen rehabiliteringsutredning som alla andra barn med hjärntumör.

13.8.2 Symtom under uppföljning

Skiljer sig inte från vuxna enligt 10.2. Viktigt är att följa tillväxten och bedöma pubertetsutvecklingen. Om utebliven pubertet eller pubertal arrest behöver man planera pubertetsinduktion vid lämplig ålder, om möjligt vid genomsnittsålder för pubertetsstart. Hypotalamisk obesitas kan hos barn utvecklas redan första månaderna postoperativt varför alla ska etablera dietistkontakt från start för att förebygga snabb viktökning.

13.8.3 Hypofysinsufficens och hormonsubstitution

Då barn med KF redan vid diagnos har hypofyssvikt i många fall är det av stor vikt att innan operation kartlägga vilka hormoner som är påverkade och att man går in med substitution. Vad gäller GH behandling väntar man till 3-6 månader postoperativt. För utredning och behandling av hypofyssvikt se kap 18.7.1 och 18.7.2.

13.8.4 Uppföljning

Tillväxt, pubertet och doskontroller följs var 4:e månad som kan glesas till var 6:e månad vid färdig pubertet. Hos barn utförs en postoperativ MR efter 3 månader sedan var 6:e månad under 2 år, därefter årligen i 10 år efter senaste tumörbehandling.

Ögonuppföljning görs med fördel mellan MR-undersökningarna.

Neuropsykologisk uppföljning är särskilt viktig då dessa barn kan riskera försämrad kognitiv funktion och hos många behövs stödresurser i skolan.

13.8.5 Utredning och kirurgisk behandling

Skiljer sig inte från vuxna enligt 14:2 och 14:3.

KAPITEL 15

14Cystor

14.1 Bakgrund och orsaker

Godartade cystor i hypofysen är vanliga. De vanligaste är så kallade pars intermedia cystor (kallas även intermediärcystor) och Rathkes cystor. Exempel på mindre vanliga cystor i hypofysen är arachnoidalcystor, colloidsystor och epidermoidcystor. Vidare har en del kraniofaryngeom och hypofysadenom en cystisk komponent (vg se kapitel X och Z). Ibland kan det vara svårt att se skillnad på olika sorters cystor vid radiologiska undersökningar.

Pars intermedia är det område som ligger mellan hypofysens framlob (adenohypofysen) och baklob (neurohypofysen) och kallas ibland mellanloben. Pars intermedia cystor har sitt ursprung i embryologin när hypofysens framlob och baklob möter varandra under fosterstadiet och små cystor kvarstår i området som ligger där i mellan (mellanloben). Pars intermedia cystor finns i princip hos alla individer fast de är oftast så små att de inte syns på magnetkameraundersökning.

Den näst vanligaste typen av cystor i hypofysen är Rathkes cystor. Även dessa har sitt ursprung i embryologin när framloben möter bakloben och många menar att Rahtkes cystor är samma sak som pars intermedia cystor fast större och/eller med lite annan lokalisation. Vid obduktion har cirka 5-15 % en Rathkes cysta [385]. Vissa studier tyder på att Rathkes cystor är vanligare hos kvinnor, möjligen beroende på att om cystorna växer sig större, kan de orsaka menstruationsrubbningar vilket gör att kvinnor söker tidigare. Storleken på en Rathkes cysta kan vara alltifrån några mm till flera cm. De största Rathkes cystorna som har rapporterats var runt 5 cm i diameter.

14.2 Symtom och kliniska fynd

Både pars intermediacystor och Rathkes cystor är vanliga och orsakar normalt inte några symtom. Det vanligaste är således att en hypofyscysta är ett bifynd som upptäcks i samband med magnetkameraundersökning, eller en datortomografi, av hjärnan som har gjorts av annat skäl än misstanke om hypofyssjukdom. Hypofyscystor, och även hypofysadenom, som hittas på detta sätt kallas hypofysincidentalom.

Små cystor ger vanligen inga symtom. Om de växer sig större kan de ge samma symtom som ett kliniskt inaktivt hypofysadenom dvs hypofyssvikt, synfälts- och synpåverkan, och huvudvärk (vg se X).

14.3 Ärftlighet

Pars intermediacystor och Rathkes cystor är ej ärftliga.

14.4 Utredning

14.4.1 Biokemi

Rekommendation:

Patienter med nyupptäckta hypofyscystor bör utredas biokemiskt avseende eventuell hypofyssvikt samt hormonell överproduktion

Den biokemiska utredningen av patienter med hypofyscystor är densamma som för kliniskt inaktiva hypofysadenom (vg se X).

14.4.2 Radiologi

Rekommendation:

Patienter med hypofyscystor som är mindre eller lika med 3 mm behöver ej följas upp radiologiskt om patienten inte har några hormonella avvikelser.

Patienter med hypofyscystor som är 4 mm eller större behöver följas radiologiskt där intervallerna bedöms utifrån storlek och eventuell tillväxt.

Med magnetkameraundersökning karaktäriseras cystans storlek och utbredning (endast intrasellärt, eller växt även parasellärt, och/eller suprasellärt). Rathkes cystor innehåller ofta protein och ibland även fett.

Cystor mindre eller lika med 3 mm behöver ej följas upp om patienten inte har några hormonella avvikelser.

Cystor 4-9mm kontrolleras kliniskt samt med MR 2 år efter diagnos och om oförändrad tumörstorlek ny MR efter 5 år. Flertalet kan därefter avskrivas.

Cystor 10mm eller större kontrolleras med ny MR 1, 2 och 5 år, därefter individuell bedömning.

Vid tillväxt av cystan behövs tätare MR kontroller och diskussion på multidisciplinär konferens.

14.4.3 Ögonstatus och synundersökning

Rekommendation

- En fullständig syn- och ögonundersökning, inklusive synskärpa och synfält, bör göras i samband med diagnos av en hypofyscysta som radiologisk når upp till chiasma.

14.4.4 Patologi

Vg se kapitel patologi

14.4.5 Diagnoskod

Det finns ingen specifik diagnoskod för hypofyscystor även om D44.3 (tumör av okänd natur i hypofys) används ofta.

14.5 Behandling

Rekommendation:

Pars intermediacystor och små Rathkes cystor bör inte behandlas.

Stora symtomgivande hypofyscystor bör i första hand behandlas med transfenoidal hypofysoperation.

14.5.1 Kirurgi

Stora symtomgivande hypofyscystor behandlas enligt samma principer som icke-hormonproducerande hypofysadenom. Större risk för likvorläckage föreligger än vid hypofysadenom.

14.5.2 Strålbehandling

Cystor är godartade vätskefyllda förändringar som ej är aktuella för strålbehandling. Vid recidiverande stora cystor kan man i undantagsfall ge intracystisk behandling med radioaktivt yttrium såsom vid kraniofaryngeom (vg se 10.4.2 Intracystisk behandling av Kraniofaryngiom).

14.5.3 Läkemedelsbehandling

Större cystor kan genom att de påverkar hypofysstjälken ge en lätt stegring av prolaktin. Detta kan behandlas med en låg dos dopamin-agonist.

Stora cystor som har opererats och tenderar att återkomma har vid vissa centra utomlands framgångsrikt kunnat behandlas genom att man har injicerat Bleiomycin in i cystan.

Stora cystor kan ge upphov till hypofyssvikt som kräver hormonell ersättningsbehandling (vg se X).

14.6 Uppföljning

Cystor mindre eller lika med 3 mm behöver ej följas upp, varken kliniskt, biokemiskt eller radiologiskt, om patienten inte har några hormonella avvikelser.

Cystor, 4 mm och större, följes likadant som kliniskt inaktiva hypofysadenom (vg se X).

14.7 Graviditet

Cystor mindre än 1 centimeter behöver inte följas under graviditeten. Om cystan är större än 1 cm ska patienten följas av ögonläkare (gärna neurooftalmolog) med visus och synfältsundersökningar under graviditeten.

KAPITEL 16

15Aggressiva hypofystumörer/ hypofyscarcinom

15.1 Bakgrund

Begreppet aggressiv hypofystumör definieras på kliniska grunder; tumörerna har ett invasivt växtsätt på MR och fortsätter växa trots konventionell behandling med kirurgi, strålbehandling och läkemedel (dopaminagonister och/eller somatostatinanaloger). Invasiv växt och stor tumör är i sig inte synonymt med ett aggressivt förlopp, ett exempel på detta är ”giant prolaktinom” (≥4 cm i diameter) som ofta svarar bra på behandling med dopaminagonister. Av de aggressiva tumörerna/carcinomen är de ACTH-producerande de vanligaste och utgör cirka 40 %. På PAD ses ofta en ökad proliferationshastighet (Ki-67 >3 %), ökat antal mitoser och positiv färgning för p53 [386]. I ett nationellt register över hypofystumörer var två av dessa tre histopatologiska markörer positiva hos 12 av 451 (2,7 %) undersökta fall [387]. Alla tumörer med dessa histopatologiska egenskaper är/blir dock inte kliniskt aggressiva, omvänt har inte alla kliniskt aggressiva tumörer dessa PAD karaktäristika [386, 388].

Ungefär 0,2 % av alla hypofystumörer sätter metastaser. PAD kan inte skilja carcinom från aggressiva tumörer [389]. Diagnosen carcinom kan bara ställas om metastaser till centrala nervsystemet och/eller övriga organ föreligger.

Tiden från diagnos av hypofystumören till metastasering varierar kraftigt med en medeltid på cirka 7 år [390-392]. Tidigare var dödligheten hög, konventionella cytostatika hade klen effekt, och två tredjedelar avled inom 1 år efter diagnos [393]. Efter introduktion av temozolomid (TMZ), ett peroralt alkylerande cytostatikum, har prognosen blivit mer gynsam. Fem-årsöverlevanden efter carcinom-diagnos har nu rapporterats vara 35 % [392] och patienter som behandlats med TMZ hade en mer gynnsam överlevnad.

År 2018 publicerades Europeiska riktlinjer för utredning och behandling av aggressiva hypofystumörer/carcinom [15]. Nedanstående rekommendationer överensstämmer med de Europeiska riktlinjerna och vi hänvisar till dessa för ytterligare detaljer.

15.2 Utredning

Rekommendationer

- Diagnosen aggressiv hypofystumör bör övervägas när tumören uppvisar invasivt utseende på MR och snabb tillväxt trots sedvanlig behandling med kirurgi, strålbehandling och läkemedel (ograderad).
- MR bör användas för att utvärdera invasivitet och tillväxthastighet.
- Fullständig utvärdering av hormonaxlar bör genomföras.
- Fullständig syn och ögonundersökning bör genomföras i samband med diagnos, oavsett storlek, mtp eventuell snabb tillväxt
- Histopatologisk undersökning av tumören bör genomföras med avseende på markörer för hormoner, Ki-67, beräkning av antal mitoser och p53.
- Patienter med aggressiva hypofystumörer/carcinom bör utredas på högspecialiserat sjukhus i samråd mellan endokrinolog, onkolog, neurokirurg och patolog (Vårdnivå D).
- Hos patienter med aggressiva hypofystumörer och tecken till annan organpåverkan (symptom, avvikande blodprover eller radiologiska fynd) bör metastaser misstänkas och patienten utredas med CT thorax/buk och MR av hela kraniospinala axeln. Diskrepans mellan ökning av hypofystumörens storlek och stegring av hormonnivåer i blodet bör likaledes inge misstanke om metastasering (++).

Mot bakgrund av att tillståndet är mycket ovanligt, att avancerad diagnostik och behandling krävs samt att flera experimentella behandlingar är under utveckling, bör utredning och behandling ske på högspecialiserat sjukhus.

15.2.1 Diagnoskod

Diagnoskoden för hypofyscarcinom är D75.1

15.3 Behandling

Rekommendation

- Standard-behandling med läkemedel och kirurgi/strålbehandling bör erbjudas i enlighet med vårdprogrammet för respektive diagnos.
- Patienter med aggressiva hypofystumörer/carcinom som inte svarar på standardbehandling bör erbjudas TMZ som förstahandsbehandling (++).
- Patienter som inte svarar på behandling med TMZ bör erbjudas någon annan form av systemisk cytostatika. Det vetenskapliga underlaget är för litet för att rekommendera någon specifik regim, se Europeiska riktlinjer.
- Behandlingen bör ges och följas upp vid högspecialiserat center (Vårdnivå D).

Det vetenskapliga underlaget för behandling av aggressiva hypofystumörer/carcinom är litet och endast TMZ har tillräckligt stora serier för att kunna utvärderas. TMZ har god penetrans genom blod-hjärn-barriären, och därmed effekt även på intracerebrala metastaser, samt en i

sammanhanget en gynnsam biverkningsprofil. Rekommenderad behandlingsregim är cykler av 150-200 mg/m2 under 5 dagar följt av uppehåll under 23 dagar. Cirka 40 % av tumörerna svarar på TMZ, icke fungerande hypofystumörer uppvisar ett sämre svar. Utvärdering av behandlingssvar görs efter 3 månader. Vid utebliven effekt (se nedan) då avslutas behandlingen. Optimal längd på behandlingen är i nuläget inte fastställt.

De vanligaste biverkningarna är trötthet och illamående. Utslag är relativ vanligt. Mera allvarliga biverkningar är benmärgspåverkan, speciellt trombocytopeni som kan vara långvarig, samt levertoxicitet. Leverfunktionen bör monitoreras regelbundet, blodstatus inklusive neutrofila ska kontrolleras inför varje ny cykel. Vid leukopeni kan behandlingen ofta fortsättas med reducerad dos. Patienter som erhåller TMZ och strålbehandling samtidigt, de som fått hög dos kortison längre tid (och patienter med Cushing's sjukdom) är särskilt känsliga för opportunistisk P. Jirovecii-pneumoni, varför profylax med trimetoprim/ sulfa kan övervägas, särskilt vid lymfocytopeni. Klinisk erfarenhet visar dock att få pneumocystisinfektioner inträffar.

Ytterligare information omkring handläggning av temozolomid och andra cytostatikaregimer kan hittas i det nationella regimbiblioteket
http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/regimregister.html?id=4

Lågt immunohistokemiskt uttryck av DNA-reparationsproteinet MGMT (metyl-O6-guanin-transferas) är associerat med bättre svar på TMZ, komplett remission har endast rapporterats hos fall där MGMT i tumören varit lågt [15]. På grund av att bra behandlingsalternativ saknas och att även patienter med högt uttryck har haft nytta av denna behandling, rekommenderas i nuläget TMZ till alla patienter med aggressiva tumörer/carcinom.

Andra rapporterade behandlingsmetoder på fall-rapportsnivå inkluderar konventionella cytostatika i monoterapi eller i kombination med strålbehandling, "nucleotide peptide receptor targeted treatment" och immunterapi (se Europeiska riktlinjer för detaljer).

15.4 Behandlingsutvärdering

Rekommendationer

- Behandlingseffekten av TMZ bör utvärderas efter 3 behandlingscykler med MR av hypofysen, och vid metastasering radiologisk utvärdering av dessa med lämplig metod, samt i förekommande fall med analys av producerat hormon (++).
- Vid radiologiska tecken till progressiv sjukdom efter 3 månader bör behandlingen avslutas (++).
- Vid behandlingseffekt bör behandlingen fortsätta i minst 6 månader, längre behandling bör övervägas vid fortsatt svar på behandlingen (+). Se Europeiska riktlinjer.

15.5 Uppföljning

Rekommendationer

- Patienter med aggressiv hypofystumör/carcinom bör följas på högspecialiserat center.
- MR bör göras var 3-12:e månad, baserat på individuella ställningstaganden (+).
- Biokemisk uppföljning bör göras var 3-12:e månad, baserat på det kliniska förloppet (+).

- Fullständig syn och ögonundersökning bör göras regelbundet uppföljning utifrån tumörens växtsätt och vid nytillkomna synsymtom.
- Se Europeiska riktlinjer.

KAPITEL 17

16Hypofysapoplexi

16.1 Bakgrund

Hypofysapoplexi är ett ovanligt och potentiellt livshotande tillstånd som avser infarkt, hemorrhagisk infarkt eller ren blödning i ett hypofysadenom. Hypofysapoplexi sker i 80 % av fallen hos patienter med ett tidigare okänt hypofysadenom, ett faktum som kan bidra till svårigheter och fördröjning med diagnostiken. Tillståndet är vanligast i femtioårsåldern.

Hypofysapoplexi inträffar för det mesta spontant, men utlösande faktorer finns ibland, då oftast i form av genomgången större kirurgi, hypofysstimuleringstest eller koagulopati.

Vid korrekt akut handläggning har tillståndet låg mortalitet samt goda utsikter till restitution av syn och ögonmotorik. Emellertid får de flesta patienter någon grad av permanent hypofyssvikt, med behov av hormonell substitution [394, 395].

16.2 Symtom och kliniska fynd

Akut svår huvudvärk är vanligaste symtomet. Påverkad synskärpa eller synfältsnedsättning är också vanligt (ca 75 %), liksom ögonmuskelpares (oftast oculomotorius) (ca 50-70 %) och illamående. Medvetandepåverkan förekommer mer ovanligt. Cerebrala ischemiska symtom p g a carotispåverkan i sinus cavernosus har även beskrivits. Feber, nackstyvhet, fotofobi kan förekomma. Bilden kan likna insjuknandet i subarachnoidalblödning eller meningit.

De flesta patienter (ca 50-80 %) har en hypofyssvikt vid presentation, inklusive ACTH brist, vilket också kan ha förelegat före apoplexin.

16.3 Utredning

Rekommendation:

Patienter med misstänkt hypofysapoplexi, antingen baserad på kliniska fynd och/eller fynd på DT huvud, bör undersökas akut med MR hypofys.

Akut klinisk undersökning, inkluderar bedside bedömning av visus och synfält (Donders), ögonrörlighet och ev ptos. Anamnes fokuserad på ev tidigare symtom talande för hypofysdysfunktion.

Brådskande biokemisk och endokrinologisk värdering inkluderar blodstatus, elektrolyter, njurfunktion, leverprover, koagulationsstatus och hypofysprover, f a ett akut kortisolvärde.

Akut DT huvud och ev lumbalpunktion för att utesluta subarachnoidalblödning respektive meningit. Ofta kan även hypofysapoplexi ses eller misstänkas utifrån vanlig DT huvud.

MR hypofys, alternativt DT sella om MR kontraindicerat.

Neurooftalmologiska tecken på hypofysapoplexi kan vara hastig synförsämring, utveckling av synfältsdefekter och ögonrörelsepåverkan, vanligast oculomotoriuspares [29]. Som del i utredningen av misstänkt eller konstaterad apoplexi bör fullständig syn- och ögonundersökning utföras. Uppföljning bör ske enligt individuell bedömning. En allmänpåverkad patient bedöms bedside (grov uppskattning av visus, ögonrörlighet, ptos, pupiller samt konfrontationssynfält) och komplett neurooftalmologisk undersökning av ögonläkare utförs snarast möjligt när patienten är stabil.

16.3.1 Diagnoskod

Diagnoskoden för hypofysapoplexi är D35.2 (hypofysadenom) tillsammans med ytterligare kod för hormonöverproduktion i fall adenomet är hormonproducerande.

