

MOMENTO ÓPTIMO PARA LA SUSPENSIÓN DE AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

Artículo original:

Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis

Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB.

Endocrine. 2018 Jan; 59(1):50-61

Resumen

Los agonistas de la dopamina (DAs) se recomiendan como tratamiento de primera línea para pacientes con hiperprolactinemia. En general, se acepta que los pacientes con hiperprolactinemia no necesitan medicación de por vida, pero el tiempo óptimo para la suspensión no se ha determinado. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar el impacto en los resultados clínicos de la suspensión de DAs en pacientes con hiperprolactinemia, y explorar posibles factores que afectan la suspensión exitosa de la DA.

Métodos

Las bases de datos de PubMed, Cochrane y EMBASE, Se realizaron búsquedas hasta mayo de 2016.

Resultados

La proporción de pacientes con normoprolactinemia persistente después de la suspensión de DAs alcanzó el 36,6% en un modelo de efectos aleatorios (IC 95%, 29.4–44.2%). Los datos del análisis estratificado mostraron que la tasa exitosa de suspensión de la droga fue alta en pacientes que usaban cabergolina (CAB) como el único tratamiento (41.2%; IC del 95% 32.3–50.4%) y en aquellos que usaron CAB durante 24 meses (48.7%; 95% CI 38.9–58.5%), especialmente en pacientes con hiperprolactinemia idiopática (73,2%; IC del 95%: 55,6–87,7%). Además, los pacientes que recibieron una dosis baja de mantenimiento de CAB y tuvieron una reducción significativa en el tamaño del tumor (sobre 50%) antes de la suspensión, eran más propensos a lograr el éxito (51.5 y 49.4%, respectivamente).

Conclusión

La tasa exitosa en la supresión de DA se ha Incrementado en los últimos años. Además, la tasa exitosa de suspensión de la CAB fue mayor que la de bromocriptina, especialmente en pacientes con una duración de tratamiento más larga que 24 meses. En conclusión, la probabilidad de éxito fue mayor en pacientes que recibieron dosis bajas de tratamiento de mantenimiento de CAB y aquellos que lograron una reducción significativa en el tamaño del tumor antes de la suspensión.

Palabras clave:

Agonistas de la dopamina • Retirada • Hiperprolactinemia • Prolactinoma • Cabergolina • Bromocriptina

Introducción

Los **agonistas de la dopamina** (DAs) son el tratamiento de primera línea para la hiperprolactinemia, ya que pueden reducir efectivamente los niveles de prolactina (PRL) y el tamaño tumoral [1–5]. La bromocriptina (BRC) y la cabergolina (CAB) son los agonistas dopaminérgicos más utilizados. Sin embargo, después del tratamiento, con la interrupción repentina de la administración de DAs se puede correr el riesgo de recrudescimiento y recurrencia del tumor [6–8]. Por lo tanto, la cuestión de cómo reducir razonablemente la dosis de DAs y lograr la suspensión completa es un factor crítico, tema clínico de gran trascendencia.

Las pautas de la edición del 2005 de la Guía de la Sociedad de la Pituitaria para el diagnóstico y manejo de los prolactinomas [9] señaló que una suspensión completa del fármaco en algunos pacientes fue posible, y que en pacientes con niveles de PRL normalizados, y reducción significativa en el volumen del tumor, el tratamiento con DAs debería durar más de 1 año. El punto final de esta guía es sugerir el mejor momento de suspensión para minimizar recurrencias. Recientemente, la Sociedad Endocrina de los Estados Unidos hizo hincapié en la importancia de las "normas de suspensión" [1].

Miao Yun Xia y Xiao Hui Lou contribuyeron igualmente a este trabajo.

* Zhe Bao Wu zhebaowu@aliyun.com

1 Departamento de Neurocirugía, Hospital Ruijin, Shanghai Jiao Tong
Escuela Universitaria de Medicina, 200025 Shanghai, China

2 Departamento de Neurocirugía, Tercer Hospital Afiliado de Universidad de Medicina de Wenzhou,
325200 Wenzhou, China

Según la revisión sistemática de Dekkers et al. [10] y otros tres estudios de apoyo [11-13], los pacientes deben recibir terapia DA durante al menos 2 años hasta que los niveles séricos de PRL se normalicen y no haya tumor residual en resonancia magnética (MRI). Obviamente, la norma de retirada de esta directriz hace hincapié en la importancia del tratamiento prolongado con DAs y la desaparición del tumor.

