

Hepatotoxicita po cyproteron acetátu v léčbě karcinomu prostaty – kazuistika

Hepatotoxicity Induced by Cyproteron Acetate in the Prostate Carcinoma Treatment – a Case Report

Vodička M.¹, Šálek T.², Röderová E.³, Černý D.⁴

¹ Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

² Oddělení klinické biochemie, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

³ Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

⁴ Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Východiska: Cyproteron acetát je v léčbě karcinomu prostaty stejně jako ostatní antiandrogeny spojován s výskytem závažné hepatotoxicity, která je sice velmi vzácná, ale může vést k ohrožení života i smrti pacienta. Informace o mechanismu toxického působení cyproteron acetátu a rizikových faktorech jsou omezené a vychází z jednotlivých hlášení a publikovaných kazuistik. **Případ:** Popisujeme případ 75letého pacienta léčeného cyproteron acetátem (200 mg/den po dobu devíti měsíců) pro adenokarcinom prostaty, který byl hospitalizován v Krajské nemocnici T. Bati pro rozvoj žloutenky a nechutenství. Laboratorní hodnoty ALT 16,6 μ kat/l, AST 17,46 μ kat/l, ALP 3,22 μ kat/l, GGT 18,84 μ kat/l, bilirubinu 177 μ mol/l, konjugovaného bilirubinu 138 μ mol/l, albuminu 26 g/l, Quickůva času INR 1,23. Po vyloučení ostatních příčin bylo zlepšením stavu po vysazení cyproteron acetátu diagnostikováno akutní selhání jater polékové etiologie s dominancí hepatocelulárního poškození jaterního parenchymu. **Závěr:** Nevíme zatím přesně, kdy a u koho se závažná hepatotoxicita vyvine. Nutná je proto edukace a sledování klinických i biochemických známek jaterního selhání u všech léčených pacientů. K pochopení mechanismu jaterního poškození a identifikaci rizikových pacientů potřebujeme více informací.

Klíčová slova

kazuistika – hepatotoxicita – nežádoucí účinek léčiv – antiandrogen – cyproteron-acetát

Summary

Background: Cyproterone acetate is associated with hepatotoxicity during prostate cancer treatment. The information about its toxic mechanism and risk factors is limited, based on pharmacovigilance reports and published case reports only. **Case:** We describe a case of a patient treated with cyproterone acetate (200 mg/day for 9 months) for adenocarcinoma of the prostate. The 75-year-old patient was admitted for the development of jaundice and loss of appetite to the T. Bata Regional Hospital in Zlín, Czech Republic. Laboratory values ALT 994 U/l, AST 1,046 U/l, ALP 193 U/l, GGT 1,128 U/l, bilirubin 177 μ mol/l, conjugated bilirubin 138 μ mol/l, albumin 26 g/l, Quick time INR 1.23. The concomitant medication included atorvastatin 10 mg daily. Clinical and laboratory outcomes showed acute fulminant liver failure caused predominantly by hepatocellular damage. Hepatotoxicity induced by cyproteron acetate was diagnosed after exclusion of other causes, with a gradual improvement after discontinuation of the respective drug treatment. **Conclusion:** All patients treated with cyproteron acetate for prostate cancer are in risk for the development of liver failure and therefore should be monitored and well educated. More information is needed to sufficiently identify risk factors and explain mechanism of damage.

Key words

case reports – drug-induced liver injury – drug toxicity – androgen antagonists – cyproterone acetate

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Mgr. Martin Vodička

Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Havlíčkovo nábřeží 600

762 75 Zlín

e-mail: martin_vodicka@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 11. 12. 2012

Přijato/Accepted: 28. 12. 2012

Východiska

Cyproteron acetát může způsobovat různé typy jaterního poškození [1]. Náhlé závažné selhání jater je sice velmi vzácná komplikace léčby antiandrogeny v terapii karcinomu prostaty, avšak její důsledky mohou být fatální a je potřeba získat co nejvíce relevantních informací a zkušeností, které by mohly vést k vyhodnocení rizikových faktorů a možnému předcházení toxicit. Byly publikovány práce, které se tímto problémem podrobně zabývají a které vycházejí ze zveřejněných kazuistik a hlášení nežádoucích účinků léčiv [1–3].

Popisujeme kazuistiku hepatotoxicity po cyproteron acetátu. V současnosti, kdy řada pacientů běžně konkomitantně užívá více léčiv s hepatotoxickým potenciálem, mohou námi popisované klinické a laboratorní projevy jaterního poškození cyproteron acetátem pomoci při diferenciální diagnostice příčiny jaterního poškození. Mechanismus toxického působení cyproteron acetátu a důvody rozvoje hepatotoxicity nejsou zcela objasněny [1,4]. Klinické znaky hepatotoxicity zpočátku zahrnují nevolnost, anorexii a únavu. Někdy následuje žloutenka, která svědčí pro závažnější poškození a je spojena s horší prognózou. Obvykle toxicita nastupuje pár týdnů až několik měsíců po zahájení terapie cyproteron acetátem. Publikované případy ukazují, že rizikovi jsou pacienti starší, léčení vysokými dávkami (100–300 mg) [1].

