

Fulvestrant

Fulvestrant

Autoren

S. Roth¹ S. Schaad¹ V. Hardel¹ U. Jaehde¹

Institut

¹ Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Hämatologie/Oncologie

Schlüsselwörter

- ▶ Fulvestrant
- ▶ Reiner Östrogenrezeptor-Antagonist
- ▶ Endokrine Therapie
- ▶ Rezeptor-Downregulation
- ▶ Mammakarzinom

Key words

- ▶ Fulvestrant
- ▶ pure estrogen receptor antagonist
- ▶ endocrine therapy
- ▶ receptor down-regulation
- ▶ breast cancer

eingereicht 10.5.2006
akzeptiert 26.10.2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-956296
Dtsch Med Wochenschr 2006;
131: 2718–2721 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Ulrich Jaehde
Pharmazeutisches Institut
Universität Bonn
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Einleitung

Im Jahre 1896 erzielte George Beatson durch bilaterale Ovariectomie bei einer 33 Jahre alten Patientin mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in Folge der Operation eine Reduktion der Tumormasse. Beatson demonstrierte damit erstmals, dass der Östrogenentzug eine Therapieoption für das Mammakarzinom darstellt.

Östradiol ist das Wichtigste zirkulierende Östrogen. Bei prämenopausalen Frauen wird Östradiol von den Ovarien sezerniert, aber auch bei postmenopausalen Frauen findet man messbare Östradiol-Konzentrationen im Tumorgewebe [7]. Antiöstrogene Substanzen werden seit den 70er Jahren erfolgreich bei östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen eingesetzt. Tamoxifen, ein nichtsteroidaler selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) mit partiellen agonistischen Eigenschaften, galt viele Jahre als Goldstandard unter den Antiöstrogenen. Die neueren selektiven Aromatase-Inhibitoren (AIs) Anastrozol, Letrozol und Exemestan zeigten Vorteile gegenüber Tamoxifen in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Es wurden in der Folge weitere nichtsteroidale SERMs wie Toremifen, Arzoxifen und Raloxifen entwickelt, jedoch weisen sie keine Vorteile gegenüber Tamoxifen auf und zeigen nur minimale Aktivität in tamoxifenresistenten Mammakarzinomen. Fulvestrant hingegen ist ein steroidaler Östrogenrezeptor-Antagonist, der im Gegensatz zu den SERMs keine agonistische Aktivität am Östrogenrezeptor besitzt. Fulvestrant führt außerdem zu einer Downregulation von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und gehört somit zur neuen Gruppe der Östrogenrezeptor-Downregulatoren [9]. Dieser neue Wirkungsmechanismus stellt eine wichtige zusätzliche Alternative in der endokrinen Sequenztherapie des östrogenempfindlichen Mammakarzinoms dar.

Wirkungsmechanismus

In **Abb. 1** sind die Wirkungsmechanismen von Östradiol und Fulvestrant dargestellt.

Pharmakokinetik und Metabolisierung

Nach intramuskulärer Applikation wird Fulvestrant verzögert aus der auf Rizinusöl basierenden Formulierung freigesetzt. Es folgt eine langsame Resorption aus dem Fulvestrant-Depot in den Blutkreislauf. In zwei klinischen Phase-III-Studien (Studie 0020, durchgeführt in Europa, Australien und Südafrika und Studie 0021, durchgeführt in Nordamerika) wurde die höchste Plasmakonzentration (C_{max}) mit einem Mittelwert von 8,2 µg/L nach 7 Tagen (Median) erreicht. Wiederholte, einmal monatliche Applikationen von Fulvestrant führten nach der 3.–6. Dosis zu einer durchschnittlichen Steady-State-Konzentration von 6–9 µg/L. Das Verteilungsvolumen im Steady-State betrug 3–5 L/kg, was auf eine überwiegend extravasale Verteilung hinweist. Fulvestrant wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (99 %). Bindungspartner sind hauptsächlich Lipoproteine. Die lange terminale Halbwertszeit ($t_{1/2z}$) von 40–60 Tagen (i.v. Fulvestrant: 14–18 h) zeigt, dass die Freisetzung von Fulvestrant aus der Formulierung wesentlich langsamer abläuft als die Elimination [10].