Además, el uso de CAB antes de otros DAs es recomendada, ya que CAB puede ayudar a reducir el nivel de PRL y el volumen del tumor de una manera más eficiente.

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es discutir el momento óptimo de la suspensión de DAs en pacientes con hiperprolactinemia revisando los estudios previos y actuales que proporcionen pistas útiles para la toma de decisiones en la suspensión de DAs en la práctica clínica.

Sujetos y métodos

Estrategia de búsqueda

La primera búsqueda se realizó en PubMed, Cochrane y bases de datos de EMBASE. Las referencias en los documentos pertinentes también fueron examinados. No se incluyeron resultados no publicados en este análisis.

La evaluación de la suspensión exitosa se basó principalmente en los niveles de PRL. Los síntomas clínicos y el tamaño del tumor fueron considerados como referencias auxiliares.

Criterios de inclusión

La validez de los estudios incluidos en esta revisión puede ser referido a los criterios de la Tabla 1.

Métodos

Siempre que fue posible, cada artículo fue estratificado por hiperprolactinemia idiopática, microprolactinomas y macroprolactinomas, BRC, y CAB, respectivamente.

Si un subgrupo de una cohorte se retiró del tratamiento con DAs, los datos fueron excluidos solo para este subgrupo.

Estas son dos unidades principales cuando se miden los niveles de prolactina: (mIU / l y ng / ml). Todos los niveles de PRL en este metaanálisis se reportaron en nanogramos por mililitro. Es imposible adquirir los factores de conversión de todas los ensayos El factor de conversión entre ellos es 21.2 (como se muestra en <http://prolactinemia.com/info/levels-units/>).

La regresión del tumor durante el tratamiento con DAs fue determinada por RM y tomografía computarizada (TC).

Dos revisores independientes (M.Y.X. y X.H.L.) fueron responsables de la selección de estudios y extracción de datos. Cualquier desacuerdo ocurrido se resolvió mediante la discusión y negociación grupal.

Tabla 1 - Criterios de inclusión

- Tipo de pacientes: todos los pacientes tuvieron hiperprolactinemia.
- Los agonistas de la dopamina se limitan a BRC y CAB.
- La causa de la hiperprolactinemia se limita a hiperprolactinemia idiopática, microprolactinomas y macroprolactinomas
- El tiempo de tratamiento fue de al menos 2 años.
- El período de seguimiento del paciente fue de al menos 6 meses.

Datos de estudio

- Las tasa de recidiva de hiperprolactinemia en pacientes después de la retirada de los DAs debieron estar informadas o ser factibles de calcular
- Variables como tipo de agonista de la dopamina, y duración del tratamiento debieron estar informadas
- Datos extra como la edad, género, PRL media antes del tratamiento o antes de la suspensión de la droga, regresión del tumor durante el tratamiento
- La RM o TC, también son valiosas, y mejor las más detalladas.
- No hubo haber duplicación de cohorte. En estudios donde estaba presente la duplicación parcial, fue elegida la mayor cohorte.

Resultados

Resultados de la búsqueda

De la primera búsqueda en las bases de datos PubMed, Cochrane y EMBASE hasta mayo de 2016 se recuperaron un total de 795 artículos usando siguientes términos libres: “agonistas de dopamina, suspensión”, “Bromocriptina, suspensión”, “Cabergolina, suspensión” e “Hiperprolactinemia, suspensión”.

Entre ellos, 519 artículos fueron excluidos debido a las insuficientes correlaciones con el tema. Y se excluyeron 198 artículos adicionales basándonos en su duplicación. Además, otros 49 artículos también se excluyeron de un análisis adicional debido a la falta de datos experimentales específicos, resultados experimentales preliminares, o información del paciente. Además, se excluyeron dos artículos porque se centraron en la suspensión por segunda vez de las drogas. [15, 16]. Tres estudios más fueron eliminados por usar diferentes fármacos: quinagolida, dihidroergocriptina y Lisurida [17–19]. Un artículo fue añadido después de la verificación de la ref. [20]. Un artículo mezclando a pacientes con silla turca vacía fue también eliminado [21]. Finalmente, 24 trabajos potencialmente relevantes. [11, 12, 20, 22–42] se recuperaron para una evaluación completa.

