

Fulvestrant (Faslodex®)

Ein neues Antiestrogen mit erweitertem Wirkspektrum (Estrogenrezeptor-„Downregulator“)

Abstract: In March 2004, Fulvestrant (Faslodex®) has been approved for the adjuvant hormonal therapy of hormone receptor-positive breast cancer on the German market. Fulvestrant is the first drug of the novel class of estrogen receptor (ER) downregulators. It is a pure anti-estrogen which completely blocks the trophic actions of estrogens without exerting any partial agonist effects. Fulvestrant is given once a month i.m., shows comparably mild adverse effects and might therefore achieve a high compliance. However, Fulvestrant does not show superior clinical effects compared to Anastrozol and should be used only in cases of intolerance or ineffectiveness of Anastrozol.

Faslodex® ist ein neues Arzneimittel, das im März 2004 für die adjuvante Hormontherapie bei hormonabhängigen Mammakarzinomen zugelassen wurde. Die meisten Brustkrebszellen wachsen hormonabhängig (ca. 60%), das heißt sie brauchen Estrogene oder Gestagene für ihre Proliferation. Daher werden invasive Eingriffe, wie z.B. die Entfernung der Eierstöcke oder eine Hypophysektomie, heute häufig durch eine gezielte Hormontherapie ersetzt. Die Hormontherapie beim estrogenrezeptorpositiven Mammakarzinom verfolgt zwei Ansatzpunkte. Zum einen kann die Bindung der Estrogene an ihren Rezeptor verhindert werden (Antiestrogene, z.B. Tamoxifen (Nolvadex®)) und zum anderen kann der Estrogenspiegel gesenkt werden (Aromatasehemmer, z.B. Anastrozol (Arimidex®)). Der Wirkstoff Fulvestrant gehört in die Gruppe der Antiestrogene und reduziert zusätzlich die Dichte zellulärer Estrogenrezeptoren (Estrogenrezeptor (ER)-Downregulatoren).

Bisher ist das Antiestrogen Tamoxifen der Goldstandard in der Therapie des hormonabhängigen Mammakarzinoms. Es ist kein reiner Estrogenantagonist, sondern hat an einigen Geweben, z.B. am Endometrium und am Knochen, auch estrogenartige Wirkungen. Damit gehört Tamoxifen zu den selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM). Tamoxifen vermindert das Rezidivrisiko nach Mammakarzinomen um bis zu 47 Prozent (1). Allerdings führt es aufgrund seiner estrogenartigen Restwirkung zu einem ca. 2–3fach erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome. Die partial agonistische Wirkung am Estrogenrezeptor führt aber auch zu positiven Effekten am Herz-Kreislauf- und am Skelettsystem. Der große Nachteil von Tamoxifen ist, dass die Brustkrebszellen relativ schnell resistent werden. Nach ca. 4–10 Monaten kommt es zur Progression der Erkrankung.

In diesen Fällen ist der nichtsteroidale Aromatasehemmer Anastrozol als Second-Line-Therapeutikum eine weitere wichtige Option beim postmenopausalen Mammakarzinom. Aufgrund der ATAC-Studie (2) etabliert sich Anastrozol aber auch zunehmend bei der Erstbehandlung als Alternative zu Tamoxifen.

Der neue Wirkstoff Fulvestrant hat im März 2004 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensiblen Mammakarzinoms nach Progression unter Tamoxifen erhalten. Im Gegensatz zu Tamoxifen ist es ein reiner Estrogenrezeptorantagonist ohne estrogenartige Restwirkung. Es verlängert den Stillstand der Erkrankung ähnlich lang wie Anastrozol (5,5 Monate vs. 5,1 Monate) (3–5), wobei die Zellen auf Fulvestrant insgesamt etwas länger ansprechen (16,7 Monate vs. 13,7 Monate) (4).

