

## Foutief-verhoogde oestradiolwaarden bij gebruik van fulvestrant

F.A. LINDEBOOM<sup>1</sup>, J.W. JANSSEN<sup>1</sup> en J.M. ZUETENHORST<sup>2</sup>

Twee premenopausale vrouwen met een ossaal gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom werden behandeld met hormonale therapie. In beide gevallen was er sprake van een niet logisch persistent hoog oestradiol. De patiënten werden onder andere behandeld met fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>), dat een grote structurele overeenkomst heeft met oestradiol. Fulvestrant bleek te interfereren met de oestradiolbepalingen en de oestradiolspiegels te verhogen. Bij gebruik van nieuwe medicijnen en niet logische laboratoriumuitslagen dient een interferentie altijd te worden overwogen.

*Trefwoorden: Interferentie; oestradiol; fulvestrant; immunoassay; mammacarcinoom*

Een op de negen vrouwen ontwikkelt gedurende het leven mammacarcinoom. Daarmee is het mammacarcinoom de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de Westerse wereld. In meer dan de helft van de patiënten is de tumor gevoelig voor oestrogenen. Bij dit deel van de patiënten behoort hormonale therapie tot de mogelijkheden. De werking van hormonale therapie kan berusten op blokkade van de oestrogeenreceptor ofwel onderdrukking van de endogene oestradiolproductie. Het streven hierbij is een postmenopausale oestradiolwaarde van <110 pmol/l te bereiken om zodoende de werking van de hormonale therapie te optimaliseren (1-3).

Fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>) is een nieuwe oestrogeenreceptorantagonist die de oestrogeenreceptor (ER) bindt, blokkeert en de degradatie ervan verhoogt (4). Uit preklinische studies is naar voren gekomen dat fulvestrant een grotere potentie heeft dan tamoxifen bij de inhibitie van de groei van borstkankertumoren. Daarnaast blijkt fulvestrant effectief bij het remmen van de groei van tumoren die resistent zijn voor tamoxifen (5). In dit artikel beschrijven wij aan de hand van een tweetal patiënten een interferentie met laboratoriumbepalingen bij het gebruik van medicatie.

*Afdeling Klinische Chemie<sup>1</sup> en Interne Geneeskunde/  
Oncologie en Hematologie<sup>2</sup>, Sint Franciscus Gasthuis,  
Rotterdam*

Correspondentie: dr. F.A. Lindeboom, klinisch chemicus in opleiding, Sint Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam  
E-mail: f.lindeboom@sfg.nl

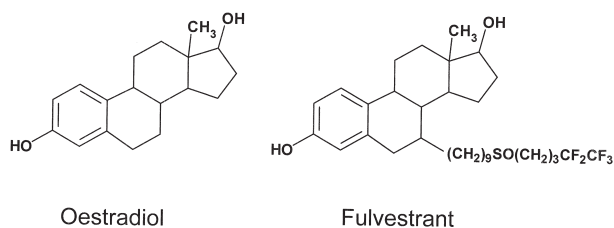
### Ziektegeschiedenissen

Patiënt A is een 45-jarige premenopausale vrouw die sinds 14 maanden bekend was met een ossaal gemetastaseerd hormoongevoelig ductaal adenocarcinoom van de mamma. Ze werd behandeld met hormonale therapie in de vorm van een aromataseremmer anastrozol 1 mg dd en een LHRH-agonist in de vorm van gosereline 3,6 mg per maand s.c. In verband met progressie onder deze therapie werd de behandeling gewijzigd in fulvestrant 250 mg per maand i.m. gecombineerd met gosereline. Op verzoek van de patiënt werd het oestradiol in serum bepaald, dat tegen de verwachting in onder deze therapie hoog bleef (338 pmol/l). Ook bij wijziging van gosereline in leuproreline 11,25 mg per drie maanden i.m. bleef de oestradiolwaarde hoog. De patiënt verzocht een adnexectomie te ondergaan, hetgeen geschiedde. Na adnexectomie werd de leuproreline gestaakt. De fulvestrant werd gecontinueerd daar er sprake was van een response op de ingestelde therapie. Onder deze behandeling werd wederom op verzoek van de patiënte de oestradiolwaarden bepaald welke persistent hoog bleken in het premenopausale gebied (258 en 220 pmol/l).

