

Anastrozol – off-label použití u mužů

Miroslav Turjap¹, Roman Král², Jan Juřica^{3,4}

¹Lékárna FN Ostrava

²Urologická klinika, FN Ostrava

³Masarykova univerzita, Farmakologický ústav, Lékařská fakulta a Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Brno

⁴Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Anastrozol je vysoce selektivní nesteroidní inhibitor aromatáz. Léčivo je schváleno pro léčbu karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory u postmenopauzálních žen. Inhibitory aromatáz jsou nicméně mnoho let používány off-label i u mužů. Tento článek přibližuje empirická neonkologická využití anastrozolu u mužů a stručně přibližuje některá aktuální klinická hodnocení zahrnující mužskou populaci.

Klíčová slova: anastrozol, inhibitory aromatáz, muži, off-label, klinická hodnocení.

Anastrozole – off-label use in men

Anastrozole is a highly selective nonsteroidal aromatase inhibitor. It is approved for the treatment of hormone receptor-positive breast cancer in postmenopausal women. Nonetheless, aromatase inhibitors have also been used off-label for many years in men. This article outlines empirical non-oncological anastrozole uses in men and briefly presents some current clinical trials involving the male population.

Key words: anastrozole, aromatase inhibitors, men, off-label use, clinical trials.

Úvod

Anastrozol byl pro medicínské použití poprvé registrován v roce 1995. Je schválen k léčbě karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory, a to jak v rámci adjuvantní léčby, tak v pokročilých stádiích onemocnění (1). Dle SÚKL v roce 2021 činila spotřeba léčiva (ATC L02BG03) v ČR 131 458 balení různých velikostí, což činilo 4 353 070 definovaných denních dávek (DDD) celkem a v přepočtu 1,12 DDD/1000 obyvatel/den (2). Z každodenní lékárenské praxe máme anastrozol spojený téměř výhradně s ženami, ale např. v léčbě mužské infertility jsou inhibitory aromatáz empiricky využívány dokonce desítky let! Ačkoli je použití anastrozolu u mužů vždy postupem off-label (mimo indikace

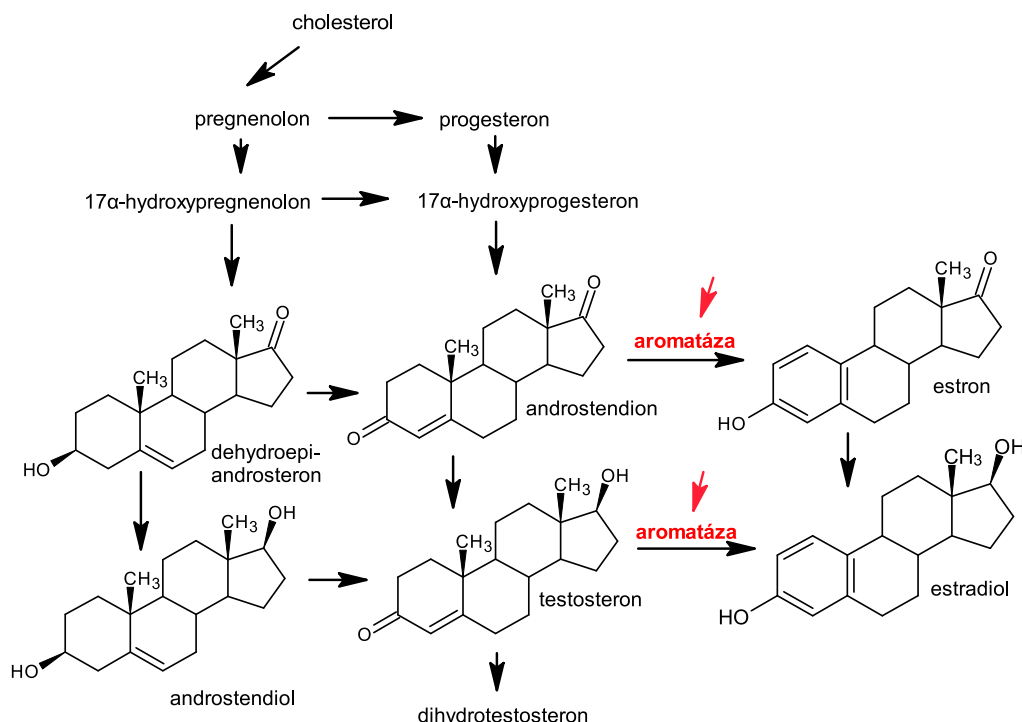
schválené regulačními autoritami a uvedené v SPC), mnohá využití jsou zmiňována v příslušných guidelines, včetně českých. Analogií ke schváleným indikacím je léčba karcinomu prsu u mužů, jak uvádí guidelines České onkologické společnosti, tzv. Modrá kniha (3).