Wirkmechanismus

Fulvestrant ist der erste Vertreter einer neuen Stoffklasse, der zur Herunterregulation von Estrogenrezeptoren führt. Außerdem ist es das erste Antiestrogen ohne agonistische Restwirkung. Es blockiert Estrogen-Rezeptoren (ER) stärker und vollständiger als Tamoxifen. Der Estrogen-Estrogenrezeptor-Komplex beeinflusst durch Interaktion mit der DNA die Transkription estrogensensitiver Gene. Fulvestrant verhindert durch seine lange Seitenkette die notwendige Konformationsänderung des ER und damit die Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren. Dadurch kommt es zur vollständigen Deaktivierung des Estrogenrezeptors. Fulvestrant verhindert außerdem die Rezeptordimerisierung, ohne die der ER nicht voll aktiv werden kann. Der Fulvestrant-Rezeptor-Komplex ist sehr instabil und wird beschleunigt abgebaut, so dass es zur Herunterregulation des Rezeptors kommt (6).

Therapeutische Anwendung

Fulvestrant wird bei postmenopausalen Frauen mit estrogensensitivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom,

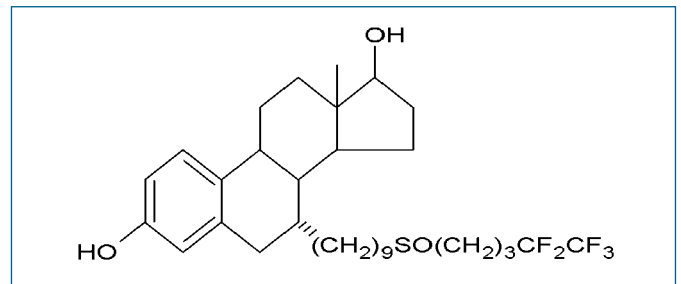


Abbildung 1: Strukturformel Fulvestrant

bei Rezidiven während oder nach adjuvanter Antiestrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Behandlung mit Antiestrogenen eingesetzt (6).

Es kann die Chemotherapie nach Therapieversagen mit Tamoxifen und/oder Anastrozol hinauszögern und die Überlebenszeit und Lebensqualität in der Second-Line-Therapie nochmals verbessern. Faslodex® wird einmal monatlich in den Gesäßmuskel injiziert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 7 Tagen, steady-state-Konzentrationen nach ca. 6 Injektionen erreicht. Die terminale Halbwertszeit hängt von der Resorptionsrate ab und wird auf ca. 50 Tage geschätzt (6). Aufgrund der nur einmal monatlichen Injektion und der im Vergleich zu anderen Tumortherapeutika relativ schwachen Nebenwirkungen (siehe unten) ist eine hohe Compliance zu erwarten. In klinischen Studien brachen nur 0,9% der Patientinnen die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Therapeutische Risiken

Während der klinischen Studien traten bei ca. 47% der Patientinnen Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen von Fulvestrant sind Hitzewallungen, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle. Außerdem kommt es zu Harnwegsinfekten, thromboembolischen Ereignissen und aufgrund der antiestrogenen Wirkung besteht ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Im Gegensatz zu Tamoxifen wird das Endometrium nicht stimuliert, so dass es kein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome gibt. Auch die für Aromatasehemmer typischen Gelenksbeschwerden treten signifikant seltener auf (3;4). In Schwangerschaft und Stillzeit ist Fulvestrant kontraindiziert. Die Substanz ist nicht genschädigend, aber durch ihre antiestrogene Wirkung stört sie die Embryonal- und Fetalentwicklung. In Tierversuchen kam es zu fetalen Anomalien und vermehrten Todesfällen. Wechselwirkungen sind bisher keine bekannt. Fulvestrant wirkt nicht als CYP-Hemmer. Die Substanz zeigt zwar eine starke Plasmaeiweißbindung, da es sich bei den Proteinen aber hauptsächlich um Lipoproteine hoher Dichte (HDL), niedriger Dichte (LDL) und sehr niedri-

ger Dichte (VLDL) handelt, sind in diesem Bereich keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Fazit

Bei Fulvestrant handelt es sich um den ersten Vertreter einer neuen Stoffklasse, der so genannten ER-Downregulatoren. Es ist ein reines Antiestrogen ohne estrogenartige Restwirkung. Fulvestrant zeigt bisher keine deutliche Überlegenheit gegenüber Anastrozol und sollte daher nur bei dessen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit angewendet werden. Dabei spielt sicher auch der hohe Preis von Faslodex® eine wichtige Rolle. Pro Monat fallen Kosten von ca. 529 Euro an, denen ca. 182 Euro für Anastrozol bzw. ca. 22 Euro für Tamoxifen gegenüberstehen.