Características del estudio

El lapso de tiempo osciló 37 años desde 1979 hasta 2016, y el número de pacientes involucrados en cada estudio varió de 2 a 221. El número total de pacientes en este metaanálisis fue de 1106. Los datos estratificados estuvieron disponibles para un total de 727 pacientes con microprolactinoma y 306 .pacientes con macroprolactinoma. Mientras que un artículo [32] involucró a un total de 32 pacientes, los pacientes no pudieron ser separados en relación a diferentes etiologías. La proporción de pacientes con normoprolactinemia persistente tras la suspensión de los Das fue de 0 al 85% en diferentes estudios.

Análisis de riesgo de sesgo.

Existe un sesgo de publicación, debido a la prueba de Egger que muestra $p = 0,006 < 0,05$. El método de recorte fue entonces utilizado para evaluar el impacto del sesgo de publicación en los resultados. Nuestros hallazgos indicaron que éste tenía un pequeño efecto, lo que demuestra la validez del resultado. Los análisis de sensibilidad muestran que ninguno de los estudios incluidos tuvo un gran impacto en los resultados.

Metaanálisis

El objetivo principal de este meta-análisis fue explorar el tasa global de éxito de la suspensión de DAs. Sorprendentemente, la tasa global de éxito después de la suspensión de DAs alcanzó 36.6% (95% CI 29.4–44.2%) (Fig. 5). El objetivo secundario era Investigar los factores favorables relacionados con el alto éxito, la tasa de supresión de DAs, incluida la concentración sérica de PRL, la duración del tratamiento, la causa de hiperprolactinemia, tipo y dosis de DAs, regresión del tamaño del tumor y período de seguimiento

Concentraciones séricas de PRL

Se analizaron las diferencias en las concentraciones séricas de PRL entre pacientes con $PRL \leq 200 \mu\text{g/l}$ y aquellos con $PRL > 200 \mu\text{g/l}$ antes del tratamiento (36.5%; IC 95% 27.8–45.7 vs. 28.8%;

IC del 95%: 16,4 a 43%) y entre pacientes con PRL ≤ 10 $\mu\text{g/l}$ y aquellos con PRL > 10 $\mu\text{g/l}$ antes de retirar el fármaco (36.6%; IC del 95%: 17.8 a 57.7 vs. 40.7%; IC del 95% 27.9–54.2%).

Dosificación de los DAs

En este trabajo se definió una baja dosis de mantenimiento de CAB como 0,5 mg / semana de CAB antes de suspenderla [11-13]. En pacientes con una dosis baja de mantenimiento de CAB antes de suspenderla, la proporción de pacientes con normoprolactinemia fue mayor (51.5%; IC del 95%: 40-62.8%), comparado con con pacientes sin dosis bajas de CAB para terapia de mantenimiento (21.5%; 95% CI 12.2–32.5%, $p = 0.007$). Sin embargo, la tasa de éxito de la suspensión de las drogas no se correlacionó con la dosis de tratamiento de BRC. Si era menos de 7,5 mg o más de 7.5 mg, los resultados permanecieron similares (17.5%; IC del 95%: 10.7 a 25.6 vs. 23.1%; IC del 95%: 9–41,3%).

Reducción del tamaño del tumor

La regresión del tumor en la TAC o la RM durante el tratamiento es otra indicador importante. Hubo pacientes con reducción tumoral (40.5%; IC 95% 31.4–49.9%) y pacientes sin ella (22,1%; IC del 95%: 10,7 a 36,2%). Una reducción dramática en el tamaño del tumor antes de la suspensión fue generalmente asociado con el éxito del tratamiento ($p = 0.032$). Mayor clasificación y cálculo de los casos con reducción del volumen tumoral, mostró en más del 50% de ellos un 49,4% de la tasa de remisión.