Patiënt B is een 46-jarige premenopausale vrouw die sinds 8 jaar bekend is met een hormoongevoelig ossaal gemetastaseerd adenocarcinoom van de mamma. Ze werd behandeld met verschillende lijnen hormonale therapie, tamoxifen 20 mg dd, anastrozol 1 mg dd, megestrol 160 mg dd en letrozol 2,5 mg dd, met goede klinische respons. Aanvankelijk werd deze therapie gecombineerd met gosereline 3,6 mg per maand s.c. welke later werd gestaakt daar patiënte postmenopausaal was geworden. Onder deze verschillende lijnen therapie werden bij herhaling onderdrukte oestradiolwaarden in serum gemeten (<50 pmol/l). In verband met progressie werd uiteindelijk gekozen voor behandeling met fulvestrant 250 mg per maand i.m. De oestradiolwaarden liepen hierbij op tot boven de 200 pmol/l en gosereline werd toegevoegd. Ondanks deze wijziging bleken de oestradiolwaarden onveranderd hoog (236 pmol/l). Deze uitslagen passen echter niet bij postmenopauze. Er werd daarentegen wel een respons op de tumor verkregen. Naar aanleiding van deze oestradioluitslagen werd overlegd met de afdeling klinische chemie. Er werd een onderzoek gestart naar mogelijke interferentie van fulvestrant op de bepaling van oestradiol.

### Resultaten

Bij de behandeling van pre- en perimenopausale vrouwen met een hormoongevoelig mammacarcinoom kan



**Figuur 1.** Structuurformules van de moleculen van oestradiol en fulvestrant.

de bepaling van endogene oestradiolwaarden gebruikt worden voor het monitoren van de onderdrukking van oestradiolproductie met als doel de hormonale therapie te optimaliseren. Recent werden wij geconfronteerd met onwaarschijnlijk hoge oestradiolwaarden bij een tweetal postmenopausale patiënten met hormoongevoelig ossaal gemetastaseerd mammacarcinoom. Beide patiënten werden behandeld met fulvestrant, een oestrogenreceptorantagonist die een grote structurele overeenkomst vertoont met oestradiol (figuur 1).

De bepaling van oestradiol geschiedde door middel van een 'solid phase' competitieve chemiluminiscente enzyme-immunoassay (Immulate® 2000, Siemens) en een elektrochemiluminiscente immunoassay (Elecsys®, Roche), waarbij gebruik wordt gemaakt van competitie tussen oestradiol en gelabeld oestradiol voor de binding aan een beperkte hoeveelheid antilichaam. Gezien de moleculaire overeenkomst met de structuur van oestradiol rees het vermoeden dat fulvestrant mogelijk de oestradiolbepaling beïnvloedde. Om de vraag te beantwoorden of fulvestrant interfereert met de bepaling van oestradiol werd oestradiol bepaald in een serie van acht testsera met oplopende concentraties fulvestrant. In een Faslodex®-ampul is het hydrofobe fulvestrant opgelost in ricinusolie. Om het oplossen van fulvestrant in serum te bevorderen zijn 10 delen humaan mannenserum met 1 deel Faslodex gedurende 1 minuut met een vortex gemengd. Vervolgens werd verder gemengd door de buizen 15 minuten op een rollerbank te laten draaien. Na centrifugatie werd de waterige onderlaag gebruikt als uitgangsooplossing voor verdere verdunning.

Van deze testsera werd oestradiol bepaald met vier verschillende analysers in drie verschillende laboratoria; het Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium van het Sint Franciscus Gasthuis (Immulate®/Siemens en Elecsys®/Roche), Diagnostisch Laboratorium Endocrinologie afdeling inwendige geneeskunde van het ErasmusMC (radioimmunoassay) en het Klinisch Chemisch Laboratorium van het Vlietland ziekenhuis (Architect i2000SR®/Abbott Diagnostics). De extractiestap heeft een onbekende opbrengst. Er is uitgegaan van een geschatte extractie-efficiëntie van 15%.