Vlastnosti léčiva a fyziologické souvislosti

Anastrozol je perorální, vysoce selektivní a reverzibilní nesteroidní inhibitor aromatáz (IA). Aromatázový enzymatický komplex (označovaný též CYP19A1) hraje v organismu důležitou úlohu při biosyntéze a metabolismu androgenů a estrogenů. Působením IA dochází k inhibici konverze androstendionu na estron a testosteronu na estradiol (Obr. 1).

Snížení plazmatických hladin estradiolu vyvolává u nemocných s hormon-responzivními tumory snížení masy tumoru a oddálení progresu. Antiestrogenní efekt anastrozolu se projeví rychlým a významným poklesem hladin estradiolu a estronu. K 70% poklesu hladin estradiolu dochází již 24 h po první dávce a maxima poklesu (cca 85 %) je dosaženo po 2 týdnech podávání. Rozsah absorpce není ovlivněn potravou, nicméně nalačno je rychleji dosahováno maximálních koncentrací. Léčivo nepodléhá významné presystémové eliminaci. Vazba na plazmatické proteiny činí 40 % a eliminace probíhá z 85 % jaterní biotransformací. Převážně neaktivní metabolity jsou vylučovány především stolicí (4). Farmakokinetika anastrozolu u mužů by měla

Obr. 1. Místo účinku inhibitorů aromatáz (červené šipky) ve zjednodušeném schématu biosyntézy a metabolismu androgenů a estrogenů



být srovnatelná s tou u postmenopauzálních žen (5). Vzhledem k opačnému vlivu anastrozolu na dominantní pohlavní hormony ženy a muže (estradiol a testosteron) lze předpokládat mezipohlavní rozdíly v účincích, využití a některých NÚ. Anastrozol má mnohaletou historii empirického využití u mužů; současně je tato oblast stále předmětem studií. Poměrně rozšířená domněnka o oddělených úlohách testosteronu a estradiolu na různé funkce v organismu zcela neplatí, stejně jako tradiční představa, že estradiol je důležitý pouze pro fyziologii ženy (6). Příkladem může být často citovaná studie Finkelsteina a kol. se zdravými mužskými dobrovolníky, kde bylo díky designu studie možno odlišit vliv jednotlivých hormonů na různé tělesné funkce. Nedostatek testosteronu byl odpovědný především za snížení svalové síly, svalového objemu a tzv. „lean mass“ (tělesné hmotnosti bez tuku), deficit estradiolu potom za nárůst tukové tkáně a deficit obou hormonů přispíval ke zhoršení sexuálních funkcí (7). Kromě sexuálního a reprodukčního zdraví mají estrogeny v mužském organismu vliv také na energetický metabolismus a homeostázu, vývoj kostí a kostní metabolismus, a jejich nedostatek může souviset např. i s předčasnou aterosklerozou (8). Aromatáza je v mužském organismu

tvořena ve varlatech, kostech, tukové tkáni a dalších tkáních, přičemž většina estradiolu vzniká primárně aromatizací cirkulujícího testosteronu v tukové tkáni. Předpokládá se, že estrogen syntetizovaný v periferních tkáních působí pouze lokálně (9).