Tipos de DAs y duración del tratamiento

El resultado terapéutico global fue mejor en pacientes que utilizaron CAB como único tratamiento (41.2%; IC del 95%: 32.3 a 50.4%) que en pacientes tratados solo con BRC (22,4%; IC del 95% 14.8–31%). Se encontró que la tasa de éxito de la suspensión de la droga fue menor en los pacientes que usaron DAs por menos de 24 meses que en pacientes tratados durante más de 24 meses. (20,8%; IC del 95%: 12,9–30 frente a 41,3%; IC del 95%: 32,1–50,8%; $p = 0,037$). Con base en este resultado, fueron divididos en cuatro subgrupos:

- Pacientes tratados con BRC menos de 24 meses (17,2%; IC del 95%: 8,9–27,5%)
- Pacientes tratados con CAB inferior a 24 meses (24,8%; IC del 95%: 13–38,8%);
- Pacientes tratados con BRC más de 24 meses (27,3%; IC del 95% 15.6–40.9%)
- Pacientes tratados con CAB más de 24 meses (48,7%; IC del 95%: 38,9–58,5%).

Claramente, los pacientes tratados con CAB durante más de 2 años tienen los mejores resultados.

Tipos de DAs y causas de hiperprolactinemia

Nuestros resultados no mostraron diferencia significativa en las causas de hiperprolactinemia: hiperprolactinemia idiopática (48,7%; IC del 95%, 6,6–92,1%); microprolactinomas (37,3%; IC del 95%, 28 a 47%) y macroprolactinomas (25%; IC del 95%, 15.3–36.3%) ($p = 0.067$).

Estas tres causas de hiperprolactinemia. fueron emparejadas con dos DAs en seis subgrupos:

- Idiopático con BRC (23,2%; IC del 95%: 6,1 a 47,1%);
- Idiopático con CAB (73.2%; 95% CI 55.6-87.7%);
- Microprolactinomas con BRC (25,9%; IC del 95%: 12,1–42,6%);
- Microprolactinomas con BAC (40.8%; IC del 95% 28.4–53.9%);

- Macroprolactinomas con BRC (15.1%; 95% IC 9,1–22,3%);
- Macroprolactinomas con CAB (33.5%; IC del 95%: 17,6–51,7%).

Estos resultados indican que la hiperprolactinemia idiopática, microprolactinoma o macroprolactinoma no tuvieron un impacto significativo en la tasa de éxito; pero nuevamente, el hecho de que se lograron mejores resultados con CAB fue confirmado.

Periodos de seguimiento

Los períodos de seguimiento se clasificaron en tres grupos:

- Período de seguimiento ≤ 12 meses (30,8%; IC del 95%: 22,4–39,8%);
- Período de seguimiento de 12 meses o $<$ a un período de seguimiento ≤ 24 meses (41,4%; IC del 95%: 20,9 a 63,6%);
- Período de seguimiento > 24 meses (41,3%; IC del 95%: 28,9 a 54,3%).

La tasa de éxito de la hiperprolactinemia persistente después de la suspensión de DAs no estuvo relacionado con el período de seguimiento ($p = 0,906$).

Año de publicación

Analizamos las diferencias en el año de publicación de los artículos:

Los publicados después de 2000 obtuvieron mejor tasa de éxito que los publicados antes de 2000 (43,1%; IC del 95%: 34,7–51,9% vs. 20,3%; IC del 95% 13–28,7%).

Discusión

Este metanálisis mostró que un nivel normal de PRL podría ser mantenido con éxito después de suspender los DAs en bastante proporción de pacientes. En comparación con la tasa de éxito en metaanálisis de Dekkers et al. [10], el resultado de nuestro análisis mostró que la tasa de éxito de la suspensión de DA ha sido mucho mayor. Según el análisis realizado por Dekkers. et al. la probabilidad de éxito del tratamiento fue mayor cuando se usó CAB durante al menos 2 años. Nuestro análisis encontró la misma conclusión.