16.4 Primär behandling

Rekommendation:

Vid välgrundad klinisk misstanke om hypofysapoplexi och sekundär binjurebarkssvikt bör Hydrokortison 100 mg ges iv innan svar på laboratorieprover och radiologi

Hypofysapoplexi är ett akut medicinskt tillstånd. Akut säkerställande av hemodynamisk stabilitet med vätske- och elektrolyttillförsel samt hydrokortisontillförsel kan vara livräddande [394]. Överväg tidigt sådan tillförsel på klinisk misstanke och vid hemodynamisk eller medvetandemässig påverkan, innan laboratoriesvar eller radiologi (100 mg hydrokortison iv), efter att akuta laboratorieprover tagits.

Tillståndet kan dock även vara av mildare allvarlighetsgrad, utan allmänpåverkan eller hemodynamisk instabilitet.

Konsultera endokrinologisk och neurokirurgisk expertis så snart diagnosen ställts.

16.5 Neurokirurgisk behandling

Rekommendationer

Ev akut sekundär binjurebarkssvikt måste behandlas innan kirurgi.

Synpåverkan, i form av påtagligt nedsatt visus eller synfält, indicerar akut (inom 1-2 dygn) eller tidig kirurgi (inom en vecka) beroende av allvarlighetsgrad och förlopp.

Kirurgi skall utföras transsfenoidalt av erfaren hypofyskirurg.

[29, 30, 396, 397]

Ett flertal artiklar och meta-analyser, men inga randomiserade kontrollerade studier föreligger, som jämför kirurgisk mot konservativ handläggning, respektive någon enstaka jämförelse mellan tidig (<7 dagar) respektive sen (> 7 dagar) kirurgi. Den sammanvägda slutsatsen är att handläggningen måste anpassas till klinisk bild och förlopp, vilket kan variera. Akut eller tidig

neurokirurgi med utrymning/resektion av tumören är motiverad vid allvarlig påverkan eller progredierande försämring avseende synskärpa eller synfält. I litteraturen anges ofta även medvetandepåverkan som indikation för kirurgi, men denna medvetandepåverkan torde i de allra flesta fall bero på akut hypofyssvikt och därför inte primärt åtgärdas med kirurgi.

Vid marginell påverkan på visus eller synfält och benignt förlopp, eller vid isolerad ögonmuskelpares, kan en mer konservativ handläggning tillämpas, under fortsatt neurologisk, endokrinologisk och ophtalmologisk kontroll.

16.6 Uppföljning

De flesta patienter som haft hypofysapoplexi får en permanent hypofyssvikt av någon grad, med behov av hormonell substitution. Efter akutskedet följer uppföljningen av dessa fall samma riktlinjer som för övriga hypofysmakroadenom, med endokrinologiska, ophtalmologiska och radiologiska kontroller (Vg se kapitel X, Y, Z). Patienter med genomgången apoplexi som initialt hanterats konservativt kan behöva kirurgi senare i förloppet.

Referencer

Abbara A, Clarke S, Eng PC, Milburn J, Joshi D, Comninos AN, Ramli R, Mehta A, Jones B, Wernig F, Nair R, Mendoza N, Sam AH, Hatfield E, Meeran K, Dhillo WS, Martin NM. Clinical and biochemical characteristics of patients presenting with pituitary apoplexy. Endocr Connect. 2018 Aug 23. PMID: 30139818.

Ahmed SK, Semple PL. Cerebral ischaemia in pituitary apoplexy. Acta Neurochir (Wien). 2008 Nov;150(11):1193-6; discussion 1196. PMID: 18958393.

Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NJ. Acute management of pituitary apoplexy--surgery or conservative management? Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Dec;61(6):747-52. PMID: 15579190.

Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. Endocr Rev. 2015 Dec;36(6):622-45. PMID: 26414232.

Giritharan S, Gnanalingham K, Kearney T. Pituitary apoplexy - bespoke patient management allows good clinical outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Sep;85(3):415-22. PMID: 27038242.

Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Arch Endocrinol Metab. 2015 Jun;59(3):259-64. PMID: 26154095.

Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm. J Neurosurg. 2015 Jun;122(6):1444-9. PMID: 25859802.

Rutkowski MJ, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Surgical intervention for pituitary apoplexy: an analysis of functional outcomes. J Neurosurg. 2018 Aug;129(2):417-424. PMID: 28946177.

Semple PL, De Villiers JC, Bowen RM, Lopes MB, Laws ER Jr.Pituitary apoplexy: do histological features influence the clinical presentation and outcome? J Neurosurg. 2006 Jun;104(6):931-7. PMID: 16776337.

Semple PL, Webb MK, de Villiers JC, Laws ER Jr. Pituitary apoplexy. Neurosurgery. 2005;56(1):65-72; discussion 72-3. PMID: 15617587.

Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci. 2016 Nov 15;370:258-262. PMID: 27772771.

Turgut M, Ozsunar Y, Başak S, Güney E, Kir E, Meteoğlu I. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. Acta Neurochir (Wien). 2010 May;152(5):749-61. PMID: 20140630.

Wildemberg LE, Glezer A, Bronstein MD, Gadelha MR. Apoplexy in nonfunctioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018 Apr;21(2):138-144. PMID: 29383476.

KAPITEL 18

17Hypofyssvikt

17.1 Bakgrund och orsaker

Hypofystumörer (oftast makroadenom) och andra processer eller blödningar i sellaområdet och hypotalamus samt behandling för sådana med operation och strålbehandling kan orsaka hypofyssvikt.

Rekommendation

- Patienter med nyupptäckt hypofystumör bör genomgå strukturerad utredning för att utesluta eventuell hormonsvikt och för att fastställa specifik diagnos (vårdnivå B-C).
- Utredningen bör bedrivas skyndsamt och noggrant för att identifiera behandlingskrävande patienter.
- Biokemisk screening görs alltid för att få en helhetsbild över hypofyshormonfunktionen. Funktionen i kortisolaxeln bör utredas omgående vid större hypofystumörer.

17.2 Utredning

17.2.1 Klinisk värdering

Särskilt viktigt är att fånga upp eventuella symtom och tecken på binjurebarksinsufficiens, som muskel-/ledvärk, hypotoni, yrsel/ortostatism, illamående, aptitlöshet och allmän sjukdomskänsla. Gonadaxeln påverkas ofta tidigt vid hypofystumör så efterfråga alltid nedsatt sexuell lust, erektil förmåga och menstruationsrubbning. Stora urinmängder kan tyda på ADH-brist.

17.2.2 Biokemi

Screening av hypofyshormonsvikt hos patienter med nyupptäckt hypofystumör genomförs i första hand med poliklinisk provtagning, plasma eller serumanalyser om inte annat anges, och omfattar:

Basal provtagning kl 08.00, fastande efter en natts sömn (kan utföras vid vårdcentral eller mindre enhet före vidareremittering).

Kortisolaxel	Kortisol	
Tyreoideaaxel	TSH, fT4	
GH-axel	IGF-1	
Prolaktinaxel	Prolaktin	
Gonadaxel	Kvinnor:	Östradiol (premenopausala kvinnor, känslig metod om man misstänker mkt låga nivåer), LH, FSH

	Män:	Testosteron, LH, FSH, SHBG
ADH-brist		osmol, u-osmol, natrium, kalium, kreatinin

Om patienten har påverkat allmäntillstånd eller vitalparametrar tas proverna omgående utan att invänta nästa morgon och substitution med hydrokortison påbörjas utan att invänta provsvar.

Om basal provtagning inger misstanke om brist kan stimuleringstest avseende ACTH och GH bli nödvändigt. Törstprov vid misstänkt ADH-brist. Testerna utförs som regel vid endokrinologisk avdelning/mottagning).

HPA-axel	Kortisol <100 nmol/L kl 08.00 anger stark misstanke om binjurebarksinsufficiens. GRADE 1. Kortisol > 350 nmol/L kl 08.00 hos opåverkad patient talar starkt mot binjurebarksinsufficiens. GRADE 1. Om kortisol kl 08.00 < 350 nmol/L eller klinisk misstanke om binjurebarksinsufficiens utförs Synacthentest (250 µg iv). Normalt svar; Kortisol >450 nmol/L efter 30 min (Equalis rekommendation S025 Version 1.0). Notera att de närmaste veckorna efter en akut hypofysskada kan ett falskt normalt svar vid Synacthentest erhållas. GRADE 2. Observera att p-piller, östrogensubstitution och graviditet ökar CBG-nivåerna och kan ge falskt för höga s/p-kortisolvärden. Vid påvisad kortisolsvikt bör hypofysär genes bekräftas med P-ACTH.
Tyreoideaaxel	fT4 under referensgränsen tillsammans med ett lågt eller normalt TSH talar starkt för central hypotyreos. TSH kan dock utsöndras i en variant med lägre biologisk aktivitet och vara lätt förhöjt på upp till cirka 10 mIE/L [398]. Mer uttalad stegring av TSH tillsammans med förekomst av anti-TPO-antikroppar talar för primär hypotyreos. fT4 i nedre delen av referensområdet utesluter inte mild central hypothyreos då individen tidigare kan ha haft högre värde. I oklara fall bör man följa fT4 och inleda behandling vid sjunkande värden [399]. Observera att energibrist som vid anorexia eller vid svår sjukdom ger en sekundär sänkning av tyreoideahormoner i kombination med lågt eller normalt TSH. Behandling med SSRI kan också ge lågt fT4 utan stegrat TSH.
GH-axel	Lågt IGF-1 ger misstanke om GH-brist vilket ska bekräftas med stimuleringstest. Ett IGF-1 i nedre delen av referensområdet utesluter inte GH-brist och kan också föranleda testning. GHRH-arginin är standardmetod som stimuleringstest men kan ge falskt normal GH-reaktion vid hypotalamisk skada inklusive efter tidigare strålbehandling. Insulintoleranstest kan övervägas vid misstanke om hypotalamisk skada. Frisättning av GH är BMI-beroende varför man bör använda olika gränser baserade på BMI-grupp, där GH-brist bedöms

föreligga vid GH <11,5, <8,0 och <4,2 mikrog/L vid BMI <25, BMI 25-30 respektive BMI >30 [400].

Patienten bör vara adekvat behandlad med hydrokortison, sköldkörtelhormon samt könshormoner under 3–6 månader före utredning. Vid lågt IGF-1 och förekomst av tre andra hypofyshormonsvikter kan dock GH-brist diagnosen ställas utan testning.

Gonadaxel

Ett lågt östrogen/ testosteronvärde tillsammans med normala eller låga LH/FSH nivåer talar för sekundär hypogonadism. Testosteron >12 nmol/L hos en man talar emot testosteronbrist medan ett värde <8 nmol/L inger stark misstanke om brist. Ett lågt testosteronvärde bör omkontrolleras, fastande före kl. 10 på morgonen. Beakta andra orsaker till låga testosteronnivåer som metabolt syndrom/diabetes mellitus och sömnapnésyndrom.

Prolaktin blir lätt förhöjt vid provtagning tidigt på morgonen. Vid förhöjda prolaktinvärden rekommenderas ny provtagning med korrigering för makroprolaktin 2 timmar efter uppvaknandet. Prolaktin kan också vara lätt-måttligt förhöjt vid s.k. stjälkpåverkan av en större hypofystumör. *(Hänvisa till prolaktinomkapitlet).*

Hos kvinnor sker ungefär hälften av androgenproduktionen i ovarierna och resten i binjurebarken. Vid påverkad HPA-axel och/eller gonadaxel kan nivåer av androstendion, dehydroepiandrosteronsulfat och testosteron bli låga [401].

ADH-brist

Törstprov kan ske över natt om ej mycket stora urinmängder rapporteras. I sådana fall bör urinmängd mätas. Vid p/s-osmolalitet över 295 mOsm/kg bör u-osm överstiga 600 mOsm/kg (kvoten mellan u-osm och p/s-osmolalitet bör vara ≥2). GRADE 1.

17.2.3 Diagnoskod

Diagnoskoden för hypofyssvikt är E23.0.

17.3 Behandling

Rekommendation

- HPA-axel, Tyreoideaaxel: brist skall alltid ersättas (1IXXXO).
- GH-axel: Tillväxthormonbehandling rekommenderas vid GH-brist om kontraindikationer saknas (GRADE +++). Erfarenheten från patienter över 80-år är dock begränsad.
- Gonadaxel: Östrogenbehandling rekommenderas till alla kvinnor med östrogenbrist fram till normal klimakterieålder eller längre förutsatt att ingen kontraindikation finns. (1IXXX0). Testosteronbehandling rekommenderas till alla vuxna män som har låga testosteronnivåer och symtom förenliga med brist förutsatt att inga kontraindikationer föreligger (2IXXOO).

- ADH-brist: Alla patienter med brist bör erbjudas behandling (Ungraded Good Practice Statement).

Att ha hypofyshormonsvikt är förenat med ökad mortalitet [402, 403]. Inte sällan bidrar också hypofyshormonbrist till nedsatt livskvalitet, funktionsnedsättning, ökad sjukfrånvaro och sjukvårdskostnader. Patienter med behandlingskrävande hypofyshormonsvikt bör därför omhändertas vid endokrinologisk mottagning med stöd av gynekolog och androlog vid behov. Intyg om hypofyshormonsvikt och behandling bör utfärdas vid utlandsresor.

HPA-axel

Hydrokortison 15-20 mg/dygn fördelat på 2 doser med högsta dosen på morgonen och en mindre dos på eftermiddagen alternativt 3 dostillfällen med dos 2 och 3 vid lunch respektive sen eftermiddag [404]. Journalen bör märkas med uppmärksamhetssymbol och varningstext och patienten skall utrustas med kortisonkort och utbildas angående stressdosering och intramuskulär administration av Solu-Cortef [402]. Anhöriga kan med fördel också erbjudas utbildning. (GRADE 1).

Tyreoideaaxel

Levotyroxin påbörjas med låg dos och trappas upp. Behandlingsmål fT4 i eller över mitten av referensområde och att patienten är kliniskt eutyreoid. TSH kan inte användas för att styra behandlingen (GRADE +++).

OBS! Påbörja inte tyroxinbehandling före att antingen kortisolbrist har uteslutits eller kortisonbehandling påbörjas. Adekvat tyroxinbehandling bör inledas före icke-akut hypofyskirurgi.

GH-axel

GH-behandling rekommenderas om kontraindikationer, såsom aktiv cancer, saknas (GRADE +++). Utvärdera effekten (se nedan) efter 12 månader. Behandlingsförsök kan vara av värde även utan tydliga kliniska tecken och symtom på GH-brist. Övre åldersgräns för GH-behandling saknas men erfarenhet från patienter över 80 år är begränsad. Börja med låg dos och eftersträva lägsta effektiva dos för att undvika biverkningar. Starta med 0,1–(0,2) mg till natten till kvinnor över 60 år och till män, och 0,2–0,3 mg till kvinnor under 60 år. Titrera dosen med 0,1 mg var 6–8 vecka med målet att IGF-1 ska ligga i mitten av referensområdet. Minska dosen vid biverkningar/symtom, oftast svullnad, eller vid försämrad glukostolerans. Följ sedan IGF-1 var 6-12:e månad.

Start av GH-behandling kan påverka behovet av substitution av andra hypofysaxlar så som tyreoidea-axeln och kortisolaxeln och bör kontrolleras före och efter GH-start [405, 406].

Utvärdering: Följ upp p-glukos/HbA1c, lipidstatus, vikt, BMI, midjemått, blodtryck och livskvalitet efter 12 månader. Upprepa vid fortsatt behandling. Förändringar i kroppsammansättning (kroppsfett och fettfri kroppsmassa, lean body mass) kan följas med BIA-mätning eller DXA.

Följ eventuell resttumör med MR med glesa intervall. I publicerade retrospektiva studier har GH-substitution dock inte setts öka risken för tumörrecidiv [407].

Gonadaxel

Kvinnor: Östrogenbehandling rekommenderas till alla kvinnor fram till normal klimakterieålder eller längre förutsatt att ingen kontraindikation finns. (1IXXX0) Behandlingen initieras och monitoreras som regel av gynekolog. Kvinnor i fertil ålder: Högre östrogendos än vad som är standard (2 mg oralt alternativt 75–100 µg plåster eller 1,5 mg gel). Medicineringen ska kombineras med gestagen vid kvarvarande uterus. Kombinerade p-piller kan vara ett alternativ för unga kvinnor. Om en kvinna som står på GH-behandling påbörjar oral östrogenbehandling, kan GH-dosen behöva ökas pga ökad GH-resistens.

Värdet av substitutionsbehandling med androgen hos kvinnor med hypopituitarism är omdebatterat. Vid symtom som nedsatt välmående och sexlust kan behandling med peroralt dehydroepiandrosteron (DHEA) 20-50 mg övervägas [408] alternativt 5 mg testosterongel dagligen eller glesare. Testosteronnivån bör kontrolleras före och efter några veckors behandling för att hållas inom referensintervallet för kvinnor i fertil ålder. Klinisk uppföljning av effekt och eventuella biverkningar (t.ex. acne och ökad kroppsbehåring) rekommenderas efter 3-6 månader och med 6-12 månaders intervall vid fortsatt behandling.

Män: Testosteronbehandling rekommenderas till alla vuxna män som har låga testosteronnivåer och symtom förenliga med brist förutsatt att inga kontraindikationer föreligger (2IXXOO). PSA och prostatapalpation kontrolleras innan uppstart av behandlingen (>45 år). Testosteron tillförs med transdermal gel dagligen eller intramuskulär injektion testosteronundecanoat var 10-14 v. Behandlingsmål är symtomfri patient. Kontroll av PSA och prostatapalpation (>45 år) och Hb, EVF (viss risk för polyglobuli) görs efter 3 månaders behandling och därefter årligen.

ADH-brist

Individualiserad behandling eftersträvas. Alla patienter bör erbjudas behandling. Ungraded Good Practice Statement) Vissa patienter kan föredra att avstå från behandling vid lätt/måttlig polyuri. Behandling med desmopressin ges i tablettform (frystorkade tabletter) 60-360 mikrogram/dygn 2-3 gånger per dygn (en dos till natten kan ibland räcka för att undvika nykturi vid partiell ADH-brist) eller intranasalt 2,5-10 ug 1-2 ggr/dygn. P-natrium bör följas regelbundet efter behandlingsstart med särskild hänsyn till hyponatremi. Instruera patienten om symptom på hyponatremi.

17.4 Uppföljning

Rekommendation

- Förnyad utvärdering av hypofyshormonfunktionen bör ske regelbundet under uppföljningen av patienter med hypofystumör.
- Särskilt viktigt är att upprepa utvärdering vid tumörtillväxt, efter kirurgi och strålbehandling eller vid symtom.
- Uppföljning av patienter med hypofyshormonbrist sker vanligtvis minst var 12:e månad och är livslång. *GRADE 2 Vårdnivå B-C*

17.5 Fertilitet och graviditet

Män med sekundär hypogonadism och pågående testosteronbehandling har en påtagligt nedsatt förmåga att bli fäder pga gravt nedsatt spermieproduktion. Vid graviditetsönskan byts därför testosteronsubstitutionen ut mot behandling med gonadotropiner för att åstadkomma en normal nivå av testosteron och spermieproduktion. Klinisk erfarenhet visar att det ofta behövs många månaders behandling innan effekt börjar ses. Vid behov konsulteras med fördel andrologi.