Die Elimination von Fulvestrant erfolgt hauptsächlich über die Faeces, weniger als 1% werden renal eliminiert. Die Clearance beträgt $11 \pm 1,7$ mL/min/kg, was ungefähr dem hepatischen Plasmafluss entspricht. Fulvestrant wird in der Leber in verschiedene Metaboliten umgewandelt. In 3- und 17-Position des Steroid-Grundgerüsts erfolgt eine Oxidation zu den jeweiligen Keto-Metaboliten sowie Sulfatierung und Glucuronidierung. An der 9'-Position entstehen Sul-

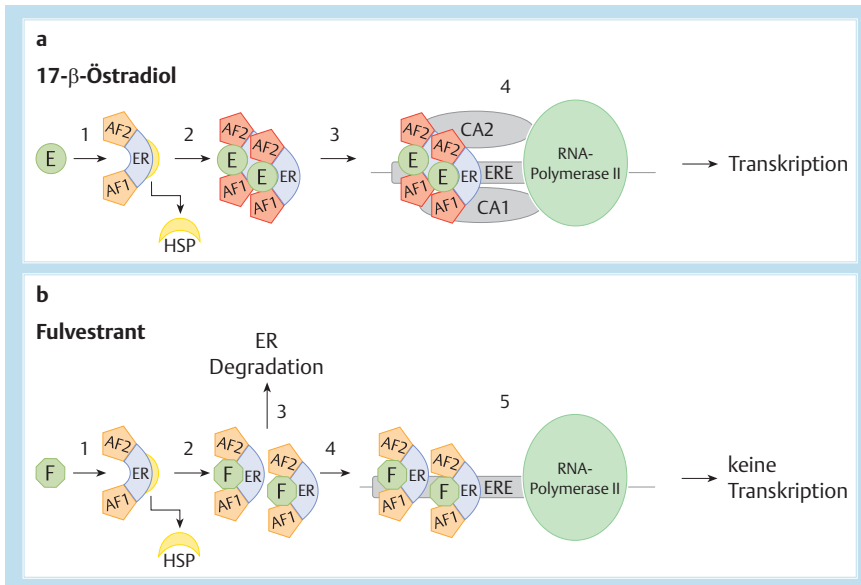


Abb. 1 Wirkungsmechanismus von Östradiol und Fulvestrant (modifiziert nach Wakeling et al. 2000 [11]). **a:** Wirkungsmechanismus von Östradiol. 1. Östradiol (E) bindet mit hoher Affinität an den Östrogenrezeptor (ER), und es erfolgt eine Dissoziation von Hitzeschock-Proteinen (z. B. HSP90). 2. Es kommt zur Aktivierung der Aktivierungsfunktionen AF 1 (östradiolunabhängig, wird über Wachstumsfaktoren reguliert) und AF 2 (östradiolabhängig) und zur Homodimerisierung des E-ER-Komplexes. 3. Es folgt eine bevorzugte Ansammlung im Nucleus der Zelle. 4. Das E-ER-Dimer bindet an die DNA im Bereich des Östrogen-Response-Elements (ERE). AF 1 und AF 2 interagieren mit den Co-Aktivatoren CA 1 und CA 2. Die RNA-Polymerase II wird stimuliert, und die Transkription läuft ab. **b:** Wirkungsmechanismus von Fulvestrant. 1. Fulvestrant (F) bindet an den ER (89 % der Bindungsaffinität des Östradiols), und es erfolgt eine Dissoziation von Hitzeschock-Proteinen. 2. AF 1 und AF 2 werden nicht aktiviert. Die Dimerisierungsrate des F-ER-Komplexes ist geringer als die Dimerisierungsrate des E-ER-Komplexes. 3. Die Bindung von F an den ER beschleunigt die Rezeptor-Degradation (Downregulation). 4. Die Anreicherung im Nucleus der Zelle ist geringer. 5. Die Bindung des F-ER-Dimers an das ERE ist geringer im Vergleich zum E-ER-Dimer. Da AF 1 und AF 2 inaktiv sind, erfolgt keine Interaktion mit Co-Aktivatoren. Es erfolgt keine Transkription von östrogenempfindlichen Genen.

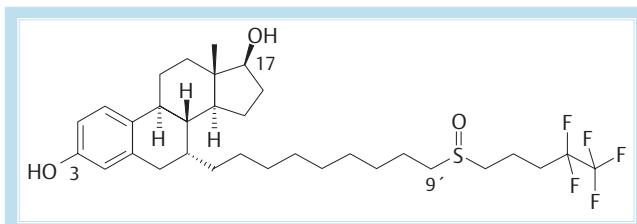


Abb. 2 Chemische Struktur von Fulvestrant. Metabolisierung an den Positionen 3, 17 und 9' [10].

fon-Metaboliten (▶ **Abb. 2**). Die Metaboliten besitzen keine östrogene Aktivität, lediglich der 17-Keto-Metabolit zeigt eine 4,5-mal schwächere antiöstrogene Aktivität als Fulvestrant [10].