La terapia de mantenimiento de dosis bajas con CAB y una reducción significativa en el tamaño del tumor fueron dos factores independientes que afectaron la tasa de éxito de la abstinencia de DAs. También encontramos que la tasa de mantenimiento de la normoprolactinemia en pacientes que usaron CAB como único tratamiento fue incrementada en comparación con lo reportado por Hu et al. en 2015 [43] en su estudio donde la tasa global de éxito de la normoprolactinemia y su permanencia después de la suspensión de CAB fue del 35%.

La gran mejora en la tasa de éxito de la suspensión estuvo en relación con el aumento del número de pacientes incluidos, el uso común de CAB, la mayor duración de tratamiento con DAs, y la selección de pacientes según diversos criterios.

La duración del tratamiento con DAs es crítica para mantener un nivel normal de PRL, y el tratamiento durante más de 2 años es muy recomendable [1].

La pauta [1] formulada por la American Endocrine Society en 2011 también recomendó que los pacientes deben ser tratados por los DAs durante al menos 2 años con niveles de PRL séricos normalizados y sin residuos tumorales en la resonancia magnética.

Sin embargo, la duración del tratamiento no fue considerado como un factor contributivo favorable para el éxito de la suspensión de DAs en el metaanálisis reportado por Hu et al. [43].

En contraste, nuestro meta-análisis mostró que la longitud de tratamiento es todavía un factor que afecta la suspensión exitosa de los DAs.

Hay pocos estudios que consideren significativo que la reducción en el tamaño del tumor se asocie a la suspensión exitosa. En el metaanálisis de Hu et al. [43], dividieron los casos. en dos grupos:

- reducción del tumor (39%)
- sin reducción del tumor (29%).

Del mismo modo, Colao et al. [13] observaron que si el tumor seguía siendo visible, la tasa de recurrencia era casi el doble que en pacientes sin tumor visible [44], y la tasa de recurrencia después de la suspensión de DAs aumentó a 40% para microprolactinomas y 58% para macroprolactinomas. Pero si no hay tumor visible, la tasa de recurrencia después de la retirada de la DAs disminuyó al 24% para los microprolactinomas y 26% para macroprolactinomas.

Basados en estos resultados, además, clasificamos y calculamos casos con reducción del volumen del tumor en más del 50% y encontramos que casi la mitad de los pacientes podrían dejar de usar DAs sin reaparición. Estos hallazgos indican que la reducción significativa en tamaño tumoral puede ser un factor contributivo.

De acuerdo con los resultados obtenidos del presente metaanálisis, más de la mitad de los pacientes con CAB a dosis baja de mantenimiento podría dejar de usar los DA de forma segura. De acuerdo con la Pautas de la American Endocrine Society [1], DAs deben ser disminuidos gradualmente antes de la retirada completa. En línea con otros informes, Buyukbayrak et al. [28], Colao et al. [13], y Hu et al. [43] destacó la importancia de cambiar a un tratamiento de mantenimiento después de restaurar la PRL a niveles normales. La tasa de remisión reportada en la investigación de Colao et al. fue sorprendentemente alta en pacientes con microprolactinemia o macroprolactinemia (66,1% y 46.8%) después de que la dosis de CAB se redujo a 0.5 mg / semana. Como resultado, se sugiere una reducción gradual de la dosis del fármaco. Sin embargo, los criterios para cambiar a tratamiento de mantenimiento, la duración del tratamiento de mantenimiento, y ajuste preciso de la dosis debe ser discutido más a fondo y estudiado [28].

Limitaciones y fortalezas de este estudio.

La principal limitación del presente estudio es la alta heterogeneidad de los pacientes involucrados. Los datos derivados de los artículos incluidos en su mayoría son de valor medio. En cada documento, la extensión de la reducción del tumor antes de la suspensión de la droga no fue del todo precisa, carente de valores. Estas variables recibieron juicios cualitativos: "con reducción tumoral" y "sin reducción tumoral", según los artículos originales. En algunos artículos, con una gran número de casos, hubo algunas pacientes con embarazo, o sometidas a cirugía o radioterapia, y estas variables no se puede separar fácilmente y podría afectar los resultados estadísticos. Estas cuestiones resaltan las limitaciones inherentes en cualquier metaanálisis basado en datos observacionales y la necesidad de estudios prospectivos más grandes en el futuro.