Vid graviditetsönskan hos en kvinna med sekundär hypogonadism skall hormonsubstitutionen optimeras. Aromatashämmare är förstahandsbehandling för stimulering av ägglossning vid anovulation men fungerar sällan vid hypogonadism. Vid tydlig östrogenbrist används istället gonadotropiner för att framkalla ägglossning. Denna behandling initieras och sköts av gynekolog/reproduktionsmedicinskt centrum.

Kvinnor med hypofyssvikt som blir gravida skall monitoreras noga av endokrinolog och gynekolog. Substitutionsdoserna av tyroxin bör höjas redan i första trimestern medan ett ökat behov av hydrokortison ofta ses först i tredje trimestern. Observera dock att graviditetsillamående och kräkningar kan leda till snabb kortisolsvikt. Under graviditet så ökar metabolismen av ADH då placenta tillverkar enzymet vasopressinas. Detta kan medföra att lindriga former av ADH-brist demaskeras. Tillväxthormon bör seponeras vid konstaterad graviditet (2IXXOO). Androgener bör seponeras när man planerar graviditet. En plan för förlossningen bör göras i samråd med förlossningsläkare. Vid förlossning ges hydrokortisonstressdos som vid kirurgiska ingrepp till kvinnor med kortisolbrist (Appendix för kortisolsubstitution vid förlossning/kirurgi). Har kvinnan prolaktinbrist bildas otillräckliga mängder bröstmjölk för att möjliggöra amning. Viktigt att förlossningspersonalen informeras om detta så man inte väntar med mjölkersättning i tron att kvinnan skall kunna amma.

17.6 Peri- och postoperativ monitorering och behandling

Vid operation av hypofystumörer riskerar patienten att drabbas av hypofyssvikt perioperativt. Vid hypofysoperation rekommenderas därför perioperativ kortisonbehandling. Pga. risken för diabetes insipidus och SIADH, som oftast är övergående, ska vätskebalans och S-Natrium följas noggrant.

17.6.1 Kortison

Kortisonbehandling ges som en större stressdos inför operationsstart och därefter med nedtrappning, intravenöst (iv) och per oralt (po). Behandlingen anpassas efter lokala förhållanden.

Behandlingsförslag:

	Op-dagen	Dag +1	Dag +2	Dag +3	Dag +4
Patienter med pre-op kortison-behandling	50 mg iv bolus följt av 100 mg iv infusion/24 timmar	40-50 mg po uppdelat på 3 doser alt. iv	30 mg po uppdelat på 3 doser	30 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning*	Ordinarie dos Första dosen efter provtagning*
Patienter utan pre-op kortison-behandling	Som ovan	Som ovan	Som ovan	Som ovan Första dosen efter provtagning*	Enligt ordination Första dosen efter provtagning*
Patienter med ACTH-producerande hypofys-adenom	Som ovan	Som ovan	40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**	30-40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**	30-40 mg po uppdelat på 3 doser Första dosen efter provtagning**

Patienter som hade hydrokortisonbehandling före operation fortsätter i regel med den postoperativt. I okomplicerade fall görs nedtrappning till ordinarie dos inom 4 dagar. Vid symtom på kortisolbrist ökas dosen. Om patienten inte kan ta eller behålla peroralt hydrokortison (pga. kräkningar, diarréer eller annat) ges istället iv Solu-Cortef 100 mg/24 timmar tills tabletter kan tas. Vid postoperativa komplikationer som ökar kortisonbehovet ges Solu-Cortef 50 mg x 3–4. Solu-Cortef kan även ges intramuskulärt.

*Hos patienter med normal kortisolfunktion före operationen görs utvärdering av behovet av fortsatt kortisolsubstitution genom kontroll av morgonkortisol (kl. 07-08) före första kortisondosen ges dag +3 och +4. Även patienter vars behov av preoperativ behandling var osäkert bör testas. P-kortisol >300 mmol/L anses innebära normal ACTH-kortisolfunktion.

**Patienter med ACTH-producerande adenom (Mb Cushing) ges initialt högre substitutionsdos med långsam nedtrappning. Postoperativ provtagning av morgonkortisol och ACTH rekommenderas för tidig utvärdering av operationsresultat. Se Cushingkapitlet.

17.6.2 Vätskebalans

Diures, eventuellt som timdiures, vätskeintag och vikt ska följas de första dygnen postoperativt och längre vid behov. S-Na kontrolleras minst x 2 dagligen. Diabetes insipidus postoperativt under den första veckan behandlas primärt med extra vätsketillförsel och i andra hand med desmopressin för att minska risken för hyponatremi.

Vid bestående diabetes insipidus ges desmopressin på fasta tider. Informera patienten att överdosering kan orsaka hyponatremi. Patienten kan instrueras att prova att hålla upp med behandlingen cirka 1 gång/vecka för att se att stora urinmängder återkommer. Om diabetes insipidus uppkommit vid operationen bör man överväga ett utsättningsförsök under veckorna/månaden efter operation för att se om ADH-funktionen återhämtat sig.

Samtliga patienter bör informeras om symtom på hyponatremi, såsom huvudvärk och yrsel, och testas avseende S-Na 8–10 dagar efter operation. Postoperativ SIADH uppträder vanligen vid den tidpunkten. Tillståndet är oftast övergående inom några dagar och behandlas med vätskekarens. Följ S-Na. Tillståndet efterföljs ibland av permanent diabetes insipidus.

17.6.3 Generell hypofysfunktion

Förnyad testning för hypofysinsufficiens rekommenderas 6–8 veckor postoperativt för utvärdering av eventuella nytillkomna eller återhämtade hormonella brister [113].

17.7 Barn – särskilda aspekter

17.7.1 Utredning

Klinisk värdering

Både längdtillväxt och viktutveckling bör bedömas. Både tillväxt- och tyreoideahormon behövs för normal längdtillväxt efter spädbarnsfasen. En pubertetsbedömning ingår med bedömning av genitalia, pubesbehåring och testikeltillväxt hos pojkar och bröstutveckling och pubesbehåring hos flickor, efterfråga även ålder för menarche och menstruationsmönster. Hypofystumörer kan orsaka både en för tidig, avstannad eller utebliven pubertet.

Biokemi

Gonadaxel	Gonadaxeln är normalt inaktiv för prepubertala barn, dock kan följande prover ingå i den basala provtagningen: Flickor: östradiol mätt med känslig metod, LH, FSH, SHBG, prolaktin. Pojkar: testosteron med känslig metod, LH, FSH, SHBG, prolaktin. Provsvaren bedöms i förhållande till barnets ålder och pubertetsstatus.
GH-axeln	Låg tillväxthastighet stöder misstanke om tillväxthormonbrist, detta kanutredas vidare hos barn med belastningar eller med spontansekretionskurva under natten. Vanliga belastningar är ITT eller glukagontest. Hos ungdomar över 16 år efter avslutad pubertet kan även GHRH-argininbelastning användas på samma sätt som hos vuxna. Vid

tre andra hypofyshormonsvikter behöver inte belastning göras, lågt IGF-1 och låg tillväxthastighet ger stöd för GH-brist [409, 410].

Se vidare på Barnläkarföreningens hemsida ”Riktlinjer för utredning av barn med misstänkt rubbning i tillväxthormon – IGF – axeln samt rekommendationer kring behandling” vilket finns tillgängligt under hösten 2020: www.endodiab/barnlakarforeningen.se

Ytterligare utredning av HPA-axel, tyreoideaxel och eventuell ADH-brist görs på samma sätt hos barn som hos vuxna med samma bedömning av olika nivåer för misstänkt brist.

17.7.2 Behandling

Hypofysaxlar substitueras på liknande sätt som hos vuxna, men doserna anpassas till barnets storlek och ålder. Tillväxthastighet och viktutveckling är viktiga parametrar att följa. Beställ tidigare tillväxtuppgifter från BVC eller skola. Behandling efter avslutad pubertet och längdtillväxt liknar vuxensubstitution, dock behöver barn under adolescensen högre GH-doser än unga vuxna.

Det är angeläget att personal i förskola och skola informeras om främst kortison- och desmopressinbehandling och att det finns en tydlig handlingsplan vid tecken till kortisolsvikt.

Kortisolaxel	Hydrokortison ges 8-12 mg/m^2/dygn fördelat på 3-4 doser med högsta dosen på morgonen.
Tyreoideaaxel	Levotyroxin ges på samma sätt som hos vuxen. Sträva efter fT4 inom övre normalområdet. Vid samtidig kortisolsvikt viktigt att starta hydrokortisonbehandling först.
GH-axel	GH-behandling startas tidigast ett år efter avslutad tumörbehandling av en malign tumör. Vid kraniofaryngiom finns erfarenhet av att starta tidigare (efter cirka ½ år) i ett försök att minska metabol påverkan av en hypothalamisk skada. Vid hypofyssvikt behövs ofta en lägre dos än standard-dos vilket hos barn motsvarar 30-33 µg/kg/dag. Börja med 15-18 µg/kg/dag som en injektion. Vid övervikt kan man använda kroppsyta för dosering, börja med t ex 0,4 mg/m2/dag. GH-dosen justeras efter kliniskt svar, tillväxthastighet och IGF-1. Kontrollera IGF-1 efter 3 månader och sedan med 6-12 mån intervall med mål att IGF-1 inte ska överskrida övre referensnivå för ålder och pubertetsstadium. Följ även HbA1c årligen. Röntgen skelettålder görs vid start av tillväxthormonbehandling och följs sedan med glesa intervall. När patienten är färdigvuxen sänks GH-dosen successivt till vuxendos. Förnyad utredning av GH-sekretionen behövs ej om det föreligger minst två andra hypofyshormonsvikter.
Gonadaxel	Puberteten induceras så långt möjligt i genomsnittlig ålder för pubertetsstart. Flickor: för pubertetsinduktion används ett matrix-depotplåster, ex Evorel-, Dermestril- (licenspreparat) eller Estradotplåster som kan klippas

	i mindre bitar. Initial dos cirka 0,1 µg/kg/dos, dosen ges till att börja med endast till natten. Låga doser initialt är viktigt för optimal längdtillväxt under puberteten. Östrogendosen ökas successivt under 2-3 år med tillägg av cyklist gestagen efter cirka 2 år eller vid genombrottsblödning. För vuxen östrogendos se tidigare i dokumentet [411]. Pojkar: Testosteron ges oftast som intramuskulär depotinjektion, initialt 50-75 mg var 4:e vecka, dosen ökas successivt under 3-4 år till vuxendos. Depotinjektion var 12:e vecka med startdos 200-250 mg, transdermal gel kan också användas. När puberteten och längdtillväxten är avslutad föredrar de flesta intramuskulär depotinjektion var 10-14 v, fulldos ca 625 mg var 12:e vecka vid en vikt < 55 kg, 750 mg 55-65 kg och 1000 mg > 65 kg. .
ADH-brist	Individualiserad behandling eftersträvas. Behandling med desmopressin ges oftast via munlöslig tablett 30-60-120 ug 2-3 ggr/dygn.

17.7.3 Uppföljning

Följ tillväxt och pubertet var 3-4:e månad tills färdigvuxen, sedan var 6:e månad.

Referenser

Vegunta PMID: 31687883). J Womens Health 2019 (Vegunta S)

Equalis rekommendation S025 Version 1.0)

KAPITEL 19

18Omvårdnad och rehabilitering

18.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i Patientlagen 2014:821. Där anges t.ex. att patienten ska få anpassad information om sin sjukdom, behandlingsalternativ och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning. Information om fritt vårdval inom hela landet inom allmän och specialicerad öppenvård skall lämnas, liksom information om patientrörlighetsdirektivet vilket ger patienten rätt att söka vård inom hela EU/EES mer inforamtion finns hos försäkringskassan. Enligt vårdgarantin (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider.

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Hälso- och sjukvårdsverksamhet skal bedrivas så att kraven på god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Patienten ska uppleva ett gott bemötande där hen känner sig trygg och delaktig. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården sak utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man skall kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

18.2 Information och Delaktighet

Att ge patienten information om möjliga behandlingar och utfall gör patienten delaktig och skapar realistiska förväntningar på resultatet, patientens roll, ansvar och medverkan i vård och behandling blir tydlig (SOSFS 2005:12). En etablerad relation mellan patiene och sjuksköterska underlättar för patientens delaktighet. Skriftligt material som brochyr och böcker är viktiga för båda parter. Det blir ett viktigt diskussionsunderlag. Ökad kunskap hos patienten ger ökat ansvar och egenmakt hos patienten. Detta är en ständigt pågående process när nya kunskaper och erfarenheter blir tillgängliga [412].

Patientutbildning och förståelse för sin sjukdom lägger grunden för egenvård [413].

Patienter med hypofystumörer kan med fördel finna information på Endokrinologföreningen hemsida, där finns bland annat en broschyr om hypofyssvikt.

http://www.beta.endokrinologforeningen.se/wp-content/uploads/2018/10/180313_Hypofyssvikt_2018_Final.pdf

18.3 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation:

Enligt hälso-och sjukvårdslagen har patienten rätt till en fast vårdkontakt, SFS 2017:30. En kontaktsjuksköterska har ett övergripande ansvar att stödja och koordinera patienten genom vårdprocessen och på så sätt skapa trygghet, kontinuitet och tillgänglighet för patient.

Patienter med hypofystumörer bör därför alltid erbjudas en kontaktsjuksköterska. Barn, ungdomar och unga vuxna samt patienter med Mb Cushing och kraniofaryngiom ska alltid erbjudas en kontaktsjuksköterska.

Varje patient bör erbjudas en kontaktperson/-sjuksköterska på den vårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU2009:11). Kontaktsjuksköterskan är patientens fasta vårdkontakt i vården.

Det finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i hälso- och sjukvårdslagen, SFS 2017:30, vilket även styrks av socialstyrelsens nationella riktlinjer som kom 2014. Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Enligt den är kontaktsjuksköterskan en tydlig kontaktperson i sjukvården, med ett övergripande ansvar för patienten och de närstående. Kontaktsjuksköterskans roll är att stödja och koordinera patienten genom vårdprocessen för att skapa trygghet, kontinuitet och tillgänglighet för patient och dess närstående (REF: nationella arbetsbeskrivningen). Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal. Se även http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Då hypofystumörer är en tumörsjukdom, bör dessa patienter erbjudas en kontaktsjuksköterska. Hypofystumörer kräver ofta en livslång och komplex uppföljning och behandling med flera vårdgivare varför patienter med hypofystumörer bör ha möjlighet till kontaktsjuksköterska eller motsvarande vårdkontinuitet.

Vid sammanställning från Svenska Hypofysregistret av PROM (EQ5D) samt sjukskrivning hos patienter hypofystumörer framgår att en stor andel har besvär med oro, rädsla och smärta och patienterna har en ökad sjukskrivningsnivå [102].

Svenska Hypofysregistrets sjuksköterskegrupp har i ett utvecklingsuppdrag arbetat fram PREM-variabler i registret. Det visade sig att patienterna överlag upplevde att de var nöjda med vården och att de kände delaktighet men att de önskade bättre samarbete samt bättre samordning mellan olika vårdgivare. Den visade också att de tyckte det var väldigt viktigt att få träffa samma läkare och att de vill ha en kontaktssjuksköterska [102].

18.4 Aktiva överlämningar

Rekommendation:

Patienten och dess närstående ska alltid få muntlig och skriftlig information om vilken vårdgivare de ska vända sig till samt kontaktuppgifter till dessa.

Den vårdpersonal som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de har tagit kontakt med patienten.

Under patientens tid i vården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”. Patienten och dess närstående ska alltid ha information om vilken vårdgivare de ska vända sig till och kontaktuppgifter dit.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de har tagit kontakt med patienten. All personal inom hälso-och sjukvården ska göra grundläggande insatser inom rehabilitering. Sjuksköterskan ansvarar för att samordna omvårdnadsinsatserna. Sjuksköterskan ska värna om patientens säkerhet, värdighet och rättigheter samt arbeta enligt omvårdnadsprocessen där hen ska planera, genomföra och utvärdera given omvårdnad.

Referenser:

3. Årsrapport Svenska Hypofysregistret, år 2016, sid. 63-77, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hypofystumorer/hypofys_arsrapport_2016.pdf

4. Årsrapport Svenska Hypofysregistret, år 2016, sid 77-79, https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hypofystumorer/hypofys_arsrapport_2016.pdf

18.5 Omvårdnad vid kirurgi

Rekommendation:

Efter kirurgi i hypofysområdet krävs nära övervakning för att upptäcka, identifiera och snabbt behandla eventuell hypofysdysfunktion och neurokirurgiska komplikationer.

18.5.1 Preoperativ information

Patienter som planeras genomgå kirurgisk behandling av hypofystumör bör i samband med inskrivning på avdelningen få ett ankomstsamtal med noggrann preoperativ information av sjuksköterska. Patienten bör informeras om det förväntade vård- och behandlingsförloppet samt eftervård (SFS 2014:821). Noggrann information om det perioperativa förloppet kan minska patientens rädsla och förbättra återhämtningen och förkorta vårdtiden.

18.5.2 Postoperativ omvårdnad

Efter kirurgi av tumör vid hypofysen krävs nära övervakning för att snabbt upptäcka postoperativa komplikationer. Risken för postoperativ blödning är störst de första timmarna efter operationen. Patienten bör övervakas gällande vitala parametrar och neurologstatus med täta

kontroller på postoperativ avdelning minst 4 timmar efter operation. Detta gäller vid okomplicerad transnasal kirurgi. Vid kraniotomi eller på annat sätt mer komplext ingrepp bör övervakningstiden vara längre, förslagsvis 18 timmar.

18.5.3 Neurologstatus

Det är viktigt att följa patientens neurologiska status genom att regelbundet kontrollera pupillreaktion, vakenhet, orienteringsgrad och motorik i det postoperativa skedet. Eftersom hypofysen ligger precis under synnervskorsningen kan synen påverkas postoperativt. Postoperativt bör omvårdnadspersonal grovt undersöka patientens synfält för att utvärdera eventuella förändringar i synen [414]. Akuta postoperativa förändringar ska rapporteras direkt till neurokirurg då det kan vara ett tidigt tecken på en eventuell blödning i operationsområdet.

18.5.3.1 Andning och Cirkulation:

Andningen bör optimeras för att förebygga lungkomplikationer och ofta finns behov av syrgas. Vitalparametrar bör kontrolleras regelbundet och blodtrycket hållas inom ordinerade gränser.

18.5.3.2 Nutrition:

Postoperativt illamående och matleda kan uppkomma till följd av narkos och smärtlindring med opiater. Antiemetika administreras vid behov.

18.5.3.3 Elimination:

Efter hypofyskirurgi är det vanligt med rubbningar i vätskebalansen och stora urinmängder. Vätskebalans bör följas de första dygnen. Urinen mäts initialt med timdiures därefter mätning av urin över dygnet. Urinkateter bör avvecklas så snart som möjligt. Behandling med opiater, antiemetika samt inaktivitet ger en ökad risk för obstipation. Det är extra viktigt att undvika obstipation och därmed eventuella krystningar om det förelegat likvorläckage under operationen. Förebyggande åtgärder är tidig mobilisering och laxantia.