Das Cytochrom-P450 Isoenzym 3A4 scheint an der Metabolisierung von Fulvestrant beteiligt zu sein. *In-vitro*-Versuche deuten jedoch darauf hin, dass die Konjugationsreaktion mit Sulfat eine wesentlich größere Bedeutung hat. Auch *In-vivo*-Daten bestätigen die untergeordnete Rolle von CYP3A4 bei der Metabolisierung von Fulvestrant, da Enzyminduktoren wie Rifampicin und Enzyminhibitoren wie Ketoconazol die Pharmakokinetik von Fulvestrant kaum beeinflussen. Darüber hinaus bewirkt Fulvestrant keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik von Midazolam, einem wichtigen CYP3A4-Substrat [10].

Dosierung

Fulvestrant wird einmal im Monat (28 ± 3 Tage) intramuskulär ins Gesäß verabreicht. Eine Fertigspritze enthält 250 mg Fulvestrant in 5 mL Lösung, was der empfohlenen Dosis entspricht. Die Injektionslösung besteht aus Ethanol 96 %, Benzylalkohol, Benzylbenzoat und nativem Rizinusöl und wird aufgrund ihrer Viskosität über 2–3 Minuten injiziert. Um die Injektion zu vereinfachen, sollte die Fertigspritze zur Erwärmung auf Raumtemperatur circa eine halbe Stunde vor Applikation aus dem Kühlschrank entnommen werden [8].

Klinische Anwendung

Fulvestrant ist unter dem Handelsnamen Faslodex® seit März 2004 zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit östrogenrezeptorpositivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen zugelassen. Im Gegensatz zu Tamoxifen ist die Anwendung von Fulvestrant auf Mammakarzinopatientinnen in der Postmenopause begrenzt. Der Grund hierfür ist wie bei den Aromatase-Inhibitoren, dass auch der reine Östrogenrezeptor-Antagonismus den negativen Feedback-Mechanismus der Östrogene auf das endokrine System des Hypothalamus und der Hypophyse aufhebt. Somit kommt es zu einer vermehrten Produktion von FSH und LH, die über eine Follikelstimulation die ovarielle Östrogenproduktion anregen. Eine Kombination von Fulvestrant mit GnRH-Analoga wie Goserelin wäre denkbar, was bereits in einer Pilotstudie an 14 prämenopausalen

Tab. 1 Ergebnisse der klinischen Phase-III-Studie (Studie 0020, n=451), in der die Wirksamkeit von Fulvestrant mit Anastrozol nach Tamoxifen-Vorbehandlung verglichen wurde [6]. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

	Fulvestrant 250 mg/Monat	Anastrozol 1 mg/d
Zeit bis zur Progression (TTP)	5,5 Monate	5,1 Monate
Objektive Response-Rate (ORR)	20,7%	15,7%
Dauer der objektiven Remission (DOR)	15,0 Monate	14,5 Monate
Stabile Erkrankung ≥ 24 Wochen (SD)	23,9%	29,3%

Patientinnen untersucht wurde. Klinische Studien zu dieser Fragestellung werden zur Zeit mit den beiden Aromatase-Inhibitoren Anastrozol und Exemestan in Kombination mit Goserelin bzw. Triptorelin durchgeführt (ABCSG – Trial 12 = Austrian Breast Cancer Study Group, SOFT = Suppression of Ovarian Function Trial und TEXT = Tamoxifen and Exemestane Trial) [12].

Wirksamkeit nach Tamoxifen-Vorbehandlung

In den Studien 0020 und 0021 konnte die Wirksamkeit von Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonsensitivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom, das eine Progression unter Behandlung mit Tamoxifen zeigte, nachgewiesen werden. In beiden Studien war die Wirksamkeit von Fulvestrant vergleichbar mit Anastrozol, einem Aromatase-Inhibitor der dritten Generation. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass zwischen Tamoxifen und Fulvestrant keine Kreuzresistenz besteht (Tab. 1) [6]. Eine 27-monatige Nachbeobachtung der Patientinnen in beiden Studien ergab ein medianes Gesamtüberleben von 27,4 Monaten im Fulvestrant- und 27,7 Monaten im Anastrozol-Arm [4].