Conclusiones

Aunque los resultados de cada paciente individual no pueden ser fácilmente predecibles, hay algunos puntos que pueden ayudar a los clínicos a hacer una selección sensata de pacientes en su clínica de rutina práctica:

- (1) el paciente ha usado CAB durante al menos 2 años;
- (2) se ha usado una dosis de CAB de bajo mantenimiento por al menos 1 año; y

(3) restauración de un nivel sérico normal de PRL logrando una reducción significativa en el tamaño del tumor antes de retirar las drogas.

El grado de invasión tumoral puede estar asociado con la recurrencia. En pacientes, cuyos niveles de PRL permanecieron normales durante al menos 2 años y el volumen del tumor se redujo en más de un 50% o incluso sin residuo tumoral, la dosis de DAs se puede reducir paso a paso, sabiendo que la dosis bajas del medicamento pueden mantener la estabilidad del nivel de PRL y tamaño tumoral.

Ambas pautas [1, 9] acuerdan que se prefiere CAB a BRC y una duración de tratamiento de más de 24 meses favorece la suspensión. Sin embargo, nuestro meta-análisis mostró que la tasa de éxito de la suspensión de DAs ha tenido un gran aumento en los últimos años.

Comparado con las anteriores pautas mencionadas [1, 9] este artículo también aborda tres otros puntos a considerar en la práctica clínica: una dosis baja de mantenimiento de CAB antes de la suspensión, una significativa reducción en el tamaño del tumor y el uso de CAB en pacientes con hiperprolactinemia idiopática, que puede tener sentido aumentando la tasa de éxito.

Agradecimientos

Agradecemos a la Sra. Erin M. Botticelli de Massachusetts Hospital general por su cuidadosa lectura y edición de la manuscrito.

Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por la Educación Municipal de Shanghai.

Comisión-Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (Grant No. 20161407), y la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (Grant No. 81471392, 81271523).

Cumplimiento de las normas éticas.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen competencia.intereses.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

References

1. S. Melmed, F.F. Casanueva, A.R. Hoffman, D.L. Kleinberg, V.M. Montori, J.A. Schlechte, J.A. Wass, Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96(2), 273–288 (2011). <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
2. A. Colao, A. Di Sarno, E. Guerra, M. De Leo, A. Mentone, G. Lombardi, Drug insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2(4), 200–210 (2006). <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0160>
3. Z.B. Wu, C.J. Yu, Z.P. Su, Q.C. Zhuge, J.S. Wu, W.M. Zheng, Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus: results of a long-term follow up. *J. Neurosurg.* 104(1), 54–61 (2006). <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.54>
4. A. Colao, A. di Sarno, R. Pivonello, C. di Somma, G. Lombardi, Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin. Investig. Drugs* 11(6), 787–800 (2002). <https://doi.org/10.1517/13543784.11.6.787>
5. M.P. Gillam, M.E. Molitch, G. Lombardi, A. Colao, Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* 27(5), 485–534 (2006). <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
6. J.J. Orrego, W.F. Chandler, A.L. Barkan, Rapid re-expansion of a macroprolactinoma after early discontinuation of bromocriptine. *Pituitary* 3(3), 189–192 (2000)
7. M.E. Molitch, Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 28(1), 143–169 (1999)