Případ

Pacient, muž, 75 let, hmotnost 72 kg, výška 154 cm, byl odeslán k hospitalizaci na Interní kliniku KNTB, a. s., pro celkové zhoršení stavu, nechutenství, slabost, ikterus. Svědění neguje, moč hnědá, změnu barvení stolice si neuvědomuje. Asi 14 dnů pozoruje nechutenství, zhubl přibližně 2 kg za poslední měsíc. Rozvoj ikteru pozoruje asi 10 dnů, v úvodu navštívil obvodního lékaře, který vysadil z chronické medikace potenciálně hepatotoxický atorvastatin 10 mg. Ikterus však stále progredující. V terapii dále cyproteron acetát 200 mg rozdělený ve dvou denních dávkách, z indikace středně diferencovaného adenokarcinomu prostaty. Rozbor laboratorních testů ukazuje na hepatocelulární poškození jaterního pa-

renchymu. Je zvýšen jak bilirubin celkový, tak konjugovaný. Nejvyšší hodnota celkového bilirubinu byla 177 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 17 $\mu\text{mol/l}$), konjugovaného bilirubinu 138 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 5,1 $\mu\text{mol/l}$). Sérová koncentrace albuminu 26 g/l (norma nad 35 g/l). Quickův čas – INR 1,23 (referenční meze 0,9–1,2). Z markerů poškození jaterních parenchymatických buněk jsou zvýšeny jak ALT, tak AST. Elevace těchto jaterních enzymů byla největší při příjetí pacienta – ALT 16,6 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 0,73 $\mu\text{kat/l}$), AST 17,46 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 0,67 $\mu\text{kat/l}$). Byla také zvýšena alkalická fosfatáza na 3,22 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 2,5 $\mu\text{kat/l}$) a gama-glutamyltransferáza na 18,84 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 1,77 $\mu\text{kat/l}$). Sonografickým vyšetřením břicha vyloučena obstrukce žlučových cest. Vyloučeno metastatické poškození jater. Sérologicky negativní průkaz CMV, EBV, akutních virových hepatitid A, B, C, infekce herpetickými viry. Biopsie jater nebyla provedena. Jiná léčiva, rostlinné drogy či alkohol v poslední době neguje. Pacient užíval cyproteron acetát po devět měsíců v indikaci adenokarcinomu prostaty. Podezření na hepatotoxické působení cyproteron acetátu bylo podpořeno poklesem hodnot jaterních testů po vysazení léčiva (měsíc po vysazení celkový bilirubin 27 $\mu\text{mol/l}$, přímý bilirubin 18,3 $\mu\text{mol/l}$, ALT 1,39 $\mu\text{mol/l}$, AST 1,2 $\mu\text{mol/l}$, GGT 7,48 $\mu\text{mol/l}$, ALP v normě). Diagnostikováno akutní selhání jater polékové etiologie. Podezření na nežádoucí účinek bylo zařazeno do databáze farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR.

Diskuze

Akutní závažné selhání jater po cyproteron acetátu při léčbě adenokarcinomu prostaty se vyskytuje velmi vzácně při běžném dávkování. Citlivost pacienta k toxicitě je považována za individuální. Odhalení příčin a rizikových faktorů určujících rozvoj hepatotoxicity by umožnilo tyto pacienty identifikovat a závažným poškozením předcházet.

Vyšší věk pacienta, 75 let, je obecně známý rizikový faktor pro léky indukovanou hepatocelulární toxicitu. Vliv souběžně užívaného atorvastatinu je nejasný.

Savidou et al 2005 [1] shrnuli 14 publikovaných kazuistik náhlého závažného

jaterního poškození po cyproteron acetátu. Toxicita se projevila zpravidla po delší době užívání, medián 6,5 měsíce (naš pacient po devíti měsících), při vyšší dávce, medián 300 mg/den (200 mg/den), zvýšením aminotransferáz nad normu 3–27 \times (naš pacient ALT 23 \times , AST 26 \times), bilirubinu 9–30 \times (10 \times), s obvykle mírným zvýšením ALP méně než 2 \times (1,3 \times), v případě úmrtí s mediánem přežití čtyři týdny (naš pacient se zotavil). Vzhledem ke zveřejněným kazuistikám můžeme považovat průběh náhlého jaterního selhání u hospitalizovaného pacienta, kromě přežití, za obvyklý. Někteří publikovaní pacienti také vykazovali kombinované hepatocelulární/cholestatické poškození. Přes vysoký podíl konjugovaného bilirubinu však hospitalizovaný pacient nesplňuje biochemické kritérium cholestatického poškození, kterým je zvýšení ALP více než 2 \times a nebyla pozorována acholická stolice [5].

Není bez zajímavosti, že při rozšířeném užívání cyproteron acetátu u žen nejsou podobné toxicity publikovány. Důvodem může být jak nižší dávka podávaného léčiva, tak faktor ženského pohlaví.

Přestože nedokážeme určit, u kterého pacienta se toxicita rozvine, měli bychom být zvláště opatrní u mužů vyššího věku, léčených vysokou dávkou, užívající současně známá hepatotoxická léčiva nebo s historií abúzu. Při poškození jater je podání kontraindikováno.

Závěr

Léčba cyproteron acetátem v léčbě adenokarcinomu prostaty může být příčinou závažné hepatotoxicity. Všichni pacienti by měli být sledováni klinicky i biochemicky pro známky poškození jater.

Literatura

1. Savidou I, Deutsch M, Soultati AS et al. Hepatotoxicity induced by cyproterone acetate: a report of three cases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(46): 7551–7555.
2. Manso G, Thole Z, Salgueiro E et al. Spontaneous reporting of hepatotoxicity associated with antiandrogens: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(4): 253–259.
3. Thole Z, Manso G, Salgueiro E et al. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int* 2004; 73(4): 289–295.
4. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
5. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ et al. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53(4): 1377–1387.