Indikace anastrozolu v andrologii

Podle aktuálních guidelines Evropské urologické společnosti jsou nesteroidní IA indikovány jako off-label léčiva v léčbě mužské infertility a sekundárního (hypogonadotropního) hypogonadismu (10). Aromatáza je přítomná u mužů nejvíce ve varlatech, mozku, kostech a tukové tkáni. Inhibitory aromatázy snižují produkci estrogenů inhibicí přeměny testosteronu na estradiol. To vede ke zvýšení hladiny testosteronu. Vyšší hladina testosteronu tlumí prostřednictvím negativní zpětné vazby aktivitu hypotalamo-hypofyzární osy, a tím potlačuje sekreci luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH) u mužů. Spermatogeneze je složitý, vysoce regulovaný proces zahrnující multifaktoriální hormonální regulaci. Pro správný vývoj zárodečných buněk varlete je důležitý nejen testosteron, ale i určitá nízká hladina estrogenů. Estrogeny spolu s FSH podporují spermatogenezi zlepšením

vyrábění spermatogonií v zárodečných buňkách varlete. Vysoké hladiny estrogenů působí negativně na spermatogenezi, jednak přímo na Sertoliho buňky varlete a dále snižují hladinu testosteronu snížením produkce LH zpětnou vazbou přes osu hypotalamus – hypofýza – gonáda (11). Pro klinickou praxi je důležité určení poměru hladiny testosteronu k estradiolu (T/E). Nízká hodnota poměru T/E bývá spojena se zhoršením koncentrace, motility a morfologie spermií. Za nízký je považován poměr T/E < 10 (testosteron v ng/dl a estradiol v pg/ml) nebo < 0,094 (přepočítáno na jednotky obvyklé v ČR – nmol/l pro testosteron a pmol/l pro estradiol). Nízký poměr T/E může být způsoben nízkými hladinami testosteronu, vysokými hladinami estrogenů nebo kombinací obou procesů. Tento poměr se mění také podle věku. U starších mužů postupně klesá hladina celkového testosteronu i jeho volné frakce (ta poněkud více). U mužů s nadváhou (BMI 25–29,9) nebo obezitou (BMI > 30) nadbytek tukové tkáně s přítomným enzymem aromatázou může vést ke zhoršení parametrů spermatologického vyšetření, a tím k subfilitě (12). Terapie anastrozolem je doporučena pro subfertilní muže s nadváhou nebo obezitou a nízkým poměrem T/E, eventuálně s technikou asistované reprodukce IVF (in vitro fertilizace)

nebo intrauterinní inseminace. Doporučená dávka anastrozolu pro off-label léčbu infertility je 1 mg denně. Nežádoucí účinky léčby nejsou časté a zahrnují snížení libida u méně než 5 % pacientů a u 7 % pacientů přechodné zhoršení jaterních testů. Délka léčby je individuální, v průměru 3–6 měsíců (13). Další off-label indikací anastrozolu je léčba sekundárního hypogonadismu, zvláště u mužů s obezitou nebo metabolickým syndromem. IA zde pomáhají zvýšit a udržet hladiny testosteronu. Snížená hladina testosteronu u mužů je spojena s nízkým libidem. Finkelstein a kol. ve studii se zdravými mužskými dobrovolníky došli k závěru, že pro správnou funkci libida je nutný určitý poměr hladin testosteronu a estrogenů (7). Estrogeny zde působí přímo na estrogenové receptory v úrovni hypotalamu. Ramasamy a kol. (14) popsal ve své studii zvýšení libida u hypogonadálních mužů na substituci testosteronem, kteří měli hladiny testosteronu > 300 ng/dl (> 10,4 nmol/l) a hladiny estradiolu > 50 pg/ml (> 183,5 pmol/l), oproti mužům s nižšími hladinami. To naznačuje, že při léčbě sekundárního hypogonadismu je nutné zachovávat poměr T/E a někdy mohou podávané IA způsobovat pokles libida (15). Při dlouhodobém použití IA je popsáno zvýšené riziko rozvoje osteoporózy a žilní flebotrombózy. V kooperaci lékař – pacient je nutné posoudit individuální riziko terapie anastrozolem u každého pacienta a přijmout preventivní nefarmakologická a případně i farmakologická opatření.