8. M.O. Thorner, R.L. Perryman, A.D. Rogol, B.P. Conway, R.M. Macleod, I.S. Login, J.L. Morris, Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstatement of bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53(3), 480–483 (1981). <https://doi.org/10.1210/jcem-53-3-480>
9. F.F. Casanueva, M.E. Molitch, J.A. Schlechte, R. Abs, V. Bonert, M.D. Bronstein, T. Brue, P. Cappabianca, A. Colao, R. Fahlbusch, H. Fideleff, M. Hadani, P. Kelly, D. Kleinberg, E. Laws, J. Marek, M. Scanlon, L.G. Sobrinho, J.A. Wass, A. Giustina, Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol.* 65(2), 265–273 (2006). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
10. O.M. Dekkers, J. Lagro, P. Burman, J.O. Jorgensen, J.A. Romijn, A.M. Pereira, Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(1), 43–51 (2010). <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238>
11. P. Anagnostis, F. Adamidou, S.A. Polyzos, Z. Efstathiadou, E. Karathanassi, M. Kita, Long term follow-up of patients with prolactinomas and outcome of dopamine agonist withdrawal: a single center experience. *Pituitary* 15(1), 25–29 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0303-6>
12. J. Kharlip, R. Salvatori, G. Yenokyan, G.S. Wand, Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(7), 2428–2436 (2009). <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2103>
13. A. Colao, A. Di Sarno, P. Cappabianca, C. Di Somma, R. Pivonello, G. Lombardi, Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N. Engl. J. Med.* 349(21), 2023–2033 (2003). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657>
14. J.P. Higgins, S.G. Thompson, J.J. Deeks, D.G. Altman, Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414), 557–560 (2003). <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
15. R. Kwacharoen, R.S. Auriemma, G. Yenokyan, G.S. Wand, A. Colao, R. Salvatori, Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary* 17(5), 451–456 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0525-x>
16. L. Vilar, J.L. Albuquerque, P.S. Gadelha, F. Rangel Filho, A.M. Siqueira, M.M. da Fonseca, K.F. Viana, B.S. Gomes, R. Lyra, Second attempt of cabergoline withdrawal in patients with prolactinomas after a failed first attempt: is it worthwhile? *Front. Endocrinol.* 6, 11 (2015). <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00011>
17. G. Faglia, A. Conti, M. Muratori, E. Togni, P. Travaglini, A. Zanotti, F. Mailland, Dihydroergocriptine in management of microprolactinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65(4), 779–784 (1987). <https://doi.org/10.1210/jcem-65-4-779>
18. A. Liuzzi, D. Dallabonzana, G. Oppizzi, G.G. Verde, R. Cozzi, P. Chiodini, G. Luccarelli, Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N. Engl. J. Med.* 313(11), 656–659 (1985). <https://doi.org/10.1056/nejm198509123131103>
19. A. Di Sarno, M.L. Landi, P. Marzullo, C. Di Somma, R. Pivonello, G. Cerbone, G. Lombardi, A. Colao, The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin. Endocrinol.* 53(1), 53–60 (2000)
20. W. Winkelmann, B. Allolio, U. Deuss, D. Heesen, D. Kaulen, in *Persisting Normoprolactinemia After Withdrawal of Bromocriptine Long-term Therapy in Patients with Prolactinomas*, (ed.), by R.M. Macleod, M.O. Thorner, U. Scapagnini. *Basic and Clinical Correlates* (Liviana Press, Padova, 1985), pp. 817–822
21. M. Giusti, E. Porcella, A. Carraro, M. Cuttica, S. Valenti, G. Giordano, A cross-over study with the two novel dopaminergic drugs cabergoline and quinagolide in hyperprolactinemic patients. *J. Endocrinol. Investig.* 17(1), 51–57 (1994). <https://doi.org/10.1007/bf03344963>
22. V.Q. Passos, J.J. Souza, N.R. Musolino, M.D. Bronstein, Longterm follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87(8), 3578–3582 (2002). <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8722>