Da sich der Aromatasehemmer Anastrozol aufgrund neuer Studien immer mehr in der First-Line-Therapie als Alternative zu Tamoxifen etabliert, kann Fulvestrant eingesetzt werden, um die Lücke, die dadurch in der Second-Line-Therapie entsteht, zu schließen (7). Laufende Studien untersuchen außerdem die Reihenfolge, in der die verschiedenen Hormontherapeutika eingesetzt werden. Eventuell ist es sinnvoll, Fulvestrant zu Beginn der Therapie einzusetzen, um die Rezeptordichte im Brustgewebe zu verringern (7). Danach wäre dann eine bessere Kontrolle des Tumors mit Tamoxifen möglich.

Literaturverzeichnis

- Bernd Gerber, Anette Krause, Ingrid Küchenmeister. Präventive und adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2000;97:2947-2951.
- Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003;98:1802-1810.
- Howell A, Robertson JF, Quaresma AJ, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, Vergote I, Erikstein B, Webster A, Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:3396-3403.
- Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2003;98:229-238.
- Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior end-

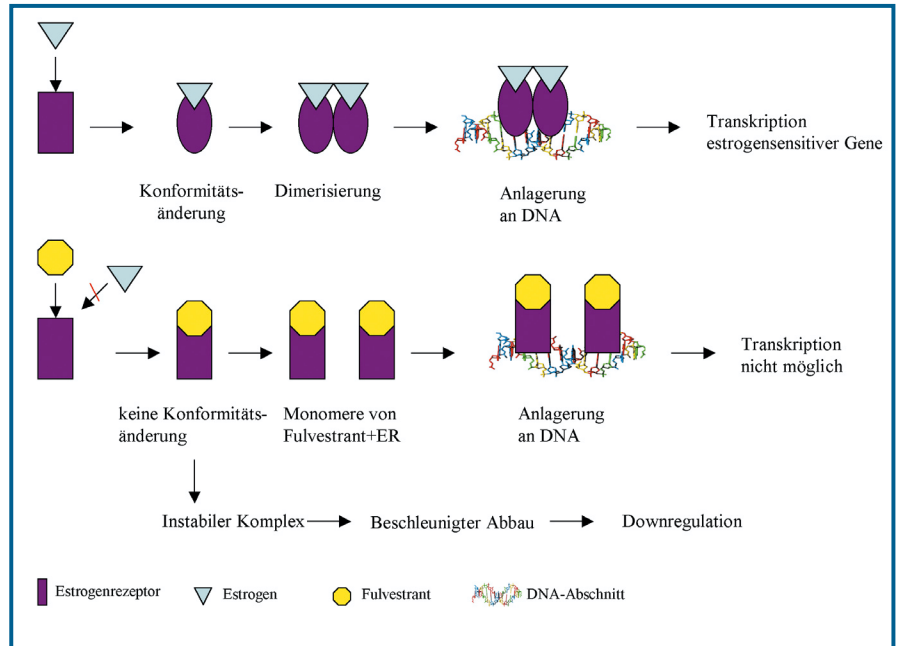


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Fulvestrant (nach Morris und Wakeling (7)).

- ocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3386-3395.
6. Fachinformation „Faslodex“. *Fachinformations-Service*. 2004.
7. Bischoff A. Fulvestrant bei Mammakarzinom - Blockade und Abbau des Östrogenrezeptors. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004;101:A1833.

Die Autorin

Frau Dana Baumgärtel-Allekotte, geboren 1979 in Gera. Schulabschluss 1998 in Gera. Pharmaziestudium 1998–2002 in Greifswald. Praktisches Jahr in der öffentlichen Apotheke und bei Bayer in Leverkusen. Seit 2004 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. Karsten Schrör am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf. Seit September 2004 Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. (Kontakt: dana.baumgaertel@email.de.)