Klinická hodnocení a další využití anastrozolu

K25. 11. 2022 bylo na webu clinicaltrials.gov registrováno 83 aktivních klinických studií (20 ve fázi 3 a 4), kde figuruje anastrozol a studijní populací jsou muži. Neonkologickou problematikou se zabývá 23 aktivních studií (7 ve fázi 3 a 4). Níže jsou krátce shrnuta odůvodnění a hypotézy vedoucí ke klinickému zkoušení anastrozolu v neonkologických indikacích. Klinická hodnocení nezřídka „kopírují“ empirická použití léčiva.

Anastrozol u plicní arteriální hypertenze

Plicní hypertenze je definována jako abnormální vzestup krevního tlaku v plicnici, přičemž plicní arteriální hypertenze (PAH) je

její podskupinou (16). U tzv. idiopatické a hereditární PAH existují mezipohlavní rozdíly v prevalenci, prognóze i odpovědi na léčbu. Prevalence onemocnění je vyšší u žen, ty však současně mají lepší prognózu a odpověď na léčbu než muži (17). Animální modely onemocnění popisují ambivalentní (protektivní i škodlivé) účinky estrogenů u PAH. Experimentální i klinická data naznačují divergentní působení estrogenů na plicní vaskulaturu a tkáň pravé srdeční komory (18). Hovoří se o tzv. estrogenovém paradoxu, který doposud není zcela objasněn a je předmětem zájmu množství vědců. Již byly zveřejněny výsledky pilotní studie (19) a očekává se publikace výsledků následné, recentně již dokončené studie fáze 2, která zkoumala vliv podávání anastrozolu na PAH na větším vzorku pacientů (20).

Anastrozol u obézních hypogonadálních mužů

Obézní pacienti se sekundárním hypogonadismem mají minimální prospěch z terapie samotným testosteronem. Pravděpodobně je to kvůli jeho zvýšené konverzi na estradiol působením aromatázy hojně exprimované v tukové tkáni. Vyšší hladiny estradiolu u obézních mužů zpětnovazebně tlumí funkci hypotalamu a hypofýzy, a tím sekreci gonadoliberinu (GnRH), LH a FSH. V důsledku toho dochází k inhibici tvorby testosteronu varlaty. Podávání exogenního testosteronu by mohlo dále zvýšit produkci estradiolu a podporovat zpětnovazebnou inhibici osy hypotalamus – hypofýza – gonáda navozenou obezitou. Ačkoli bylo prokázáno, že úbytek hmotnosti v důsledku úpravy životního stylu snižuje hladiny estradiolu a zvyšuje hladiny testosteronu, účinek je přinejlepším mírný a opětovné přibírání na váze má za následek recidivu hypogonadismu. Použití IA v kombinaci se snížením hmotnosti by tedy mohlo být účinnou alternativní strategií vzhledem k jejich působení na patofyziologii onemocnění. Výsledky pilotní studie na toto téma byly recentně publikovány (21). Aktuálně běží rozsáhlejší studie fáze 4 (22). Pacienti v aktivní větvi užívají anastrozol spolu s režimovými opatřeními (dietní program + fyzický trénink pod dohledem supervizora), srovnávací větev potom placebo a režimová opatření, po dobu 12 měsíců. Primárními zkoumanými parametry

jsou změny hladin testosteronu, svalové síly, změny v tzv. „lean mass“ a změny kostní denzity měřené v kosti kyčelní. Sledováno je dalších 16 sekundárních parametrů (hormony osy hypotalamus – hypofýza – testes, symptomy hypogonadismu, kardiometabolické ukazatele a ukazatele kostního metabolismu).