23. A. Zarate, E.S. Canales, C. Cano, C.J. Pilonieta, Follow-up of patients with prolactinomas after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol.* 104(2), 139–142 (1983)
24. S. Cannavo, L. Curto, S. Squadrito, B. Almoto, A. Vieni, F. Trimarchi, Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J. Endocrinol. Investig.* 22(5), 354–359 (1999). <https://doi.org/10.1007/bf03343573>
25. M. Muratori, M. Arosio, G. Gambino, C. Romano, O. Biella, G. Faglia, Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J. Endocrinol. Investig.* 20(9), 537–546 (1997). <https://doi.org/10.1007/bf03348016>
26. M.S. Huda, N.B. Athauda, M.M. Teh, P.V. Carroll, J.K. Powrie, Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. *Clin. Endocrinol.* 72(4), 507–511 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03657.x>
27. T.M. Barber, J. Kenkre, C. Garnett, R.V. Scott, J.V. Byrne, J.A. Wass, Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. *Clin. Endocrinol.* 75(6), 819–824 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04136.x>
28. E.E. Buyukbayrak, A.Y. Karageyim Karsidag, B. Kars, O. Balciik, M. Pirimoglu, O. Unal, C. Turan, Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in microadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 282(5), 561–566 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1562-6>
29. P. Moriondo, P. Travaglini, M. Nissim, A. Conti, G. Faglia, Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60(4), 764–772 (1985). <https://doi.org/10.1210/jcem-60-4-764>
30. M. Biswas, J. Smith, D. Jadon, P. McEwan, D.A. Rees, L.M. Evans, M.F. Scanlon, J.S. Davies, Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin. Endocrinol.* 63(1), 26–31 (2005). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02293.x>
31. J.W. van't Verlaat, R.J. Crougths, Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin. Endocrinol.* 34(3), 175–178 (1991)
32. C. Ferrari, A. Paracchi, A.M. Mattei, S. de Vincentiis, A. D'Alberton, P. Crosignani, Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol.* 126(6), 489–494 (1992)
33. K.Y. Ho, G.A. Smythe, P.J. Compton, L. Lazarus, Long-term bromocriptine therapy may restore the inhibitory control of prolactin release in some patients with pathological hyperprolactinemia. *Aust. N. Z. J. Med.* 15(2), 213–219 (1985)
34. A.M. Mattei, C. Ferrari, G. Ragni, R. Benco, M.C. Picciotti, P. Rampini, R. Caldara, P.G. Crosignani, Serum prolactin and ovarian function after discontinuation of drug treatment for hyperprolactinaemia: a study with bromocriptine and metergoline. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 91(3), 244–250 (1984)
35. M. Martin de Santa-Olalla y Llanes, V.M. Andia Melero, A. Jara Albarran, [Long-term evolution and outcomes of microprolactinoma with medical treatment]. *Endocrinol. Nutr.* 60(9), 489–494 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.03.007>
36. S.C. Dogansen, O.S. Selcukbiricik, S. Tanrikulu, S. Yarman, Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? *Pituitary* 19(3), 303–310 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0708-3>
37. E. Sala, P. Bellaviti Buttoni, E. Malchiodi, E. Verrua, G. Carosi, E. Profka, G. Rodari, M. Filopanti, E. Ferrante, A. Spada, G. Mantovani, Recurrence of hyperprolactinemia following dopamine agonist withdrawal and possible predictive factors of recurrence in prolactinomas. *J. Endocr. Investig.* (2016). <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0483-z>
38. A. Colao, A. Di Sarno, E. Guerra, R. Pivonello, P. Cappabianca, F. Caranci, A. Elefante, L.M. Cavallo, F. Briganti, S. Cirillo, G. Lombardi, Predictors of remission of hyperprolactinaemia after longterm

withdrawal of cabergoline therapy. *Clin. Endocrinol.* 67(3), 426–433 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02905>

39. M. Coculescu, N. Simionescu, M. Oprea, D. Alessandrescu, Bromocriptine treatment of pituitary adenomas. Evaluation of withdrawal effect. *Endocrinologie* 21(3), 157–168 (1983)
40. T. Eversmann, R. Fahlbusch, H.K. Rjosk, K. von Werder, Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta. Endocrinol.* 92(3), 413–427 (1979)
41. W.S. Maxson, M. Dudzinski, S.H. Handwerker, C.B. Hammond, Hyperprolactinemic response after bromocriptine withdrawal in women with prolactin-secreting pituitary tumors. *Fertil. Steril.* 41(2), 218–223 (1984)
42. L.G. Sobrinho, M.C. Nunes, C. Calhaz-Jorge, J.C. Mauricio, M.A. Santos, Effect of treatment with bromocriptine on the size and activity of prolactin producing pituitary tumours. *Acta. Endocrinol.* 96(1), 24–29 (1981)
43. J. Hu, X. Zheng, W. Zhang, H. Yang, Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 18(5), 745–751 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0617-2>
44. M.E. Molitch, Pituitary gland: can prolactinomas be cured medically? *Nat. Rev. Endocrinol.* 6(4), 186–188 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.278>