18.5.3.4 Smärta

God smärtlindring är viktigt för patientens välbefinnande och återhämtning. Behovet av analgetika är individuellt och känsla av tryck i huvudet kan upplevas även hos smärtfria patienter. Notera att opiater kan ge sederande effekt och kamouflera tecken på postoperativ blödning och hypofyssvikt.

18.5.3.5 Mobilisering

Patienten bör uppmuntras till mobilisering så snart som möjligt. Senast den första postoperativa dagen bör patienten vara uppe och gå. Restriktioner för mobilisering kan förekomma då patienten erhållit lumbaldrän på grund av likvorläckage [414].

18.5.4 Specifik omvårdnad

18.5.4.1 Likvorläckage

Det finns en risk att utveckla likvorläckage hos patienter som genomgår transfenoidal/transnasal kirurgi. Ett likvorläckage medför ökad risk för meningit. För att tidigt upptäcka ett likvorläckage

postoperativt bör omvårdnadspersonal vara uppmärksamma på om patienten påtalar att det kommer klar, luktlös vätska från näsan eller klagar på en salt, bitter eller metallisk smak i munnen. Helt torrt är det aldrig i näsan men om det droppar vattentunt kan likvorläckage misstänkas. För att säkerställa misstänkt förekomst av ett likvorläckage ska man skicka sekret och blod till laboratoriet för analys, ett så kallat Beta Trace proteinprov [414]. Ett bekräftat likvorläckage behandlas i första hand med avlastande lumbaldränage och eventuellt antibiotikabehandling. Om ett likvorläckage inte upphör trots dränbehandling kan kirurgi behövas för tätning. Lumbaldränaget sätts av läkare under sterila förhållanden. Lumbaldränaget skall ha genomskinligt förband så att instickstället lätt kan inspekteras. Kroppstemperatur bör tas dagligen för att upptäcka infektion [415]. Dränagemängden skall ordineras av ansvarig läkare. Det är viktigt att observera att rätt mängd likvor dräneras genom tät tillsyn med kontroll av mängd likvor och att dränaget är inställt på rätt nivå. Patient och anhöriga bör informeras om att dränaget måste stängas av vid mobilisering och ställas in vid lägesändringar. Likvorprover tas vid läkarordination.

18.5.4.2 Näs- och sårvård

Om patienten erhållit tamponader vid kirurgi brukar dessa avlägsnas andra eller tredje postoperativa dagen [414]. Patienter som opererats via transfenoidal/transnasal kirurgi bör informeras om att de inte ska snyta näsan kraftigt de första veckorna, iaktta försiktighet vid hosta eller nysningar och undvika tunga lyft [416]. De får passivt torka näsan och näsan kan fuktas med koksaltspray vid behov. Vid transkraniell kirurgi bör inspektion av förband ske regelbundet postoperativt för att upptäcka eventuell blödning eller likvorläckage. Operatonsförband som lossnat, inte sitter tätt förslutet eller har blött igenom ska bytas. Innan såret synligt har slutit sig eller läcker sårvätska bör det läggas om enligt steril metod (Vårdhandboken). Patienten och de närstående bör få muntlig och skriftlig information om egenvård av operationssåret och hur en lokal infektion ter sig.

18.5.4.3 Näsblödning

Det finns ökad risk för näsblödning efter transfenoidal/transnasal kirurgi. Näsblödning kan förekomma allt från direkt postoperativt till flera dagar efter kirurgi [416, 417]. Vid postoperativ omvårdnad bör man vara observant på om det kommer blod från näsan och i vilken intensitet och mängd. Små mängder blod kan vara helt normalt. Det kan vara bra att patienten har ett näsförband det första dygnet.

18.5.4.4 Hormonpåverkan efter kirurgi

Omvårdnadspersonal som vårdar patienter postoperativt efter hypofyskirurgi bör vara uppmärksam på symtom relaterade till hypofyspåverkan då utsöndringen av olika hormoner kan påverkas av kirurgin.

18.5.5 Postoperativ uppföljning

Uppföljning av sjuksköterska gällande postoperativa komplikationer efter utskrivning bör ske 30 dagar efter operation. I samband med denna uppföljning ska inrapportering i hypofysregistret göras.

https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/Patientlag-2014821_sfs-2014-821

https://www.vardhandboken.se/

18.6 Egenvård

Rekommendationer

- Patienten ska erbjudas stöd till egenvård avseende medicinsk-, beteende- och emotionell hantering
- Rökning bör patienten rekommenderas att avstå från och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor

Definition: Egenvård definieras i detta vårdprogram som förmågan av individer, anhöriga och närstående att främja och vidmakthålla hälsa, förebygga sjukdom samt hantera hälsorelaterade utmaningar med eller utan stöd av vårdpersonal, baserat på WHO:s definition från 2009 (274)

Egenvård är en av hörnstenarna i omhändertagandet av patienter med kroniska sjukdomar och förespråkas även för patienter med hypofyssvikt.

18.6.1 Rökning

Om patienten är rökare bör patienten informeras om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00, https://www.slutarokalinjen.se/

18.6.2 Alkohol

Patienten bör rekommenderas att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av behandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48, www.alkohollinjen.se

18.6.3 Fysisk aktivitet

För varje patient som är behandlad för hypofystumör gäller att omfattningen av och typ av fysisk aktivitet bör vara individanpassad. Exempelvis kan en patient som är beroende av substitution av kortikosteroider behöva anpassa sin träning utifrån detta, och det är viktigt att patientansvarig läkare är medveten om och kommunicerar eventuella restriktioner.

Att vara fysiskt aktiv ökar välbefinnandet hos patienter. Både muskelstärkande och konditionsinriktad fysisk aktivitet, till exempel cykling, simning/vattengympa, jogging, dans eller gruppträningspass ger ökad puls och andning samt kan minska symtom såsom trötthet. Patienten bör anpassa träningen efter dagsformen under pågående behandling. Vid pågående infektion ska man vila. Man kan få stöd av fysioterapeut och få ett recept på fysisk aktivitet, ett så kallat FaR (FYSS, 2017: http://www.fyss.se/far/om-fysisk-aktivitet-pa-recept-far

Intensitetsgraden av hälsobefrämjande insatser inom ovanstående områden är individ- och sjukdomsberoende och bör därför styras av patientens behov och förutsättningar.

Information och stöd till barn och deras vårdnadshavare bör individ- och åldersanpassas. Uppmuntran till att föra över ansvar och kunskap om sjukdom och behandling till barnet är en successiv process som kräver kontinuerligt stöd av barnspecialiserad kontaktsjuksköterska.

Patienter med hypofyssvikt orsakad av hypofysadenom behöver hormonsubstitution. Substitutionen kan bestå av tabletter, injektioner, gel eller plåster som patienten kan behöva ta flera gånger om dagen. Målet med behandlingen är att uppnå normala hormonnivåer och undvika bieffekter samt även symtom på över- och undersubstituering. (Toogood et al. 2008)

Kontaktsjuksköterska/sjuksköterska bör ha en god kunskap i endokrinologi. Hen har en nyckelroll i att stötta patienterna i sin egenvård genom information och utbildning gällande bla läkemedelshantering och underhållsbehandling med hormonsubstitution samt kännedom om symtom på över och undersubstitution. Patienten bör informeras om att hormonsubstitutionen såväl som uppföljning hos specialist är livslångt.

Hormoner som kan behöva substitueras är kortisol, fritt T4 (thyroxin), testosteron, östrogen/progesteron, tillväxthormon och desmopressin.

Patienter som behandlas med kortison pga av kortisolbrist orsakad av hypofyssjukdom har en ökad risk att drabbas av kortisolsvikt vid t ex feber, infektion, illamående, diarré m.m. Det är viktigt att patienten känner sig trygg i sin behandling och har förståelse för vikten av att följsamhet gällande att justera dosen av hydrokortison vid behov, enligt sjukreglerna.

18.7 Utbildning av patient och närstående

Rekommendationer

Hälso- och sjukvården skall erbjuda utbildning i självadministration av Solu Cortef i.m. som en förebyggande åtgärd om patienten skulle hamna i en akut situation, sk kortisolkris (addisonkris).

Patient med kortisolbrist skall utrustas med Kortisolbrist-kort. Patienten bör årligen träffa sjuksköterska för uppföljning och repetition av injektionsteknik, hållbarhet samt förvaring.

Kortisolbristkortet beställs på www.endokrinologforeningen.se

Utbildningen kan ske individuellt och/eller i grupp som Kortisonskola. Närstående bör uppmuntras att delta.

Syftet med att erbjuda utbildning till patienter med kortisolbrist är att förbättra möjligheten för patienterna att korrekt hantera situationer där risk för kortisolsvikt/addisonkris föreligger och känna trygghet i sin behandling och minska riskerna för kortisolsvikter [418].

Utbildningen kan vara utformad som föreläsning om kortisolbrist, kortisonbehandling och behov av dosjustering, praktisk demonstration att självadministrera Solu Cortef i en akut situation samt möjlighet till att ställa frågor och diskutera. *Se bilaga 1 Sjukregler.*

Patienten bör få med sig ett set med kanyler, sprutor, skriftlig information om hur de kan självadministrera Solu Cortef samt hållbarhet och förvaring. Viktigt att trycka på att patienterna alltid ska uppsöka sjukvård vid en kortisolkris för vidare vård och behandling.

På www.medicininstruktioner.se finns instruktionsvideo hur patienter (närstående) kan administrera Solu Cortef.

För barn och ungdomar bör kortisonskolan anordnas i åldersindelade grupper. Förskole- och skolpersonal bör få utbildning och information av kontaktsjuksköterska.

18.8 Transition

Rekommendationer

Transitionen bör ske gradvis och alltid individanpassas för att tillgodose varje individs behov. Gemensamma besök där både vuxen- och barn/ungdomsteam ingår bör alltid ske.

Viktigt att också stötta och involvera föräldrar/närstående så att de kan överföra hälsoansvaret till den unga vuxna.

Transition bör vara en planerad process som sker stegvis för unga och deras närstående där syftet är att förbereda och stödja den unga individen inför övergången från barn- och ungdomsvården till vuxenvården. Det är viktigt att överföringsprocessen individanpassas för att möta en individ under utveckling samt att det sker med hänsyn till den medicinska såväl som den psykosociala situationen (Gleeson H, Turner G 2012). Unga individer bör erbjudas råd och information på ett tydligt sätt om hur de ska ta ansvar för sin situation som vuxen individ (Aldiss et al 2015). En vanlig ålder att påbörja transition är 14-16 år. En personlig plan bör göras för de mål om eget ansvar och självständighet som bör uppnås under transitionen, Readysteadygo t ex: insikt om bakomliggande sjukdom, eget ansvar för medicinering och konsekvenser om medicineringen inte sköts. Även praktisk information kring hur recept förnyas och hur sjukvården kontaktas bör tas upp. Information och samtal kring fertilitet, sex och samliv är andra viktiga ämnen som bör diskuteras. Regelbundna besök hos barnendokrinolog och kontaktsjuksköterska bör ske var tredje till fjärde månad. Gemensamma besök med vuxen- och barn-ungdomsteam bör alltid ske. Kan det första gemensamma besöket ske på barnkliniken, är det tryggt för den unga. Finns behov av ytterligare gemensamma besök kan de lämpligen ske på vuxenkliniken.

Föräldrar och närstående behöver också stöd då deras roll förändras [419].

Transitionen bör ske gradvis och pågå till den unga vuxna känner sig trygg och väl omhändertagen inom vuxenvården. Föräldrar/närstående bör också vara involverade i transitionen och stegvis föra över hälsoansvaret till den unga vuxna i samarbete med hälso-och sjukvårdspersonalen [420].

Målet är att patienten själv ska ha kunskap om sin sjukdom och kunna ta ansvar för behandling. En av anledningarna till att processen bör individanpassas [421] är att skillnaden i mognad varierar.

Transition refererar till hela processen från planering och förberedelse, den faktiska överföringen från barnklinik till vuxenklinik samt fortsatt stöd efter att den unga vuxna har överflyttats till vuxenkliniken.

Barnkonventionen är svensk lag och stärker barns rättigheter. Detta innebär att barn har rätt till eget samtal med sin läkare och rätt till information som är anpassad till barnets mognad.

18.9 GH-behandling hos barn och ungdomar

Rekommendationer

Patienten och anhöriga bör träffa barnendokrinsjuksköterska i samband med GH behandlingsstart och därefter 2-4 gånger/år för uppföljning av behandlingen där kontroll av tillväxt och compliance ingår.

Behandling med tillväxthormon innebär dagliga subcutana injektioner. Hos små barn sköts injektionerna oftast av föräldrarna vilket kräver både teoretisk och praktisk undervisning av föräldrarna. Från det att barnet börjat skola kan det vara lämpligt att uppmuntra barnet till att själv ge sig injektionerna. Det är viktigt att vara lyhörd och inte forcera processen då det för många familjer fungerar bra när föräldrarna ger injektionerna och det är viktigt att barnet inte upplever det som ett misslyckande om de inte vill ge sig injektionerna själva. En erfaren barnsjuksköterska bör sköta undervisningen till barn och föräldrar. Kontinuerlig uppföljning, 2-4 gånger/år där kontroll av tillväxt, injektionsteknik, stickställen och compliance är viktigt. Möjlighet för familjen att välja device kan förbättra compliance [422].

18.10 GH-behandling hos vuxna

Rekommendationer

Patienter ska träffa endokrinssjuksköterska i samband med GH behandlingsstart och därefter minst årligen för uppföljning.

Kontaktsjuksköterska på vuxenkliniken bör förse patienten med information och utbildning kring tillväxthormonbehandlingens effekt på metabolism, kroppssammansättning, bentäthet och livskvalitet. Se bilaga 2.

Möjlighet för patienten att själv välja penna kan förbättra följsamheten i behandlingen. Patienten bör få information och instruktion av kontaktsjuksköterska gällande hantering av pennan, injektionsteknik, förvaring, hållbarhet, biverkningar m.m. *Se bilaga 2.*

Kontaktsjuksköterska har här en viktig roll att stötta patienten till följsamhet i behandlingen och bidra till att patienten får kännedom om symtom på över och undersubstitution.

På www.medicininstruktioner.se finns instruktionsvideo för de olika GH pennorna/preparat som idag förskrivs till patienterna.

18.11 Sexuell hälsa

Rekommendation

Samtal om sexuell hälsa, sexualitet och relation bör erbjudas alla patienter, även ungdomar, med hypofyssvikt pga en hypofystumör eller hypofyssvikt av andra orsaker

Den teammedlem som enligt verksamhetsområdets rutin samtalar med patienten om sexuell hälsa, sexualitet och relation, oftast en kontaktsjuksköterska, bör tänka på att:

- Bjuda in till dialog tidigt i kontakten och därefter återkommande efter individuellbedömning.
- Erbjuda muntlig och skriftlig information.
- Erbjuda alla patienter dialog, oavsett ålder, kön, partnerstatus, ursprungsland etc.
- Välja ord och termer som patienten önskar använda.
- Erbjuda patienten och eventuell partner samtal med kurator, psykolog, läkare eller sexolog om det visar sig behövas.

18.11.1 Bakgrund

WHO har uttalat en vidgad definition av sexualitet som innebär en integrerad del av personligheten hos varje människa: män, kvinnor och barn. Sexualitet är ett grundbehov och en aspekt av att vara mänsklig, som inte kan skiljas från andra livsaspekter. Sexualitet är inte synonymt med samlag, det handlar inte om huruvida man kan få orgasm eller inte, och är inte heller lika med summan av det erotiska livet. Sexualitet är mycket mer. Det finns i energin som driver oss att söka kärlek, kontakt, värme och närhet. Det uttrycks i vad man känner, hur man rör sig, hur man rör andra och hur man själv tar emot beröring och smekningar. Sexualiteten påverkar tankar, känslor, handlingar och gensvar och genom detta vår psykiska och fysiska hälsa [423, 424].

Sjukvården har ofta fokus på medicinska frågor om själva sjukdomen som patienten har och därmed kan frågor om sexuell hälsa lätt glömmas bort. För att förstå att förändring av sexualitet, orsakat av en kronisk sjukdom, behövs kunskap om att mänsklig sexualitet bygger på biologiska, psykologiska, relationella och sociokulturella faktorer. Det är även viktigt att kunna skilja mellan sexuell funktion och sexuellt välbefinnande. Sexuell funktion hänvisar till "prestandanormer" som sexuell lust, sexuell upphetsning (t.ex. erektion, vaginal smörjning) och orgasm. Sexuellt välbefinnande å andra sidan hänvisar till en persons upplevelse av sexualitet i samband med deras unika relationer med andra och vardagen [425, 426].

Kroniska sjukdomar och deras behandling påverkar ofta sexualiteten direkt, indirekt och/eller iatrogent [426]. Vid hypofyssvikt finns en direkt effekt på sexualitet pga låga koncentrationer av könshormoner [402], indirekta effekter pga. t.ex. smärta och trötthet som hindrar sexuell aktivitet, och iatrogena effekter t.ex. pga. biverkningar av medicinering för hypofyssjukdomen, tillfälliga eller permanent [426]. Tidigare forskning har visat att brist på könshormoner i hypopituitarism involverar sexuella dysfunktioner såväl som sexuella problem [402]. Det är betydande att både vårdforskning och praktik har kritiserats för ett snävt fokus på sexuell funktion; vanligtvis saknas aspekterna av sexuellt välbefinnande [426-428].

Hos kvinnor är sexuella fysiska reaktioner kopplade till upphetsning och orgasm beroende av effekterna av östrogen, medan libido primärt regleras av testosteron [429]. Hypopituitarism hos kvinnor i fertil ålder orsakar förlust av gonadal funktion, östrogenbrist och frånvaro av menstruation, medan brist på androgen orsakar minskad sexuell lust, sexuell mottaglighet och njutning.

Tecken på testosteronbrist hos män inkluderar minskad sexuell lust, brist på eller nedsatt erektion och minskad kroppsbehåring. Andra symtom, både hos män och kvinnor, inkluderar en minskad känsla av välbefinnande, energi, motivation och initiativ, mental trötthet och känslomässiga reaktioner, social isolering, ångest, minskad fysisk rörlighet, ökad kroppsvikt och reducerat självförtroende, depression, dålig koncentration och minne [402, 430]

I en nylig svensk studie såg man att hypofyssjukdom kan förändra sexualiteten på ett oroande sätt. Deltagarna förmedlade att sjukdomen och behandlingen förändrade sexualiteten genom trötthet, förändring i sexuell lust och en reducerad förmåga att ta initiativ. På en djupare plan berättade de hur sjukdomen hade konsekvenser för hur de förstod deras relation till sig själva och sin partner. Förlusten av sexuell lust påverkade en allmän livslust och ibland känslor av förlust av sig själv. De beskrev sexualitet som ett viktigt sätt att kommunicera kärlek och ett krav för att inleda nya romantiska relationer. Sjukdomen påverkade i hög grad deras självuppfattning och intima relationer. Dessutom gjorde den offentliga och privata tystnaden kring sexualitet det svårt att kommunicera erfarenheter av förändringar i sexualitet med andra, vilket lämnade deltagarna ensamma med sin känsla. En oro som ockuperade dem alla, oavsett ålder var huruvida deras kroppsliga reaktioner, känslor och förhållanden var, vad de betecknade som "normala". Manliga patienter lyfte även att de hade önskat en tydligare bild av vilken effekt insatt testosteron behandling har på libido och livslust. Många beskrev det som att de blev tonåringar på nytt och att livet kom tillbaka [431].