Anastrozol u starších mužů s nízkou hladinou testosteronu

Anastrozol snižuje hladiny estrogenů a současně zvyšuje hladiny testosteronu. Může tedy alespoň zčásti potlačit negativní účinky snížených hladin cirkulujícího testosteronu, které se přirozeně vyskytují u mužské populace v průběhu stárnutí. Cílem již dokončené prvotní, tzv. „proof-of-concept“ studie (NCT00104572) bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost anastrozolu (ve srovnání s testosteronovým gelem) v populaci mužů starších 65 let s nízkou hladinou testosteronu. Sledovanými parametry bylo zvýšení kostní denzity, změny tělesné kompozice, posouzení síly, rychlosti chůze, hormonální profil (osa hypotalamus – hypofýza – testes), dále vliv na objem prostaty, hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), močové funkce a konečně efekt na lipidový a glukózový metabolismus. Výsledky studie již byly publikovány a poskytují dle autorů podklad a odůvodnění pro ověření a rozšíření poznatků ve větším měřítku. Teprve potom bude možné uvažovat o anastrozolu ve výše uvedené indikaci jako léčebné modalitě (23–25). Anastrozol při dlouhodobějším užívání snižuje kostní denzitu a zvyšuje riziko fraktur. Dosavadní evidence z užívání u mužů toto riziko přesvědčivě nepotvrzuje (6). Jak je patrné, léčivo je zkoušeno u starších mužů i pro opačný efekt.

Hypogonadální symptomy a erektilní dysfunkce

Anastrozol a klomifen (selektivní modulator estrogenních receptorů) zvyšují produkci testosteronu prostřednictvím stimulace osy hypotalamus – hypofýza – gonáda. Zatímco obě zmíněná léčiva snižují negativní zpětnou vazbu estrogenů na funkci hypofýzy, klomifen v důsledku produkce estradiolu zvyšuje, zatímco anastrozol jeho hladinu snižuje (26). Těmito léčebnými modalitami tedy lze dosáhnout zvýšení hladin testosteronu s rozdílným

výsledným poměrem T/E. V již dokončené studii fáze 2 byl všem subjektům podáván anastrozol, klomifen a placebo, vždy po dobu 8 týdnů, sekvenčně, vždy v jiné posloupnosti (celkem tedy 6 studijních ramen). Výsledky doposud nebyly publikovány. Zkoumanými parametry byly změny v profilu hormonů osy hypotalamus – hypofýza – gonáda a změny ve skóre validovaných škál IIEF (International Index of Erectile Function), ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) a EHS (Erectile Hardness Score) (27).

Zpomalení uzavírání epifýz u dospívajících hochů nízkého vzrůstu

V současné době neexistuje v pediatrii žádné registrované léčivo, které by zpomalilo zrání kostí a prodloužilo tak dobu, po kterou mohou děti růst. Estrogeny jsou hlavní hormo-

ny zapojené do zrání kostí a uzavírání epifýz. Anastrozol a letrozol se zdají být u hochů dobře snášeny a používají se v rámci klinických studií i empiricky ke zpomalení kostního zrání u hochů s nízkým vzrůstem, s deficitem růstového hormonu na substituci i bez něj. Ze studií i použití v reálných podmínkách vyplývá, že IA vykazují příznivý efekt i po dvou letech užívání a sledování. Zda tento benefit přetrvává dlouhodobě (dosažení normální výšky v dospělosti) ale není zatím známo (28–30). U dívek v této indikaci anastrozol využít nelze.

Familiární testotoxikóza

Familiární testotoxikóza je vzácná forma předčasné puberty nezávislé na gonadotropinu, která je způsobena aktivující genetikou změnou genu pro receptor LH. To vede ke zvýšeným hladinám pohlavních steroidů v kontextu nízkého LH. Dochází k předčasné

maturaci Leydigových buněk varlat a sekreci testosteronu. U testotoxikózy je anastrozol podáván v kombinaci s antiandrogeny, např. bicalutamidem (31). Přehled dalšího využití IA v pediatrii podává excelentní review Wit a kol. (9).

Doping

Mimo medicínské využití je rozšířeno užívání IA v rámci sportovního dopingu. Používány jsou k potlačení gynekomastie vyvolané anabolickými steroidy, i když v této indikaci nejsou příliš účinné. Další motivací je zvýšení hladin testosteronu (32). Inhibitory aromatázy jsou na Seznamu zakázaných látek a metod Světové antidopingové agentury WADA (33).

Tato publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1440/2021), kterou poskytlo MŠMT.