Wirksamkeit nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren

Die Therapie mit einem Aromatase-Inhibitor der 3. Generation gewinnt in der First-Line-Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und auch in der adjuvanten Behandlung immer mehr an Bedeutung. In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Fulvestrant nach Vorbehandlung mit einem Aromatase-Inhibitor evaluiert.

Die North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) untersuchte in einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit von Fulvestrant (250 mg i.m./Monat) bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom, nach Versagen einer Therapie mit einem Aromatase-Inhibitor bzw. nach Versagen von zwei endokrinen Therapien (Tamoxifen gefolgt von einem Aromatase-Inhibitor). Die Auswertung zeigte eine Wirksamkeit von Fulvestrant in der Second- und Third-Line-Therapie. Die Gesamtauswertung der 77 Patientinnen ergab 11 partielle Remissionen (PR) und 16 stabile Erkrankungen ≥ 6 Monate (SD). In der Patientensubgruppe, die nur mit einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt wurde, zeigte sich eine höhere Wirksamkeit von Fulvestrant als in der zweifach vorbehandelten Gruppe [5]. Dies zeigten auch die Erfahrungen aus dem Compassionate-Use-Programm. Hier nahm die Rate des klinischen Nutzens (CB) ab, je später Fulvestrant in der endokrinen Kaskade eingesetzt wurde (CB-Rate bei First-Line-Therapie: 46%, bei Fifth-Line-Therapie: 27%).

Zwei laufende klinische Phase-III-Studien (EFFECT = Evaluation of Faslodex® and Exemestane Clinical Trial, SOFEA = Study of Faslodex®, Exemestane, and Arimidex®) untersuchen die Wirksamkeit von Fulvestrant im Vergleich zum steroidal Aromatase-Inhibitor Exemestan nach Progression des Mammakarzinoms unter Therapie mit einem nichtsteroidalen Aromatase-Inhibitor [2].

First-Line-Therapie

In einer randomisierten Studie mit insgesamt 587 Patientinnen unter endokriner First-Line-Therapie mit Fulvestrant bzw. Tamoxifen bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen zeigte sich eine vergleichbare Effektivität von Fulvestrant und Tamoxifen [6].

Zwei weitere klinische Phase-III-Studien (SWOG S0226 = Southwest Oncology Group, FACT = Faslodex® und Arimidex® in Combination Trial) vergleichen eine Kombination aus Fulvestrant plus Anastrozol mit Anastrozol alleine in der First-Line-Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms [2].

Unerwünschte Wirkungen

In einer kombinierten Auswertung der klinischen Phase-III-Studien 0020 und 0021 war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zwischen Fulvestrant und Anastrozol ähnlich. Insgesamt berichteten 381 Patientinnen in der Fulvestrantgruppe (90,1 %) und 377 Patientinnen in der Anastrozolgruppe (89,1 %) von unerwünschten Ereignissen. Die in beiden Gruppen am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren Nausea (26,0 % vs. 25,3 %), Asthenie (22,7 % vs. 27,0 %), Hitzewallungen (21,7 % vs. 22,2 %), Schmerzen (18,9 % vs. 20,3 %) und Vasodilatation (17,7 % vs. 17,3 %) in der Fulvestrant- bzw. der Anastrozolgruppe. Gelenksbeschwerden (Arthralgie, Arthrose, Arthritis) traten in der Fulvestrantgruppe signifikant seltener auf als in der Anastrozolgruppe (8,3 % vs. 12,8 %, p=0,0234). Weitere beobachtete unerwünschte Ereignisse waren Harnwegsinfektion (8,7 % vs. 5,9%), Thromboembolie (3,5 % vs. 4,5 %), Vaginitis (2,6 % vs. 1,9%) und Gewichtszunahme (1,4 % vs. 2,1 %). Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Entzündung und Hämorrhagie, waren abhängig von der Injektionsmethode und hauptsächlich auf die Injektion an sich zurückzuführen. Ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen) war selten: 2,8 % (0,9 %) in der Fulvestrant- und 1,9 % (1,2 %) in der Anastrozolgruppe. Die Lebensqualität blieb in beiden Patientengruppen über den Behandlungszeitraum konstant und zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede [6].

Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht ein potenzielles Osteoporoserisiko, allerdings liegen keine klinischen Daten zur Langzeitwirkung von Fulvestrant auf die Knochendichte bzw. das Frakturrisiko vor. Präklinische Untersuchungen in Rattenmodellen wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf [3]. Fulvestrant führt zu keiner signifikanten Änderung der Serumkonzentration der Blutlipide (Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride). In präklinischen *In-vivo*-Studien konnte gezeigt werden, dass Fulvestrant im Gegensatz zu Tamoxifen keine proliferativen Effekte auf das Endometrium aufweist, da Fulvestrant keine partiellen agonistischen Eigenschaften besitzt [3]. Dieses Ergebnis konnte in einer klinischen Phase-I-Studie bestätigt werden [1]. Neben Hitzewallungen und Vasodilatation wurden

Tab. 2 Arzneimittelpreise aus der Roten Liste 2006 im Vergleich. (Fspr. = Fertigspritze, Tbl. = Tablette, OP = Originalpackung).

Arzneistoff	Handelsname	Packungsgröße	Kosten einer OP (EUR)	Kosten pro Monat (EUR)
Fulvestrant	Faslodex®	1 Fspr. zu 250 mg	565,00	565,00
Anastrozol	Arimidex®	100 Tbl. zu 1 mg	558,52	167,56
Tamoxifen	Nolvadex®	100 Tbl. zu 20 mg	77,34	23,20
	Tamoxifen beta®	100 Tbl. zu 20 mg	21,99	6,60

keine weiteren Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt [8, 10].

Abschließende Bewertung

Die derzeit verfügbaren Daten legen nahe, dass Fulvestrant das Potenzial besitzt, die Möglichkeiten der endokrinen Therapien zu erweitern und die Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie zu verlängern. Weitere Studien werden benötigt, um die Reihenfolge der endokrinen Sequenztherapie festzulegen. In der von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2005 veröffentlichten Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Mammakarzinomen wird ein Aromatase-Inhibitor der dritten Generation zur First-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen empfohlen. In der Second-Line-Therapie erscheint Fulvestrant als Alternative zu Tamoxifen.

Ein weitergehender Einsatz von Fulvestrant wird derzeit noch durch die hohen Therapiekosten limitiert. Einen Vergleich der monatlichen Arzneimittelkosten von Fulvestrant, Anastrozol und Tamoxifen bei empfohlener Dosierung zeigt **Tab. 2**. Danach ist die Therapie mit Fulvestrant dreimal so teuer wie die mit Anastrozol (1 mg/d) und kostet mehr als das 80-fache eines preisgünstigen Tamoxifen-Generikums (20 mg/d). Zu erwähnen ist jedoch, dass die in **Tab. 2** dargestellten direkten Arzneimittelkosten keine Auskunft über die tatsächliche Kosteneffektivität der einzelnen Arzneimittel gibt. Pharmakoökonomische Evaluationen sind anzustreben, um die Kosteneffektivität der drei endokrinen Therapien zu bewerten.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Fulvestrant besitzt durch seinen neuartigen Wirkungsmechanismus das Potenzial, die endokrinen Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms zu erweitern und die Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie zu verlängern.
- ▶ Um die optimale Reihenfolge der endokrinen Sequenztherapie festzulegen, werden weitere klinische Studien benötigt.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br J Cancer* 2002; 87: 1354–1359
- 2 Gradishar WJ, Sahmoud T. Current and future perspectives on fulvestrant. *Clin Breast Cancer* 2005; 6 (Suppl 1): S23–S29
- 3 Howell A, Osborne CK, Morris C et al. ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, „pure“ antiestrogen. *Cancer* 2000; 89: 817–825
- 4 Howell A, Phippen J, Elledge RM et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104: 236–239
- 5 Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1052–1056
- 6 Jones SE, Phippen J. Effectiveness and tolerability of fulvestrant in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6 (Suppl 1): S9–S14
- 7 Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer* 2004; 90 (Suppl 1): S2–S6
- 8 Possinger K. Fulvestrant – a new treatment for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2549–2558
- 9 Robertson JF, Come SE, Jones SE et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. *Eur J Cancer* 2005; 41: 346–356
- 10 Robertson JF, Harrison M. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *Br J Cancer* 2004; 90 (Suppl 1): S7–S10
- 11 Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 17–28
- 12 Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619–629

Weiterführende Literatur zu Fulvestrant finden Sie auf der Homepage der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn (www.klinische-pharmazie.info) unter „Publikationen“ und „Übersichtsarbeiten und Buchbeiträge“.