KAPITEL 20

19Kognitiv dysfunktion hos barn och vuxna patienter med hypofystumörer

19.1 Bakgrund och orsaker

Kognitiva komplikationer hos vuxna patienter med hypofystumör har ofta en stor inverkan på patientens dagliga liv och återgång till arbetet efter behandling. Patienter med hypofystumörer har en ökad risk för nedsatta kognitiva funktioner i framför allt tre områden; korttids/arbetsminne, uppmärksamhet och exekutiv funktion [432]. Exekutiva funktioner inkluderar planering, strategi, flexibilitet och anpassningsförmåga. Det föreligger också en ökad risk att besväras av mental trötthet vid hypofystumör [433].

Barn och vuxna patienter med kraniofaryngeom och Cushings sjukdom, samt patienter behandlade med kirurgi och/eller strålbehandling, oavsett tumörtyp, löper störst risk för kognitiva komplikationer samt mental trötthet [434-437]. Däremot påverkar medicinsk behandling för prolaktinom inte den kognitiva funktionen [438].

Vuxna patienter med aktiv Cushings sjukdom har en hög risk för kognitiva komplikationer [284], men även patienter under biokemisk kontroll har en ökad risk [433, 439]. De presterar sämre främst avseende korttidsminne och exekutiv funktion, men även arbetsminne (lagra och bearbeta information under en kortare tidsperiod, t.ex. språkinlärning, problemlösning), läs-och ordförståelse är påverkat [440]. Även vuxna patienter behandlade med kirurgi och/eller strålbehandling för akromegali har en ökad risk för kognitiva komplikationer, särskilt avseende uppmärksamhet och minne (Sievers et al. 2012).

Hos barn kan kognitiva komplikationer till följd av en hypofystumör försvåra möjligheten att klara skola och utbildning på ett tillfredsställande sätt samt att fungera på arbetsmarknaden. När barnet blir äldre ökar kraven avseende studier och arbete, och problem kan då bli mer tydliga. Vidare kan kognitiv dysfunktion samt mental trötthet resultera i utanförskap och isolering hos barnet.

Studier av barn med kraniofaryngeom visar att de har sämre episodiskt minne (baseras på information man fått i ett visst sammanhang eller tidpunkt) och koncentrationsförmåga samt att de bearbetar information långsammare jämfört med friska kontrollpersoner [317, 441]. Patienter med hypotalamisk skada utgör största riskgruppen för en sämre kognitiv funktion [317, 441]. Påverkan på synen är vanligt vid kraniofaryngeom och kan påverka läsning och inlärning under skoltiden.

Hos barn med Cushings sjukdom har man funnit nedsatt begåvning och sämre skolresultat jämfört med friska barn. Den kognitiva förmågan har inte visat sig bli bättre efter behandling av sjukdomen [437].

19.2 Utredning och uppföljning

Rekommendation för vuxna med kognitiv dysfunktion:

Vuxna patienter med hypofystumör och kognitiv dysfunktion och/eller mental trötthet skall identifieras i syfte att erbjuda individuella rehabiliteringsinsatser.

Vuxna patienter med hypofystumör och kognitiv dysfunktion bör ha tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med arbetsterapeut och kurator för psykosocialt stöd.

Patienter som behandlats för hypofystumörer och där misstanke om kognitiv påverkan finns bör genomgå en neuropsykologisk utredning samt utredning för mental trötthet. Vid endast neuropsykologisk testning finns risk att uthålligheten över tid missas och denna kan vara avgörande för vissa patienter. Utredningen ska ligga till grund för det stöd patienten kan behöva inför bedömning av arbetsförmåga samt under återgång till arbetslivet efter sjukskrivning. Utredning kan behöva upprepas med några års intervall efterhand som patientens situation och kraven på patientens prestationer förändras.

Patienten bör ha en fast läkarkontakt och kontaktsjuksköterska. Det behövs vidare tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med arbetsterapeut och kurator för psykosocialt stöd i samtalen med försäkringskassa och arbetsförmedling.

Rekommendation för barn med kognitiv dysfunktion:

Barn med hypofystumör och kognitiv dysfunktion och/eller mental trötthet skall identifieras i syfte att tidigt sätta in stödåtgärder vid behov.

Barn med hypofystumör och kognitiv dysfunktion tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med bl.a. specialpedagog, arbetsterapeut och kurator för anpassningar under utbildning och arbetsliv samt psykosocialt stöd vid behov.

Barn som behandlats för hypofystumörer så som kraniofaryngeom och Cushing som kan ge kognitiv påverkan bör *alltid?* genomgå en neuropsykologisk utredning vid diagnostillfället för att få ett utgångsvärde. Därefter bör barnet testas 1, 2 och/eller 5 år efter diagnos. Utredningen bör även inkludera mental trötthet. Detta ska ligga till grund för det stöd patienten kan behöva i skolan. Utredning kan behöva upprepas med några års intervall efterhand som patientens studiesituation och kraven på patientens prestationer förändras. Vid 18 års ålder bör en ny bedömning och eller utredning göras inför vuxenlivet. (Nordic protocol)

När patienten ställs inför nya krav i ung vuxen ålder inför utbildning och arbetsliv bör en ny neuropsykologisk utredning och bedömning avseende mental trötthet göras, som grund för studievägledning och yrkesvägledning och bedömning av arbetsförmåga

Patienten bör ha en fast läkarkontakt och kontaktsjuksköterska. Det behövs vidare tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsteam med bl.a. specialpedagog, arbetsterapeut och

kurator för anpassningar under utbildning och arbetsliv samt psykosocialt stöd i samtalen med försäkringskassa och arbetsförmedling.

Ref

Nordic protocol on neuropsychological follow-up of children treated for brain tumor

KAPITEL 20

20Palliativ vård och insatser

Patienter som behöver palliativ vård och palliativa insatser bör handläggas enligt det nationella vårdprogrammet för palliativ vård. Se det nationella vårdprogrammet i palliativ vård.

KAPITEL 21

21Underlag för nivåstrukturering

Med nivåstrukturering av sjukvård eftersträvar man att skapa ett sjukvårdssystem där varje åtgärd utförs på den mest lämpliga nivån för att i första hand säkra en hög behandlingskvalitet och patientsäkerhet, och i andra hand ta hänsyn till ekonomi, bekvämlighet och regionala förutsättningar. Man har därför identifierat fyra olika nivåer, inom vilka en patient kan befinna sig under olika faser av vårdförloppet. Det är viktigt att notera att den optimala vårdnivån kan variera över tid.

Följande vårdnivåer har etablerats:

A. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.

B. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga flertalet fall och som har möjlighet till kontakt med MDK.

C. Universitetssjukhus. MDK inom sjukhuset med väl subspecialiserad specialistsjukvård.

D. Enhet, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.

Många patienter med hypofystumörer upptäcks initialt inom primärvården. Patienten remitteras därefter för fortsatt utredning och behandling till nästa nivå (B eller C) enligt ovan. Alla patienter med stora hypofystumörer, samt patienter med akromegali eller Cushings sjukdom, ska diskuteras på MDK (vårdnivå C). Vid utredning och behandling av dessa tumörer är god tillgänglighet till dedikerad endokrinolog, neurokirurg, neurooftalmolog, radiolog och patolog av stor betydelse.

Viss bilddiagnostik, som sinus petrosus kateterisering, bör utföras på särskilt specialiserade enheter (D) där det finns god grund för att kvaliteten på undersökningen blir högre om endast få individer genomför denna intervention.

KAPITEL 22

22Kvalitetsregister

22.1 Hypofysregistret

Svenska Hypofysregistret är ett nationellt kvalitetsregister som bildades år 1991 av Svenska Hypofysgruppen. I Hypofysgruppen ingår representanter från landets alla sex sjukvårdsregioner med specialister i endokrinologi, neurokirurgi, onkologi, oftalmologi, patologi, klinisk kemi samt specialutbildade sjuksköterskor. Hypofysregistret har sedan 2009 stöd av SKR som nationellt kvalitetsregister. Sedan 2012 är registret baserat på dataplattformen INCA som drivs och utvecklas av RCC.

Syftet med registret är att säkerställa att samtliga patienter med hypofyssjukdomar i landet erhåller likvärdig utredning, behandling och uppföljning. Merparten diagnoser som registreras är hypofystumörer, (icke hormonproducerande, prolaktinom, akromegali, Cushing´s sjukdom, TSH-om, FSH/LH-om), kraniofaryngiom samt cystor men även hypofysit och mer sällsynta hypofysnära processer registreras.

Registret omfattar fem formulär: Anmälan, Kirurgisk behandling inklusive postoperativ uppföljning, Strålbehandling, Uppföljning samt Livskvalitetsformuläret EQ5D. Sedan helt nyligen har det tillkommit en separat patologiblankett. De variabler som registreras är ålder, kön, diagnos, röntgenfynd, resultat vid ögonundersökning, ev hypofyssvikt, hormonkoncentrationer vid hormonproducerande tumörer, livskvalitet, arbetsförmåga, längd och vikt samt i förekommande fall substitutionsterapi, kirurgi, histopatologi, medicinsk behandling, strålbehandling, utfall samt ev komplikationer till given behandling. Sedan 2018? har även barnklinikerna vid universitetssjukhusen börjat ansluta sig.

Från och med 2013 fungerar anmälan till registret även som anmälan till Cancerregistret för de fall där diagnosen är anmälningspliktig. För åren 2013-2019 är täckningsgraden mot Cancerregistret 96%. Räknat på åren 2013-2018 är täckningsgraden i registret 99% av förmodat antal nyupptäckta hypofystumörer (3.9/100 000 invånare/år, [101]. Det finns en viss eftersläpning till registret innan diagnosen är fastställd. Räknat på åren 2013-2019 är täckningsgraden 92%. Maj 2020 finns det ca 8500 fall totalt rapporterade sedan 1991.

På Hypofysregistret hemsida finns ytterligare information samt samtliga dokument (formulär, manual, patientinformation, blankett för forskningsuttag, årsrapporter mm):
https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer/

Sedan hösten 2019 finns interaktiv årsrapport framför inloggning som är öppen för alla. Där kan man välja variabler regionvis eller för hela riket, uppdateras två gr/år:
https://statistik.incanet.se/Hypofys/Rapport/

På hemsidan finns även sammanfattande årsrapport i PDF format:
https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/hypofystumorer/hypofys_arsrapport_version20190909.pdf

Från våren 2020 finns data online bakom inloggning som uppdateras kontinuerligt. Där kan inrapportörer och användare se data från den egna enheten eller sjukhuset.

22.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

KAPITEL 23

23Kvalitetsindikatorer och målnivåer

23.1 Kvalitetsindikatorer

De viktigaste kvalitetsindikatorerna i Hypofysregistret är:

1. Har behandling lett till a) biokemisk kontroll (med eller utan medicinsk behandling), b) eliminerad (ej synlig) tumör, c) eliminerad/minskad tumörinducerad påverkan på synskärpa och synfält, och d) undvikande av nytillkomna behandlingskrävande hormonbrister.
2. Andel komplikationer till behandlingen
3. Antal reoperationer
4. Arbetsförmåga efter behandling
5. Patientupplevd livskvalitet
6. Andel som handläggs via multidisciplinär konferens
7. Ledtid från operationsbeslut till operationsdatum
8. Mortalitet

23.2 Målnivåer

De viktigaste målnivåerna i hypofysregistret är:

1. Öka inrapportering så att minst 80 % av samtliga patienter är anmälda till Hypofysregistret inom 3 månader från diagnos (vanligen MR eller CT hypofys).
2. Minst 80 % av alla patienter med stora icke hormonproducerande hypofystumörer med synpåverkan, stora prolaktinom (≥10 mm), samt alla patienter med akromegali, Cushings sjukdom och kraniofaryngiom skall diskuteras på MDK.
3. Öka uppföljningsfrekvens till minst 80 % fem år efter diagnos.
4. Minst 80 % biokemisk kontroll för patienter med akromegali och Cushings sjukdom 5 år efter diagnos.
5. Minst 95 % av samtliga operationer registreras.

6. Minst 95 % av alla strålbehandlingar registreras.

KAPITEL 24

24Referenser

1. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. Endocrine reviews. 2013;34(2):239-77.
2. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(9):3316-23.
3. Marques P, Korbonits M. Genetic Aspects of Pituitary Adenomas. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2017;46(2):335-74.
4. Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Collier D, Iacovazzo D, Ronaldson A, et al. Significant Benefits of AIP Testing and Clinical Screening in Familial Isolated and Young-onset Pituitary Tumors. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(6):e2247-60.
5. Caimari F, Hernandez-Ramirez LC, Dang MN, Gabrovska P, Iacovazzo D, Stals K, et al. Risk category system to identify pituitary adenoma patients with AIP mutations. Journal of medical genetics. 2018;55(4):254-60.
6. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. Human mutation. 2010;31(8):950-60.
7. Hernandez-Ramirez LC, Gabrovska P, Denes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(9):E1242-54.
8. Chahal HS, Stals K, Unterlander M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, et al. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. The New England journal of medicine. 2011;364(1):43-50.
9. Naves LA, Daly AF, Vanbellinghen JF, Casulari LA, Spilioti C, Magalhaes AV, et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. European journal of endocrinology. 2007;157(4):383-91.
10. Williams F, Hunter S, Bradley L, Chahal HS, Storr HL, Akker SA, et al. Clinical experience in the screening and management of a large kindred with familial isolated pituitary adenoma due to an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(4):1122-31.
11. Pepe S, Korbonits M, Iacovazzo D. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: genetic and molecular aspects. The Journal of endocrinology. 2019;240(2):R21-r45.
12. Iacovazzo D, Korbonits M. X-Linked Acrogigantism. 2018 Feb 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® Seattle: University of Washington, Seattle; 2018 [cited 2020 15 April]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476671/.

13. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. The New England journal of medicine. 2014;371(25):2363-74.
14. Gordon RJ, Bell J, Chung WK, David R, Oberfield SE, Wardlaw SL. Childhood acromegaly due to X-linked acrogigantism: long term follow-up. Pituitary. 2016;19(6):560-4.
15. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. European journal of endocrinology. 2018;178(1):G1-g24.
16. Bashari WA, Senanayake R, Fernandez-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson AS, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2019;33(2):101278.
17. Micko AS, Wohrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. Journal of neurosurgery. 2015;122(4):803-11.
18. Edal AL, Skjodt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP--a new MR classification for pituitary adenomas. Suprasellar, infrasellar, parasellar, anterior and posterior. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 1997;38(1):30-6.
19. Schmalisch K, Milian M, Schimitzek T, Lagreze WA, Honegger J. Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas - implications for neurosurgical management. Clinical endocrinology. 2012;77(5):728-34.
20. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2014;21(5):735-40.
21. Schiefer U, Isbert M, Mikolaschek E, Mildenberger I, Krapp E, Schiller J, et al. Distribution of scotoma pattern related to chiasmal lesions with special reference to anterior junction syndrome. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2004;242(6):468-77.
22. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, Matheos K, Stylli S, Nichols A, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2015;22(7):1098-104.
23. Newman SA, Turbin RE, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016;79(4):E530-E2.
24. Muskens IS, Zamanipoor Najafabadi AH, Briceno V, Lamba N, Senders JT, van Furth WR, et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. 2017;20(5):539-52.
25. Musluman AM, Cansever T, Yilmaz A, Kanat A, Oba E, Cavusoglu H, et al. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. World neurosurgery. 2011;76(1-2):141-8; discussion 63-6.
26. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. Neurosurgery. 1985;17(3):446-52.

27. Sun M, Zhang ZQ, Ma CY, Chen SH, Chen XJ. Predictive factors of visual function recovery after pituitary adenoma resection: a literature review and Meta-analysis. International journal of ophthalmology. 2017;10(11):1742-50.
28. Luomaranta T, Raappana A, Saarela V, Liinamaa MJ. Factors Affecting the Visual Outcome of Pituitary Adenoma Patients Treated with Endoscopic Transsphenoidal Surgery. World neurosurgery. 2017;105:422-31.
29. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. Endocrine connections. 2016;5(5):G12-g5.
30. Sahyouni R, Goshtasbi K, Choi E, Mahboubi H, Le R, Khahera AS, et al. Vision Outcomes in Early versus Late Surgical Intervention of Pituitary Apoplexy: Meta-Analysis. World neurosurgery. 2019;127:52-7.
31. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology. 2016;21(4):370-8.
32. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. Journal of neuro-oncology. 2014;117(3):445-57.
33. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. Expert Rev Neurother. 2008;8(4):563-74.
34. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.
35. Litner M ZT, T Z. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? 18: 31–33, 39. Vård i Norden. 181998.
36. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(9):4133-60.
37. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(1):61-7.
38. Rotermund R, Riedel N, Burkhardt T, Matschke J, Schmidt NO, Aberle J, et al. Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. Acta neurochirurgica. 2017;159(7):1219-26.
39. Murad MH, Fernandez-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. Clinical endocrinology. 2010;73(6):777-91.
40. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. Cancer. 1991;68(4):860-6.
41. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2004;112(6):323-7.

42. Gravdahl GB, Tronvik EA, Fougner SL, Solheim O. Pituitary Adenoma and Non-acute Headache: Is There an Association, and Does Treatment Help? World neurosurgery. 2016;92:284-91.
43. de Divitiis E, Laws ER, Giani U, Iuliano SL, de Divitiis O, Apuzzo ML. The current status of endoscopy in transsphenoidal surgery: an international survey. World neurosurgery. 2015;83(4):447-54.
44. Yu SY, Du Q, Yao SY, Zhang KN, Wang J, Zhu Z, et al. Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. Journal of cellular and molecular medicine. 2018;22(3):2023-7.
45. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouridis VK, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. Acta neurochirurgica. 2018;160(5):1005-21.
46. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(8):2807-31.
47. Martin-Martin C, Martinez-Capoccioni G, Serramito-Garcia R, Espinosa-Restrepo F. Surgical challenge: endoscopic repair of cerebrospinal fluid leak. BMC research notes. 2012;5:459.
48. Mantur M, Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kulakowska A, Ganslandt O, Kemona H, et al. Cerebrospinal fluid leakage--reliable diagnostic methods. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2011;412(11-12):837-40.
49. Oakley GM, Alt JA, Schlosser RJ, Harvey RJ, Orlandi RR. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendations. International forum of allergy & rhinology. 2016;6(1):8-16.
50. Chan DT, Poon WS, Ip CP, Chiu PW, goh KY. How useful is glucose detection in diagnosing cerebrospinal fluid leak? The rational use of CT and Beta-2 transferrin assay in detection of cerebrospinal fluid fistula. Asian journal of surgery. 2004;27(1):39-42.
51. Loeffler JS, Shih HA. Radiation Therapy in the Management of Pituitary Adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(7):1992-2003.
52. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(10):3717-26.
53. Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw P, Burhani B, Nieuwlaat WA, Verheul J, et al. Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? World neurosurgery. 2017;100:361-8.
54. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2009;10(2):135-44.
55. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. Pituitary. 2018;21(2):154-61.
56. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. European journal of endocrinology. 2007;156(1):91-8.
57. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(3):1287-9.
58. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. Journal of neurosurgery. 2007;106(5):833-8.

59. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER, Jr., Steiner L, Vance ML. Gamma Knife Radiosurgery for Medically and Surgically Refractory Prolactinomas. Neurosurgery. 2006;59(2):255-66.
60. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. Journal of neurosurgery. 2011;114(2):303-9.
61. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. Clinical endocrinology. 1993;38(6):571-8.
62. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;93(3):597-601.
63. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. Journal of neuro-oncology. 2017;135(1):1-11.
64. Muller HL. Craniopharyngioma. Endocrine reviews. 2014;35(3):513-43.
65. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. Neurosurgical review. 2009;32(2):125-32; discussion 32.
66. Veeravagu A, Lee M, Jiang B, Chang SD. The role of radiosurgery in the treatment of craniopharyngiomas. Neurosurgical focus. 2010;28(4):E11.
67. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta neuropathologica. 2017;134(4):521-35.
68. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocrine-related cancer. 2017;24(4):C5-c8.
69. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, Bosman FT, Jaffe ES, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
70. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
71. Manojlovic-Gacic E, Bollerslev J, Casar-Borota O. Invited Review: Pathology of pituitary neuroendocrine tumours: present status, modern diagnostic approach, controversies and future perspectives from a neuropathological and clinical standpoint. Neuropathology and applied neurobiology. 2019.
72. Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER, Jr. Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. Neurosurgery. 2003;53(5):1076-84; discussion 84-5.
73. Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, Auger C, Borson-Chazot F, Lachuer J, et al. Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. European journal of endocrinology. 2010;163(1):35-43.
74. Jahangiri A, Wagner JR, Pekmezci M, Hiniker A, Chang EF, Kunwar S, et al. A comprehensive long-term retrospective analysis of silent corticotrophic adenomas vs hormone-negative adenomas. Neurosurgery. 2013;73(1):8-17; discussion -8.
75. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. Pituitary. 2018;21(2):183-93.

76. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(2):131-42.
77. Sjostedt E, Bollerslev J, Mulder J, Lindskog C, Ponten F, Casar-Borota O. A specific antibody to detect transcription factor T-Pit: a reliable marker of corticotroph cell differentiation and a tool to improve the classification of pituitary neuroendocrine tumours. Acta neuropathologica. 2017;134(4):675-7.
78. Manojlovic-Gacic E, Engstrom BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. Pituitary. 2018;21(2):119-29.
79. Delgrange E, Vasiljevic A, Wierinckx A, Francois P, Jouanneau E, Raverot G, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with prolactin pituitary tumor prognosis and supports the sex-related difference in tumor growth. European journal of endocrinology. 2015;172(6):791-801.
80. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(11):6290-5.
81. Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. Endocrine pathology. 2008;19(2):82-91.
82. Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, Tominaga A, et al. Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinomae. European journal of endocrinology. 2010;163(4):531-9.
83. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. Clinical endocrinology. 2012;76(1):96-102.
84. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naive patients with somatotroph adenomas. European journal of endocrinology. 2013;168(4):491-9.
85. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. European journal of endocrinology. 2016;174(2):241-50.
86. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S, Nesland JM, Ramm-Pettersen J, Lekva T, et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(11):E1730-9.
87. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(1):E66-71.
88. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression

predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. Journal of endocrinological investigation. 2013;36(1):38-43.
89. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. European journal of endocrinology. 2018;178(3):R89-r100.
90. Treppiedi D, Peverelli E, Giardino E, Ferrante E, Calebiro D, Spada A, et al. Somatostatin Receptor Type 2 (SSTR2) Internalization and Intracellular Trafficking in Pituitary GH-Secreting Adenomas: Role of Scaffold Proteins and Implications for Pharmacological Resistance. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2017;49(4):259-68.
91. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavernee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition Revised 2016. 4th ed: WHO; 2016.
92. Goschzik T, Gessi M, Dreschmann V, Gebhardt U, Wang L, Yamaguchi S, et al. Genomic Alterations of Adamantinomatous and Papillary Craniopharyngioma. Journal of neuropathology and experimental neurology. 2017;76(2):126-34.
93. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. Nature genetics. 2014;46(2):161-5.
94. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, Taylor-Weiner A, Nayyar N, Panka DJ, et al. Dramatic Response of BRAF V600E Mutant Papillary Craniopharyngioma to Targeted Therapy. Journal of the National Cancer Institute. 2016;108(2).
95. Aylwin SJ, Bodi I, Beaney R. Pronounced response of papillary craniopharyngioma to treatment with vemurafenib, a BRAF inhibitor. Pituitary. 2016;19(5):544-6.
96. Rostami E, Witt Nystrom P, Libard S, Wikstrom J, Casar-Borota O, Gudjonsson O. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. Acta neurochirurgica. 2017;159(11):2217-21.
97. Roque A, Odia Y. BRAF-V600E mutant papillary craniopharyngioma dramatically responds to combination BRAF and MEK inhibitors. CNS oncology. 2017;6(2):95-9.
98. Himes BT, Ruff MW, Van Gompel JJ, Park SS, Galanis E, Kaufmann TJ, et al. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAF V600E mutation treated with dabrafenib: case report. Journal of neurosurgery. 2018:1-5.
99. Juratli TA, Jones PS, Wang N, Subramanian M, Aylwin SJB, Odia Y, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. Cancer. 2019;125(17):2910-4.
100. Olsson DS, Bryngelsson IL, Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. European journal of endocrinology. 2016;175(1):55-61.
101. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. European journal of endocrinology. 2014;171(4):519-26.
102. Årsrapporter Svenska Hypofysregistret: Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 16 April]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/hjarna-ryggmarg-och-hypofys/hypofys/kvalitetsregister-for-hypofystumorer/rapporter/.
103. Interaktiv årsrapport: Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 16 April]. §:[Available from: https://statistik.incanet.se/Hypofys/Rapport/.

104. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(4):905-12.
105. Kim JH, Dho YS, Kim YH, Lee JH, Lee JH, Hong AR, et al. Developing an optimal follow-up strategy based on the natural history of nonfunctioning pituitary adenomas. Journal of neurosurgery. 2018;131(2):500-6.
106. Pomeraniec IJ, Dallapiazza RF, Xu Z, Jane JA, Jr., Sheehan JP. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a matched cohort study. Journal of neurosurgery. 2016;125(1):202-12.
107. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naive nonfunctioning pituitary adenomas. Clinical endocrinology. 2009;71(5):709-14.
108. Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. Journal of neurosurgery. 2006;104(6):876-83.
109. Lesueur P, Calugaru V, Nauraye C, Stefan D, Cao K, Emery E, et al. Proton therapy for treatment of intracranial benign tumors in adults: A systematic review. Cancer treatment reviews. 2019;72:56-64.
110. Lee J, Kim SW, Kim DW, Shin JY, Choi M, Oh MC, et al. Predictive model for recovery of visual field after surgery of pituitary adenoma. Journal of neuro-oncology. 2016;130(1):155-64.
111. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2005;76(3):415-9.
112. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(4):894-904.
113. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(11):3888-921.
114. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(9):4268-75.
115. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clinical endocrinology. 2010;72(3):377-82.
116. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(12):4769-75.
117. Berinder K, Stackenas I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. Clinical endocrinology. 2005;63(4):450-5.
118. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(7):2102-7.

119. Fainstein Day P, Glerean M, Lovazzano S, Pietrani M, Christiansen S, Balzaretti M, et al. Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue. Front Horm Res. 2010;38:50-8.
120. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(2):273-88.
121. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. Pituitary. 2009;12(2):96-104.
122. De Schepper J, Schiettecatte J, Velkeniers B, Blumenfeld Z, Shteinberg M, Devroey P, et al. Clinical and biological characterization of macroprolactinemia with and without prolactin-IgG complexes. European journal of endocrinology. 2003;149(3):201-7.
123. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. Clin Biochem Rev. 2018;39(1):3-16.
124. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(3):1048-55.
125. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clinical endocrinology. 2006;65(2):265-73.
126. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(2):236-63.
127. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. Neuroendocrinology. 2019;109(1):7-19.
128. Comtois R, Robert F, Hardy J. Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels. Ann Intern Med. 1993;119(2):173.
129. Yener S, Comlekci A, Arda N, Men S, Yesil S. Misdiagnosis due to the hook effect in prolactin assay. Med Princ Pract. 2008;17(5):429-31.
130. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1999;28(1):143-69, vii.
131. Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. Clin Ther. 2006;28(8):1065-78.
132. 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. The New England journal of medicine. 1994;331(14):904-9.
133. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(11):5256-61.
134. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(3):876-83.
135. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2012;1:33.

136. Weiss MH, Teal J, Gott P, Wycoff R, Yadley R, Apuzzo ML, et al. Natural history of microprolactinomas: six-year follow-up. Neurosurgery. 1983;12(2):180-3.
137. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. Fertil Steril. 1987;48(1):67-71.
138. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1989;68(2):412-8.
139. Caputo C, Inder WJ. Letter to the Editor: "A Meta-Analysis of the Prevalence of Cardiac Valvulopathy in Patients With Hyperprolactinemia Treated With Cabergoline". The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019;104(10):4319-20.
140. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocrine reviews. 2006;27(5):485-534.
141. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. Pituitary. 2011;14(3):222-30.
142. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2019;48(3):569-81.
143. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, Vasiljevic A, Jouanneau E, Burman P, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Factors of Aggressiveness in Lactotroph Tumours. Neuroendocrinology. 2019;109(1):70-6.
144. Filopanti M, Lania AG, Spada A. Pharmacogenetics of D2 dopamine receptor gene in prolactin-secreting pituitary adenomas. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010;6(1):43-53.
145. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(1):43-51.
146. Hung YC, Lee CC, Yang HC, Mohammed N, Kearns KN, Nabeel AM, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. Journal of neurosurgery. 2019:1-10.
147. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(2):128-34.
148. Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M, Finke R, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment? Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(4):365-74.
149. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change. Horm Res Paediatr. 2014;81(3):145-55.
150. Hoffmann A, Adelmann S, Lohle K, Claviez A, Muller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. Eur J Pediatr. 2018;177(1):125-32.
151. Breil T, Lorz C, Choukair D, Mittnacht J, Inta I, Klose D, et al. Clinical Features and Response to Treatment of Prolactinomas in Children and Adolescents: A Retrospective Single-Centre Analysis and Review of the Literature. Horm Res Paediatr. 2018;89(3):157-65.
152. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenicky P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(3):1177-86.
153. Fideleff HL, Boquete HR, Suarez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. Horm Res. 2009;72(4):197-205.

154. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. Eur J Clin Invest. 2011;41(3):334-42.
155. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2019;33(2):101264.
156. Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A, et al. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. The Journal of clinical investigation. 1982;70(5):965-77.
157. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. Science (New York, NY). 1982;218(4572):585-7.
158. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(11):3933-51.
159. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. Pituitary. 2013;16(3):294-302.
160. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. Clinical endocrinology. 2010;72(2):203-8.
161. Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Kleist B, Kohlmann J, Menzel C, Buslei R, et al. PREDICTORS OF QUALITY OF LIFE IN 165 PATIENTS WITH ACROMEGALY: RESULTS FROM A SINGLE-CENTER STUDY. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2017;23(1):79-88.
162. Lesen E, Granfeldt D, Houchard A, Dinet J, Berthon A, Olsson DS, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. European journal of endocrinology. 2017;176(2):203-12.
163. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. European journal of endocrinology. 2016;175(3):181-90.
164. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. Endocrine reviews. 2019;40(1):268-332.
165. Dahlberg PJ, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. Surgery. 1989;105(6):737-46.
166. Sesmilo G, Resmini E, Sambo M, Blanco C, Calvo F, Pazos F, et al. Prevalence of acromegaly in patients with symptoms of sleep apnea. PloS one. 2017;12(9):e0183539.
167. Vouzouneraki K, Franklin KA, Forsgren M, Warn M, Persson JT, Wik H, et al. Temporal relationship of sleep apnea and acromegaly: a nationwide study. Endocrine. 2018;62(2):456-63.
168. Kreitschmann-Andermahr I, Kohlmann J, Kleist B, Hirschfelder U, Buslei R, Buchfelder M, et al. Oro-dental pathologies in acromegaly. Endocrine. 2018;60(2):323-8.
169. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(6):2182-8.
170. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. European journal of endocrinology. 2016;175(4):R147-56.

171. Boguszewski CL, Boguszewski M. Growth Hormone's Links to Cancer. Endocrine reviews. 2019;40(2):558-74.
172. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. European journal of endocrinology. 2008;159(2):89-95.
173. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. European journal of endocrinology. 2018;179(1):59-71.
174. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. European journal of endocrinology. 2018;178(5):459-69.
175. Bang P. Pediatric Implications of Normal Insulin-GH-IGF-Axis Physiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
176. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C, Ohrvall M, Sundbom M, Karlsson FA. Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity--and a comparison with GH deficiency. European journal of endocrinology. 2006;154(1):53-9.
177. Engstrom BE, Karlsson FA, Wide L. Marked gender differences in ambulatory morning growth hormone values in young adults. Clinical chemistry. 1998;44(6 Pt 1):1289-95.
178. Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. Pituitary. 2017;20(1):33-45.
179. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. Clinical chemistry. 2011;57(4):555-9.
180. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-i and growth hormone assays. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2015;44(1):27-34.
181. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1994;78(3):744-52.
182. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(9):3450-8.
183. Eden Engstrom B, Karlsson FA, Naessen T, Gillberg P, Wide L. Ambulatory morning growth hormone concentrations increase in men and decrease in women with age. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2002;62(1):25-31.
184. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nature reviews Endocrinology. 2018;14(9):552-61.
185. Manolopoulou J, Alami Y, Petersenn S, Schopohl J, Wu Z, Strasburger CJ, et al. Automated 22-kD growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant. Clinical chemistry. 2012;58(10):1446-56.
186. Schilbach K, Gar C, Lechner A, Nicolay SS, Schwerdt L, Haenelt M, et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. European journal of endocrinology. 2019;181(1):55-67.
187. Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, et al. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls,

and the role of gender, age, and body mass index. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(4):1254-62.
188. Ribeiro-Oliveira A, Jr., Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. European journal of endocrinology. 2011;164(1):17-22.
189. Monaghan PJ, Trainer PJ. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. European journal of endocrinology. 2019;181(5):C17-c20.
190. Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Gasperi M, Giusti M, Colao A, et al. Three-hour spontaneous GH secretion profile is as reliable as oral glucose tolerance test for the diagnosis of acromegaly. Journal of endocrinological investigation. 2003;26(2):123-7.
191. Hage M, Kamenicky P, Chanson P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: From Normal to Pathological Conditions. Neuroendocrinology. 2019;108(3):244-55.
192. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. Neurological research. 2017;39(5):387-98.
193. Yang C, Li G, Jiang S, Bao X, Wang R. Preoperative Somatostatin Analogues in Patients with Newly-diagnosed Acromegaly: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. Scientific reports. 2019;9(1):14070.
194. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(3):791-9.
195. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prevost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(4):1282-90.
196. Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castano JP, et al. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues--Observations in two patients with acromegaly and severe headache. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2015;25(5):262-7.
197. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(3):1040-50.
198. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(10):4554-63.
199. Lundin P, Edén Engström B, Karlsson FA, Burman P. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. AJNR American journal of neuroradiology. 1997;18(4):765-72.
200. Stewart PM, Stewart SE, Clark PM, Sheppard MC. Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatin-LAR). Clinical endocrinology. 1999;50(3):295-9.

201. Jimenez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, et al. Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. European journal of endocrinology. 2008;159(5):517-23.
202. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1992;21(3):713-35.
203. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(5):1327-35.
204. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. Pituitary. 2017;20(1):121-8.
205. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Pettersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. Clinical endocrinology. 2012;77(1):72-8.
206. Ferone D, de Herder WW, Pivonello R, Kros JM, van Koetsveld PM, de Jong T, et al. Correlation of in vitro and in vivo somatotropic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(4):1412-7.
207. Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, Kros JM, Dogan F, van der Lely AJ, et al. Low beta-arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly. European journal of endocrinology. 2016;174(5):651-62.
208. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Intravenous octreotide test predicts the long term outcome of treatment with octreotide-long-acting repeatable in active acromegaly. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2005;15(3):200-6.
209. Gilbert JA, Miell JP, Chambers SM, McGregor AM, Aylwin SJ. The nadir growth hormone after an octreotide test dose predicts the long-term efficacy of somatostatin analogue therapy in acromegaly. Clinical endocrinology. 2005;62(6):742-7.
210. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. The New England journal of medicine. 2000;342(16):1171-7.
211. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet (London, England). 2001;358(9295):1754-9.
212. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. European journal of endocrinology. 2018;179(6):419-27.
213. Lindberg-Larsen R, Møller N, Schmitz O, Nielsen S, Andersen M, Orskov H, et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(5):1724-8.
214. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(10):5684-91.
215. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. Lancet (London, England). 2005;365(9471):1644-6.

216. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. European journal of endocrinology. 2011;164(3):325-33.
217. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. Clinical endocrinology. 2009;71(4):549-57.
218. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(10):3644-52.
219. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014;2(11):875-84.
220. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. Endocrine. 2016;53(1):210-9.
221. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(4):1239-45.
222. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee C-C, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. Neurosurgery. 2019;84(3):717-25.
223. Sims-Williams HP, Rajapaksa K, Sinha S, Radatz M, Walton L, Yianni J, et al. Radiosurgery as primary management for acromegaly. Clinical endocrinology. 2019;90(1):114-21.
224. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. Neurosurgery. 2019;84(3):717-25.
225. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(8):4483-8.
226. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(2):495-500.
227. Ronchi CL, Varca V, Giavoli C, Epaminonda P, Beck-Peccoz P, Spada A, et al. Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(3):1377-82.
228. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. European journal of endocrinology. 2005;152(3):379-87.
229. Fernandez Mateos C, Garcia-Uria M, Morante TL, Garcia-Uria J. Acromegaly: surgical results in 548 patients. Pituitary. 2017;20(5):522-8.

230. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, Hannon MJ, Dineen R, Khattak A, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. European journal of endocrinology. 2019;180(4):K21-k9.
231. Caron P, Broussaud Sp, Bertherat Jr, Borson-Chazot Fo, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(10):4680-7.
232. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. European journal of endocrinology. 2014;170(2):301-10.
233. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. European journal of endocrinology. 2017;177(1):R1-r12.
234. Assal A, Malcolm J, Lochnan H, Keely E. Preconception counselling for women with acromegaly: More questions than answers. Obstetric medicine. 2016;9(1):9-14.
235. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, et al. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(1):384-91.
236. Wu Z, Bidlingmaier M, Friess SC, Kirk SE, Buchinger P, Schiessl B, et al. A new nonisotopic, highly sensitive assay for the measurement of human placental growth hormone: development and clinical implications. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(2):804-11.
237. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. Clinical endocrinology. 2010;72(5):668-77.
238. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. Clinical endocrinology. 2012;76(2):264-71.
239. van der Lely AJ, Gomez R, Heissler JF, Åkerblad AC, Jönsson P, Camacho-Hübner C, et al. Pregnancy in acromegaly patients treated with pegvisomant. Endocrine. 2015;49(3):769-73.
240. Brian SR, Bidlingmaier M, Wajnrajch MP, Weinzimer SA, Inzucchi SE. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(9):3374-7.
241. Bendor-Samuel OM, Pal A, Cudlip S, Anderson G, Salgia S, Makaya T. Pituitary gigantism: a rare learning opportunity. Archives of disease in childhood Education and practice edition. 2020;105(2):111-6.
242. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An update on the genetics of benign pituitary adenomas in children and adolescents. Current opinion in endocrine and metabolic research. 2018;1:19-24.
243. Josefson J, Listernick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. The Journal of pediatrics. 2011;158(3):433-6.
244. Marino AC, Taylor DG, Desai B, Jane JA, Jr. Surgery for Pediatric Pituitary Adenomas. Neurosurgery clinics of North America. 2019;30(4):465-71.
245. Wengander S, Trimpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. Clinical endocrinology. 2019;91(2):263-70.

246. Tritos NA, Biller BMK. Current management of Cushing's disease. Journal of internal medicine. 2019;286(5):526-41.
247. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019;104(6):2375-84.
248. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(5):1526-40.
249. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(6).
250. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Elsevier; 2016.
251. Backlund N, Brattsand G, Israelsson M, Ragnarsson O, Burman P, Eden Engstrom B, et al. Reference intervals of salivary cortisol and cortisone and their diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. European journal of endocrinology. 2020;182(6):569-82.
252. Jahandideh D, Swearingen B, Nachtigall LB, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Characterization of cyclic Cushing's disease using late night salivary cortisol testing. Clinical endocrinology. 2018;89(3):336-45.
253. Mullan KR, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome: an update. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2007;14(4):317-22.
254. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clinical epidemiology. 2015;7:281-93.
255. Ueland GA, Methlie P, Kellmann R, Bjorgaas M, Asvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. European journal of endocrinology. 2017;176(6):705-13.
256. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. Clinical endocrinology. 2013;78(5):673-80.
257. Newell-Price J, Pivonello R, Tabarin A, Fleseriu M, Witek P, Gadelha MR, et al. Use of late-night salivary cortisol to monitor response to medical treatment in Cushing's disease. European journal of endocrinology. 2020;182(2):207-17.
258. Chan KC, Lit LC, Law EL, Tai MH, Yung CU, Chan MH, et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. Clinical chemistry. 2004;50(4):757-9.
259. Mericq MV, Cutler GB, Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(2):682-4.
260. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. European journal of endocrinology. 2015;173(4):M33-8.
261. Besemer F, Pereira AM, Smit JW. Alcohol-induced Cushing syndrome. Hypercortisolism caused by alcohol abuse. Neth J Med. 2011;69(7):318-23.
262. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuaniello D, Graziadio C, Damiani L, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. Endocrine connections. 2020;9(1):R1-R13.
263. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, Iacuaniello D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. Frontiers in neuroscience. 2015;9:129.

264. Burkhardt T, Flitsch J, van Leyen P, Sauer N, Aberle J, Grzyska U, et al. Cavernous sinus sampling in patients with Cushing's disease. Neurosurgical focus. 2015;38(2):E6.
265. Mamelak AN, Dowd CF, Tyrrell JB, McDonald JF, Wilson CB. Venous angiography is needed to interpret inferior petrosal sinus and cavernous sinus sampling data for lateralizing adrenocorticotropin-secreting adenomas. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1996;81(2):475-81.
266. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. Journal of hypertension. 2015;33(1):44-60.
267. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:44-9.
268. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocrine reviews. 2015;36(4):385-486.
269. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management. Drugs. 2017;77(8):829-42.
270. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. Pituitary. 2015;18(2):188-94.
271. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:65-70.
272. Ragnarsson O, Berglund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(9):E1640-8.
273. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. Clinical endocrinology. 2013;78(4):481-8.
274. Wagner J, Langlois F, Lim DST, McCartney S, Fleseriu M. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. Frontiers in endocrinology. 2018;9:805.
275. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:55-9.
276. Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O. Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease. European journal of endocrinology. 2019;180(5):D9-D18.
277. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. European journal of endocrinology. 2002;146(1):51-6.
278. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. European journal of endocrinology. 2006;154(1):109-18.
279. Piasecka M, Papakokkinou E, Valassi E, Santos A, Webb SM, de Vries F, et al. Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism. Journal of internal medicine. 2020;288(2):168-82.
280. Broersen LHA, Andela CD, Dekkers OM, Pereira AM, Biermasz NR. Improvement but No Normalization of Quality of Life and Cognitive Functioning After Treatment of Cushing Syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019;104(11):5325-37.

281. Ragnarsson O. Cushing's syndrome - Disease monitoring: Recurrence, surveillance with biomarkers or imaging studies. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2020:101382.
282. Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, Nieman LK, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. Surgery. 1993;114(6):1138-43.
283. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. The American journal of medicine. 1980;68(2):224-30.
284. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(3):912-9.
285. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. Clinical endocrinology. 2003;58(3):302-8.
286. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, et al. Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(12):E392-402.
287. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. Endocrine. 2017;55(2):555-63.
288. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA, Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. Pituitary. 2016;19(1):30-8.
289. Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. European journal of endocrinology. 2018;178(6):R259-R66.
290. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. Ann N Y Acad Sci. 2003;997:136-49.
291. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(3):125-31.
292. Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(9):3262-5.
293. Lodish MB, Gourgari E, Sinaii N, Hill S, Libuit L, Mastroyannis S, et al. Skeletal maturation in children with Cushing syndrome is not consistently delayed: the role of corticotropin, obesity, and steroid hormones, and the effect of surgical cure. The Journal of pediatrics. 2014;164(4):801-6.
294. Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2013;42(3):477-88.
295. Dorn LD, Cerrone P. Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. Clinical nursing research. 2000;9(4):420-40.
296. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2018;47(2):451-62.

297. Hanba C, Svider PF, Shkoukani MA, Sheyn A, Jacob JT, Eloy JA, et al. Pediatric pituitary resection: characterizing surgical approaches and complications. International forum of allergy & rhinology. 2017;7(1):72-9.
298. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N, Keil MF, Stratakis CA. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(5):1483-91.
299. Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE, Wahlberg J, et al. National Incidence and Prevalence of TSH-Secreting Pituitary Adenomas in Sweden. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(2):626-35.
300. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. European thyroid journal. 2013;2(2):76-82.
301. Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. European journal of endocrinology. 2017;177(4):R183-R97.
302. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. European journal of endocrinology. 2003;148(4):433-42.
303. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. Clinical endocrinology. 2005;62(2):176-81.
304. Erdheim J. Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. Sitzber math-naturwiss Klasse Kais Akad Wissenschaft. 1904;113 (Abteil II):537-726.
305. Cushing HW. Intracranial tumors. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto. Thomas, Springfield. 1932:93-8.
306. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(2):467-74.
307. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. Neuro-oncology. 2012;14(8):1070-8.
308. Gao S, Shi X, Wang Y, Qian H, Liu C. Malignant transformation of craniopharyngioma: case report and review of the literature. Journal of neuro-oncology. 2011;103(3):719-25.
309. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. Journal of neurosurgery. 1998;89(4):547-51.
310. Green AL, Yeh JS, Dias PS. Craniopharyngioma in a mother and daughter. Acta neurochirurgica. 2002;144(4):403-4.
311. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. Endocrine reviews. 2006;27(4):371-97.
312. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen J, van der Lely AJ, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. European journal of endocrinology. 2018;178(1):11-22.
313. Bulow B, Attewell R, Hagmar L, Malmstrom P, Nordstrom CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality,

survival, and tumor recurrence. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(11):3897-904.
314. Crowley RK, Hamnvik OP, O'Sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, et al. Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. Clinical endocrinology. 2010;73(4):516-21.
315. Muller HL. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Childhood-onset Craniopharyngioma: state of the art of care in 2018. European journal of endocrinology. 2019.
316. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. Clinical endocrinology. 2005;62(2):197-204.
317. Fjalldal S, Holmer H, Rylander L, Elfving M, Ekman B, Osterberg K, et al. Hypothalamic involvement predicts cognitive performance and psychosocial health in long-term survivors of childhood craniopharyngioma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(8):3253-62.
318. Capatina C, Vintila M, Gherlan I, Dumitraşcu A, Caragheorgheopol A, Procopiuc C, et al. CRANIOPHARYNGIOMA - CLINICAL AND THERAPEUTIC OUTCOME DATA IN A MIXED COHORT OF ADULT AND PAEDIATRIC CASES. Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005). 2018;14(4):549-55.
319. Fruhwald MC, Rickert CH, O'Dorisio MS, Madsen M, Warmuth-Metz M, Khanna G, et al. Somatostatin receptor subtype 2 is expressed by supratentorial primitive neuroectodermal tumors of childhood and can be targeted for somatostatin receptor imaging. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2004;10(9):2997-3006.
320. Cohen M, Guger S, Hamilton J. Long term sequelae of pediatric craniopharyngioma - literature review and 20 years of experience. Frontiers in endocrinology. 2011;2:81.
321. van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, Bulthuis LCM, van den Akker ELT, van Santen HM. Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review. Endocrine reviews. 2019;40(1):193-235.
322. Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(7):2588-93.
323. Holmer H, Pozarek G, Wirfält E, Popovic V, Ekman B, Björk J, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(12):5395-402.
324. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Response to Letter: "Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline". The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2017;102(6):2123-4.
325. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.

326. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. Jama. 2014;312(9):923-33.
327. Goldfield GS, Lorello C, Doucet E. Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: a mechanism of reduced reinforcing value of food? The American journal of clinical nutrition. 2007;86(2):308-15.
328. Sokol MS, Gray NS, Goldstein A, Kaye WH. Methylphenidate treatment for bulimia nervosa associated with a cluster B personality disorder. The International journal of eating disorders. 1999;25(2):233-7.
329. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2016;310(10):R885-95.
330. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(2):342-62.
331. van Santen HM, Schouten-Meeteren AY, Serlie M, Meijneke RW, van Trotsenburg AS, Verberne H, et al. Effects of T3 treatment on brown adipose tissue and energy expenditure in a patient with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 2015;28(1-2):53-7.
332. Fernandes JK, Klein MJ, Ater JL, Kuttesch JF, Vassilopoulou-Sellin R. Triiodothyronine supplementation for hypothalamic obesity. Metabolism: clinical and experimental. 2002;51(11):1381-3.
333. Guran T, Turan S, Bereket A, Akcay T, Unluguzel G, Bas F, et al. The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. Eur J Pediatr. 2009;168(9):1043-8.
334. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2015;21 Suppl 1(Suppl 1):1-87.
335. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(12):5189-98.
336. Inge TH, Pfluger P, Zeller M, Rose SR, Burget L, Sundararajan S, et al. Gastric bypass surgery for treatment of hypothalamic obesity after craniopharyngioma therapy. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. 2007;3(8):606-9.
337. Müller HL, Gebhardt U, Maroske J, Hanisch E. Long-term follow-up of morbidly obese patients with childhood craniopharyngioma after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). Klinische Padiatrie. 2011;223(6):372-3.
338. Bretault M, Laroche S, Lacorte JM, Barsamian C, Polak M, Raffin-Sanson ML, et al. Postprandial GLP-1 Secretion After Bariatric Surgery in Three Cases of Severe Obesity Related to Craniopharyngiomas. Obesity surgery. 2016;26(5):1133-7.
339. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Wallenius V, Janssen JA, Delhanty PJ, et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. International journal of obesity (2005). 2017;41(2):210-6.

340. Bretault M, Boillot A, Muzard L, Poitou C, Oppert JM, Barsamian C, et al. Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):2239-46.
341. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. The New England journal of medicine. 2004;351(26):2683-93.
342. Zada G, Kintz N, Pulido M, Amezcua L. Prevalence of neurobehavioral, social, and emotional dysfunction in patients treated for childhood craniopharyngioma: a systematic literature review. PloS one. 2013;8(11):e76562.
343. Ismail D, O'Connell MA, Zacharin MR. Dexamphetamine use for management of obesity and hypersomnolence following hypothalamic injury. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 2006;19(2):129-34.
344. Pickering L, Jennum P, Gammeltoft S, Poulsgaard L, Feldt-Rasmussen U, Klose M. Sleep-wake and melatonin pattern in craniopharyngioma patients. European journal of endocrinology. 2014;170(6):873-84.
345. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep. 1986;9(4):519-24.
346. Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. Cancer causes & control : CCC. 2006;17(4):583-9.
347. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2015;11(10):1199-236.
348. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep. 2007;30(11):1445-59.
349. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2012;130(3):576-84.
350. Müller HL, Heinrich M, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, et al. Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma--influence on short-term and long-term weight gain. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2003;111(6):330-4.
351. Tiosano D, Eisentein I, Militianu D, Chrousos GP, Hochberg Z. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in hypothalamic obesity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(1):379-84.
352. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(11):5435-40.

353. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. Clinical endocrinology. 2006;64(5):556-60.
354. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N, Bengtsson B, Jakobsson KE, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. European journal of endocrinology. 2012;166(6):1061-8.
355. van Santen SS, Olsson DS, Hammarstrand C, Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Van der Lely AJ, et al. Diagnosing Metabolic Syndrome in Craniopharyngioma Patients: Body Composition versus BMI. European journal of endocrinology. 2019.
356. Buchfelder M, Schlaffer SM, Lin F, Kleindienst A. Surgery for craniopharyngioma. Pituitary. 2013;16(1):18-25.
357. Cagnazzo F, Zoli M, Mazzatenta D, Gompel JJV. Endoscopic and Microscopic Transsphenoidal Surgery of Craniopharyngiomas: A Systematic Review of Surgical Outcomes Over Two Decades. Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery. 2018;79(3):247-56.
358. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. Nature reviews Endocrinology. 2017;13(5):299-312.
359. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. European journal of endocrinology. 2011;165(1):17-24.
360. Puget S. Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. Frontiers in endocrinology. 2012;3:64.
361. de Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1996;81(7):2734-7.
362. Thompson D, Phipps K, Hayward R. Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2005;21(8-9):660-8.
363. Fjalldal S, Follin C, Gabery S, Sundgren PC, Björkman-Burtscher IM, Lätt J, et al. Detailed assessment of hypothalamic damage in craniopharyngioma patients with obesity. International journal of obesity (2005). 2019;43(3):533-44.
364. Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 2015;28(1-2):19-26.
365. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinos C, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):2376-82.
366. Moussazadeh N, Prabhu V, Bander ED, Cusic RC, Tsiouris AJ, Anand VK, et al. Endoscopic endonasal versus open transcranial resection of craniopharyngiomas: a case-matched single-institution analysis. Neurosurgical focus. 2016;41(6):E7.
367. Lin LL, El Naqa I, Leonard JR, Park TS, Hollander AS, Michalski JM, et al. Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy. Journal of neurosurgery Pediatrics. 2008;1(2):126-30.

368. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. Journal of neuro-oncology. 2012;108(1):133-9.
369. Rajan B, Ashley S, Gorman C, Jose CC, Horwich A, Bloom HJ, et al. Craniopharyngioma--a long-term results following limited surgery and radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1993;26(1):1-10.
370. Jeon C, Kim S, Shin HJ, Nam DH, Lee JI, Park K, et al. The therapeutic efficacy of fractionated radiotherapy and gamma-knife radiosurgery for craniopharyngiomas. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2011;18(12):1621-5.
371. Zhang S, Fang Y, Cai BW, Xu JG, You C. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;7(7):Cd008890.
372. Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. Neurosurgical focus. 2010;28(4):E13.
373. Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L, Chen RH, Lee YY, Liang ML, et al. Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. Neuro-oncology. 2017;19(10):1398-407.
374. Julow J, Backlund EO, Lányi F, Hajda M, Bálint K, Nyáry I, et al. Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas. Neurosurgery. 2007;61(2):288-95; discussion 95-6.
375. Julow JV. Intracystic irradiation for craniopharyngiomas. Pituitary. 2013;16(1):34-45.
376. Van den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R. Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. Journal of neurosurgery. 1992;77(4):545-50.
377. Vanhauwaert D, Hallaert G, Baert E, Van Roost D, Okito JP, Caemaert J. Treatment of cystic craniopharyngioma by endocavitary instillation of yttrium^{90} radioisotope--still a valuable treatment option. Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery. 2013;74(5):307-12.
378. Park HJ, Dho YS, Kim JH, Kim JW, Park CK, Kim YH. Recurrence Rate and Prognostic Factors for the Adult Craniopharyngiomas in Long-Term Follow-Up. World neurosurgery. 2020;133:e211-e7.
379. Hill TK, Baine MJ, Verma V, Alam M, Lyden ER, Lin C, et al. Patterns of Care in Pediatric Craniopharyngioma: Outcomes Following Definitive Radiotherapy. Anticancer research. 2019;39(2):803-7.
380. Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen J, Catsman-Berrevoets CE, Michiels EMC, van Veelen-Vincent MC, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma. European journal of endocrinology. 2017;176(6):755-67.
381. Sowithayasakul P, Boekhoff S, Bison B, Muller HL. Pregnancies after childhood craniopharyngioma - Results of KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 and review of the literature. Neuroendocrinology. 2020.
382. Kodama T, Matsukado Y, Miura M, Takada A. Natural pregnancy and normal delivery after intracapsular irradiation for symptomatic craniopharyngioma--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 1986;26(1):40-3.
383. Maniker AH, Krieger AJ. Rapid recurrence of craniopharyngioma during pregnancy with recovery of vision: a case report. Surg Neurol. 1996;45(4):324-7.

384. Aydin Y, Can SM, Gulkilik A, Turkmenoglu O, Alatli C, Ziyal I. Rapid enlargement and recurrence of a preexisting intrasellar craniopharyngioma during the course of two pregnancies. Case report. Journal of neurosurgery. 1999;91(2):322-4.
385. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. Clinical endocrinology. 2012;76(2):151-60.
386. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. European journal of endocrinology. 2018;178(3):265-76.
387. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. European journal of endocrinology. 2007;156(2):203-16.
388. Bengtsson D, Schrøder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(4):1689-98.
389. Trouillas J, Burman P, McCormack A, Petersenn S, Popovic V, Dekkers O, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas: two sides of the same coin? European journal of endocrinology. 2018;178(6):C7-c9.
390. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(12):3649-60.
391. Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(4):1689-98.
392. Santos-Pinheiro F, Penas-Prado M, Kamiya-Matsuoka C, Waguespack SG, Mahajan A, Brown PD, et al. Treatment and long-term outcomes in pituitary carcinoma: a cohort study. European journal of endocrinology. 2019;181(4):397-407.
393. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, Jr., et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. Cancer. 1997;79(4):804-12.
394. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. Clinical endocrinology. 2011;74(1):9-20.
395. Semple PL, Jane JA, Jr., Laws ER, Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. Neurosurgery. 2007;61(5):956-61; discussion 61-2.
396. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. European journal of endocrinology. 2015;172(5):R179-90.
397. Goshtasbi K, Abiri A, Sahyouni R, Mahboubi H, Raefsky S, Kuan EC, et al. Visual and Endocrine Recovery Following Conservative and Surgical Treatment of Pituitary Apoplexy: A Meta-Analysis. World neurosurgery. 2019;132:33-40.
398. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(10):3631-5.
399. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. European journal of endocrinology. 2004;150(1):1-8.

400. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. European journal of endocrinology. 2005;153(2):257-64.
401. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. Journal of women's health (2002). 2020;29(1):57-64.
402. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. Lancet (London, England). 2016;388(10058):2403-15.
403. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. Endocrine reviews. 2010;31(3):301-42.
404. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(10):3954-61.
405. Smyczynska J, Hilczer M, Stawerska R, Lewinski A. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy - clinical implications. Thyroid research. 2010;3(1):2.
406. Giavoli C, Libe R, Corbetta S, Ferrante E, Lania A, Arosio M, et al. Effect of recombinant human growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult GH-deficient patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(11):5397-401.
407. Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S, Bengtsson BA, Jakobsson KE, Johannsson G, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. European journal of endocrinology. 2009;161(5):663-9.
408. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. The New England journal of medicine. 1999;341(14):1013-20.
409. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-97.
410. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(8):2761-84.
411. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. Horm Res Paediatr. 2014;81(4):239-44.
412. Sahlsten MJ, Larsson IE, Sjostrom B, Plos KA. An analysis of the concept of patient participation. Nursing forum. 2008;43(1):2-11.
413. Adams RJ. Improving health outcomes with better patient understanding and education. Risk management and healthcare policy. 2010;3:61-72.
414. Yuan W. Managing the patient with transsphenoidal pituitary tumor resection. The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses. 2013;45(2):101-7; quiz E1-2.
415. Lynn SJ. Caring for patients with lumbar drains. 2016;11(3). American nurse today; 2016.
416. Melikoğlu. Nursing care of an Individual with Pituary Tumor. 2018;7(2). The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing. 2018:86-92.

417. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Nery B, de Moura SM, Cote DJ, et al. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. Neurosurgical focus. 2015;38(2):E12.
418. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. European journal of endocrinology. 2013;169(1):17-22.
419. Fegran L, Hall EO, Uhrenfeldt L, Aagaard H, Ludvigsen MS. Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: a qualitative metasynthesis. International journal of nursing studies. 2014;51(1):123-35.
420. Aldiss S. Transition from Paediatric to Adult Services. Advanced Practice in Endocrinology Nursing2019. p. 101-17.
421. Hislop J, Mason H, Parr JR, Vale L, Colver A. Views of Young People With Chronic Conditions on Transition From Pediatric to Adult Health Services. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2016;59(3):345-53.
422. Gau M, Takasawa K. Initial patient choice of a growth hormone device improves child and adolescent adherence to and therapeutic effects of growth hormone replacement therapy. Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 2017;30(9):989-93.
423. Sexual and reproductive health WHO; [cited 2020 20 April]. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en/.
424. Sex, hälsa och välbefinnande. Östersund: Statens folkhälsoinstitut; 2012.
425. Löfgren-Mårtenson L. Sexualitet. Malmö: Liber; 2013.
426. Verschuren JEA, Enzlin P, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Dekker R. Chronic Disease and Sexuality: A Generic Conceptual Framework. The Journal of Sex Research. 2010;47(2-3):153-70.
427. Hulter B. Sexualitet och hälsa : begränsningar och möjligheter. Lund: Studentlitteratur; 2004.
428. Cleary V, Hegarty J. Understanding sexuality in women with gynaecological cancer. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2011;15(1):38-45.
429. Legato MJ. Eve's rib : the new science of gender-specific medicine and how it can save your life. New York: Harmony Books; 2002.
430. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency--testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. Sexual health. 2006;3(2):73-8.
431. Dellenborg L, Persson JT, Jakobsson Ung E, Johannsson G, Olofsson A-C, Björkman I. Perspectives on Sexuality Among Patients with Hypopituitarism: Broadening the Medical Focus on Sexual Function to Include Sexual Wellbeing. Sexuality and Disability. 2020.
432. Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. Clinical endocrinology. 2009;70(4):503-11.
433. Papakokkinou E, Johansson B, Berglund P, Ragnarsson O. Mental Fatigue and Executive Dysfunction in Patients with Cushing's Syndrome in Remission. Behavioural neurology. 2015;2015:173653.
434. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, Mulhern RK, Thompson SJ, Wilson MW, et al. Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53(3):533-42.

435. Anderson CA, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-DeMasters BK. Neurobehavioral outcome in pediatric craniopharyngioma. Pediatric neurosurgery. 1997;26(5):255-60.
436. Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal SM, et al. Long-Term Outcome in Children and Adolescents after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(10):3196-202.
437. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(5):2531-6.
438. Guinan EM, Lowy C, Stanhope N, Lewis PD, Kopelman MD. Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1998;65(6):870-6.
439. Resmini E, Santos A, Gómez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Verbal and Visual Memory Performance and Hippocampal Volumes, Measured by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging, in Patients with Cushing's Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(2):663-71.
440. Forget H, Lacroix A, Bourdeau I, Cohen H. Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2016;65:26-33.
441. Özyurt J, Müller HL, Thiel CM. A systematic review of cognitive performance in patients with childhood craniopharyngioma. Journal of neuro-oncology. 2015;125(1):9-21.

KAPITEL 25

25Förslag på fördjupning

Internationella riktlinjer för diagnos och behandling av tillväxthormonbrist hos vuxna

Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. European journal of endocrinology. 2007;157(6):695-700.

Kliniska riktlinjer for akromegali (Endocrine society)

Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(11):3933-51.

Kliniska riktlinjer for diagnos av Cushings syndrom (Endocrine society)

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(5):1526-40.

Kliniska riktlinjer for behandling av Cushings syndrom (Endocrine society)

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(8):2807-31.

Kliniska riktlinjer for diagnos och behandling av prolaktinom (Endocrine society)

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(2):273-88.

Kliniska riktlinjer for diagnos och behandling av hypofyssvikt (Endocrine society)

Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(4):894-904.

Kliniska riktlinjer for incidentalom i hypofysen (Endocrine society)

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(11):3888-921.

Utredning av patienter med TSH producerande hypofysadenom

Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. European journal of endocrinology. 2017;177(4):R183-r97.

Akut behandling av patienter med hypofysapoplexi

Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. Endocrine connections. 2016;5(5):G12-g5.

Europeiska riktlinjer för utredning och behandling av aggressiva hypofystumörer och hypofyscarcinom

Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. European journal of endocrinology. 2018;178(1):G1-g24.

KAPITEL 26

26Vårdprogramgruppen

26.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Styrgruppen för vårdprogrammet består av en representant från varje regionalt cancercentrum, en ordförande samt en patologirepresentant och en omvårdnadsrepresentant. Övriga medlemmar består av en multiprofessionell grupp som representerar de olika vårdnivåer som är engagerade i patienternas vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

26.2 Vårdprogrammets styrgrupp

Oskar Ragnarsson, ordförande, endokrinolog, överläkare/docent, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Pia Burman, endokrinolog

Olivera Casar-Borota, patolog

Per Dahlqvist, endokrinolog, överläkare/docent, Medicincentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Christina Dahlgren, sjuksköterska

Britt Edén Engström, endokrinolog

Bertil Ekman, endokrinolog

Maria Forsgren, sjuksköterska, vårdprogramhandläggare från RCC

Charlotte Höybye, endokrinolog

Thomas Skoglund, neurokirurg

26.3 Vårdprogramgruppens övriga medlemmar

Linda Allvin, sjuksköterska

Peter Bang, barnendokrinolog

Sophie Bensing, endokrinolog

Daniel Bengtson, endokrinolog

Katarina Berinder, endokrinolog

Isabella Björkman Burtscher, radiolog

Maria Elfving, barnendokrinolog

Eva Marie Erfurth, endokrinolog

Helena Filipsson, endokrinolog

Cecilia Follin, sjuksköterska

Hans Fors, barnendokrinolog

Petter Förander, neurokirurg

Olafur Gudjonsson, neurokirurg

Maria Halldin Stenlid, barnendokrinolog

Per Karlsson, neurokirurg

Lars-Owe Koskinen, neurokirurg

Carina Norden, sjuksköterska

Daniel S. Olsson, ST-läkare/docent, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Tommy Olsson, endokrinolog

Maria Petersson, endokrinolog

Anna Poluha, klinisk genetiker

Lena Rollof, sjuksköterska

Peter Siesjö, neurokirurg

Jenny Tiberg Persson, sjuksköterska, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Penelope Trimpou, endokrinolog, överläkare/docent, Sektionen för endokrinologi, diabetes och metabolism Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Frank Träisk, ögonläkare

Jeanette Wahlberg, endokrinolog

Johan Wikström, radiolog

Petra Witt, onkolog

Maria Wärn, sjuksköterska

Anna-Karin Åkerman, endokrinolog

26.4 Adjungerade författare

Thomas Brännström, patolog

Anna Ericsson, patientrepresentant

Thomas Gjutarnäfve, patientrepresentant

Inga Gudinaviciene, patolog

Martin Hallbeck, patolog

Kerstin Hellgren, ögonläkare

Birgitta Johansson, neuropsykolog

Angelica Lindén Hirschberg, gynekolog

Katarina Link, androloge

Thomas Olsson Bontell, patolog

Alia Shamikh, patolog

Emma Than, klinisk genetiker

26.5 Jäv och andra bindningar

NN har varit huvudprövare för kliniska studier av [läkemedel]. NN, NN och NN har arvoderade uppdrag i [expertråd 1]. NN har ett arvoderat uppdrag i [expertråd 2]. Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv.

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Uppsala-Örebro.

26.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Oskar Ragnarsson till vårdprogramgruppens ordförande.

I en första remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av den första remissrundan, har vårdprogrammet skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC:s samverkansnämnd.

BILAGA 1

27Sjukregler

Sjukregel 1

Dubbla dosen kortison vid:

- Feber över 38°C
- Sjukdom som kräver sängvila
- Infektion som antibiotika behandlas
- Mindre ingrepp i lokalbedövning

Kontakta läkare vid frågor eller utebliven förbättring

Sjukregel 2

Intravenöst/intramuskulärt kortison behövs vid:

- Allvarlig sjukdom/trauma
- Kräkningar
- Diarré

Åk alltid till sjukhus för intravenös behandling med vätska och kortison!

Alltid till sjukhus!
Övervakning, koksalt i dropp, kortison.

Sjukregel 3

Intravenöst/intramuskulärt kortison behövs vid:

- Större kirurgi
- Förlossning
- Vissa undersökningar (endoskopi, angiografi)

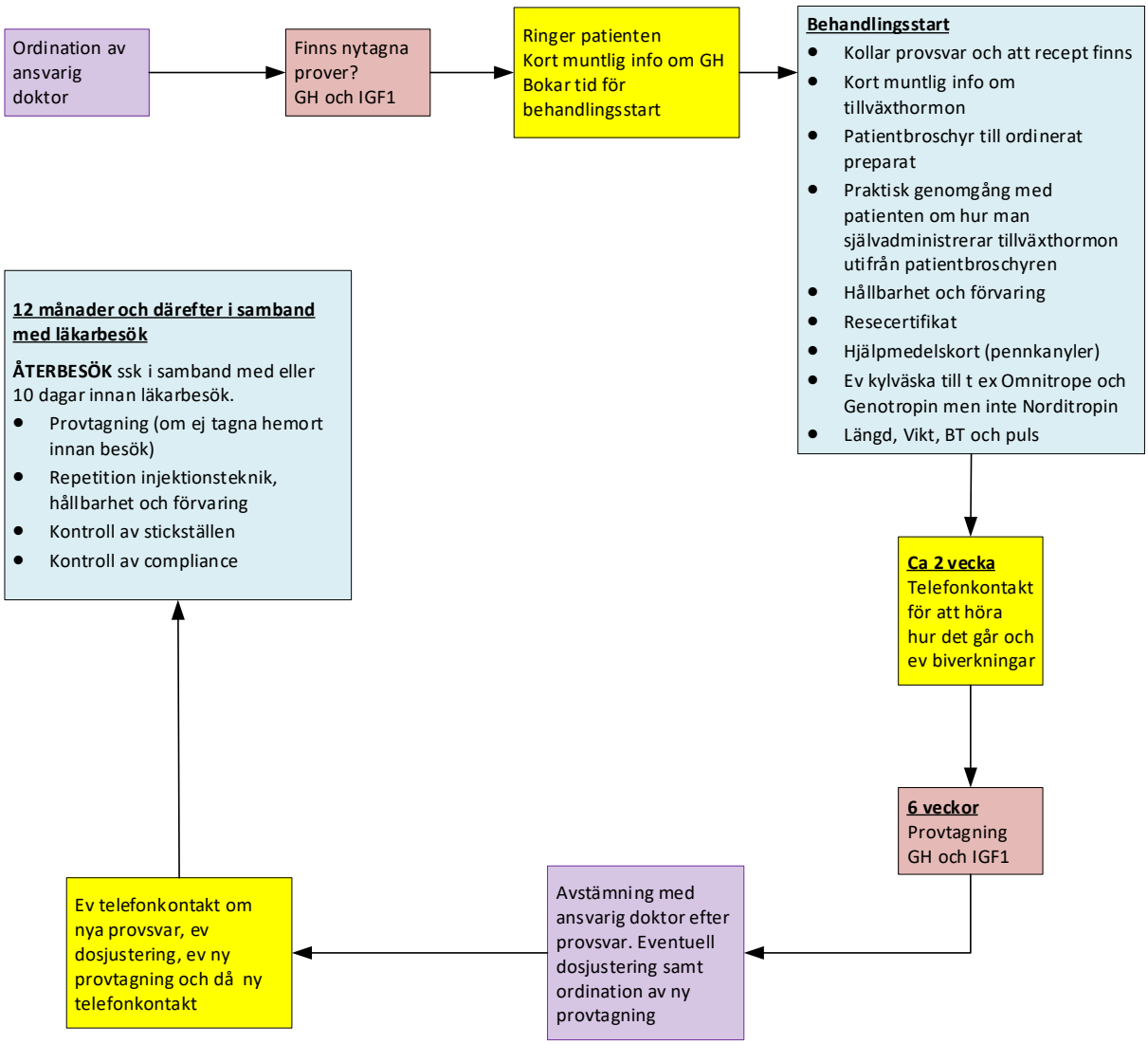
Åk alltid till sjukhus för intravenös behandling med vätska och kortison!

När ska jag ta Solu-Cortef®?

Solu-Cortef® ska tas om du inte kan tillgodogöra dig kortisontabletter som vid kräkning och/eller kraftiga diarrér. Ta alltid Solu-Cortef® innan du åker in till akutmottagningen eftersom resan dit eller väntetiden kan vara lång. Inj. Solu-Cortef® ersätter inte besök på akutmottagningen.

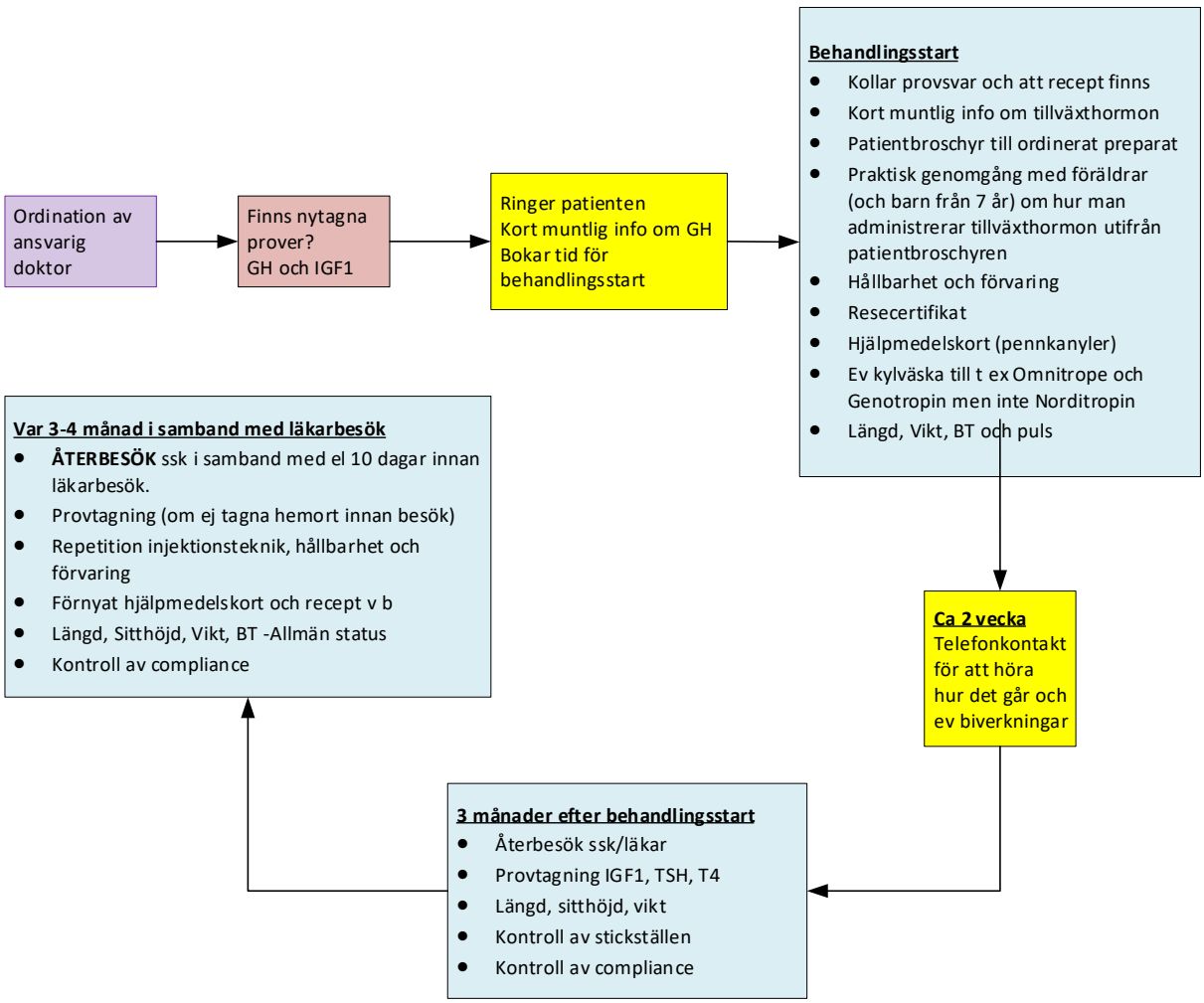
BILAGA 2

28Förslag på behandlingsstart och uppföljning av vuxna som får tillväxthormon (GH)



BILAGA 3

29Förslag på behandlingsstart och uppföljning av barn och ungdomar som får tillväxthormon (GH)



REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se