LITERATURA

1. SPC Arimidex [Internet]. Available from: www.sukl.cz/modules/medication/search.php. (přístup 25. 11. 2022)
2. AISLP (verze pro PC). build 2022. 4. INPHARMEX, spol. s r. o., Praha.
3. Česká onkologická společnost. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace (3/2022). Masarykův onkologický ústav, Brno 2022.
4. Anastrozole. In: Lexi-Drugs Multinational [Mobile app, build 7.5.4, subscription needed]. Hudson (OH): Lexicomp Inc.
5. Maura N, Bishop K, Merinbaum D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(8):2975-8.
6. Tan RB, Guay AT, Hellstrom WJ. Clinical use of aromatase inhibitors in adult males. Sexual Medicine Reviews. 2014;2(2):79-90.
7. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med. 2013;369(11):1011-22.
8. Rotstein A. Sex hormone synthesis, regulation, and function. McMaster Pathophysiology Review [Internet]. dostupné z www.pathophys.org/sexhormones/#Sex_hormone_effects. (přístup 25. 11. 2022).
9. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. Nature reviews Endocrinology. 2011;8(3):135-47.
10. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health - Limited Update 2022 [Internet]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>. (přístup 25. 11. 2022).
11. Schuster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. Asian J Androl. 2016;18(3):435-40.
12. Ring JD, Lwin AA, Kohler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. Asian J Androl. 2016;18(3):357-63.
13. Shah T, Nyirenda T, Shin D. Efficacy of anastrozole in the treatment of hypogonadal, subfertile men with body mass index ≥ 25 kg/m². Translational Andrology and Urology. 2021;10(3):1222-8.

14. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, et al. Elevated serum estradiol is associated with higher libido in men on testosterone supplementation therapy. Eur Urol. 2014;65(6):1224-5.
15. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. Fertility and sterility. 2012;98(6):1359-62.
16. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(1):1801913.
17. Rodríguez-Arias JJ, García-Alvarez A. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. Front Aging. 2021;2:727558.
18. Tofovic SP, Jackson EK. Estradiol Metabolism: Crossroads in Pulmonary Arterial Hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(1):116.
19. Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A, et al. Anastrozole in Pulmonary Arterial Hypertension. A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(3):360-8.
20. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03229499. Pulmonary Hypertension and Anastrozole Trial (PHANTOM) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03229499> (přístup 25. 11. 2022).
21. Colletuori G, Chen R, Turin CG, et al. Aromatase Inhibitors Plus Weight Loss Improves the Hormonal Profile of Obese Hypogonadal Men Without Causing Major Side Effects. Frontiers in endocrinology. 2020;11:277.
22. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03490513. Aromatase Inhibitors and Weight Loss in Severely Obese Men With Hypogonadism [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03490513> (přístup 25. 11. 2022).
23. Dias JP, Melvin D, Shadell M, et al. Effects of Transdermal Testosterone Gel or an Aromatase Inhibitor on Prostate Volume in Older Men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(4):1865-71.
24. Dias JP, Melvin D, Simonsick EM, et al. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone:

- ne: randomized-controlled trial. Andrology. 2016;4(1):33-40.
25. Dias JP, Shadell MD, Carlson OD, et al. Testosterone vs. aromatase inhibitor in older men with low testosterone: effects on cardiometabolic parameters. Andrology. 2017;5(1):3-0.
26. Helo S, Ellen J, Mechlin C, et al. A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men. The Journal of Sexual Medicine. 2015;12(8):1761-9.
27. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03933618. Anastrozole and Clomiphene to Evaluate Hypogonadal Symptoms and Erectile Function (CAP) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03933618> (přístup 25. 11. 2022).
28. Neely EK, Kumar RB, Payne SL, et al. Letrozole vs anastrozole for height augmentation in short pubertal males: first year data. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(11):4086-93.
29. Maura N, Ross JL, Gagliardi P, et al. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(12):4984-93.
30. Miller BS, Ross J, Ostrow V. Height outcomes in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature treated concomitantly with growth hormone and aromatase inhibitor therapy: data from the ANSWER program. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2020;19:2020.
31. Reiter EO, Maura N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23(10):999-1009.
32. Snyder PJ. Use of androgens and other hormones by athletes. In: Matsumoto A, Fricker P, editors. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 (přístup 25. 11. 2022; Subscription needed).
33. The World Anti-Doping Agency (WADA). World Anti-Doping Program - Prohibited List [Internet]. Dostupné z: <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list> (přístup 25. 11. 2022).