In de serie testsera werd een evenredige verhoging van oestradiol gemeten in verhouding tot de toegevoegde hoeveelheid fulvestrant (figuur 2). In de figuur zijn alleen de uitslagen van de monsters met de hoogste verdunning weergegeven. Dit maakt een interferentie door fulvestrant met de bepaling van oestradiol zeer waarschijnlijk. Tussen de verschillende analysers bleken grote verschillen te bestaan in de hoogte van de

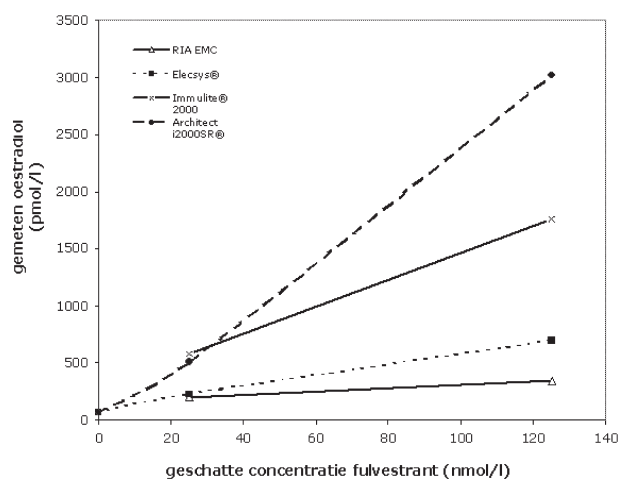
gemeten veronderstelde oestradiolwaarden. Een verklaring hiervoor zou het gebruik van verschillende antisera per methode of per analyser kunnen zijn. Deze antisera kunnen door de verschillende bindingseigenschappen in meer of mindere mate in staat zijn oestradiol te onderscheiden van fulvestrant.

## Discussie

Bij gebruik van nieuwe medicatie kan men met onverwachte neveneffecten worden geconfronteerd. Zoals uit dit artikel blijkt, wordt bij gebruik van fulvestrant de oestradiolwaarde foutief-verhoogd, door interferentie van fulvestrant met de bepaling van het oestradiol. De oorzaak hiervan ligt in een grote moleculaire overeenkomst tussen fulvestrant en oestradiol. Mogelijk is de interferentie te omzeilen door gebruik te maken van massaspectrometrie in plaats van immunoassay. Vooralsnog kan oestradiol op deze manier nog maar op enkele plaatsen in een experimentele setting worden bepaald. In dit artikel hebben wij niet de exacte concentratie van fulvestrant kunnen bepalen. Dat het hydrofobe geneesmiddel niet volledig wordt opgenomen door het waterige extract is waarschijnlijk. De berekende concentraties van fulvestrant in de testsera, bij de aangenomen extractie van ongeveer 15%, zijn in de orde van grootte van de therapeutische concentraties in vivo (6, 7). Bij meting wordt in de testsera een vergelijkbare verhoging van de oestradiolwaarden bepaald als in de patiëntensera. Dit maakt de schatting van 'in de orde van grootte van ongeveer 15%' aannemelijk. De gemeten verhoging is naast de concentratie van fulvestrant ook afhankelijk van de affiniteit van de antilichamen van de immunoassay.

Het bepalen van een fulvestrantspiegel is ongebruikelijk en een bijzonder specialistische bepaling. In de farmacologie is het meten van spiegels alleen gebruikelijk als er ook directe therapeutisch beslissingen van afhangen. Dit is met name het geval als het therapeutisch interval klein is of wanneer er sprake is van toxiciteit.

Het bepalen van oestradiol bij patiënten met mammacarcinoom die worden behandeld met hormonale therapie verdient enige toelichting. Indien patiënten



**Figuur 2.** Gemeten waarden van oestradiol uit sera, met daarin oplopende hoeveelheden fulvestrant. Fulvestrant is door middel van een extractieprocedure in het serum gebracht.

duidelijk pre- of postmenopausaal zijn, is er geen oestradiolbepaling nodig tijdens gebruik van hormonale therapie. Bij perimenopausale patiënten is het gebruikelijk om tijdens toepassing van hormonale therapie te streven naar lage oestradiolwaarden (op niveau van postmenopausale waarden) om eventueel minder effect van hormonale therapie te voorkomen. Bij hoge oestradiolwaarden tijdens gebruik van een oestrogenreceptorantagonist zou er door interferentie met oestradiol minder goede binding van het medicament met de receptor kunnen ontstaan. Oestradiol werd in de hier beschreven gevallen mede op uitdrukkelijk verzoek van de uiterst goed geïnformeerde patiënten bepaald.

Fulvestrant is niet geregistreerd voor premenopausale vrouwen. De beschreven patiënten zijn post-menopausaal geworden door hormoontherapie en door adnexextirpatie. In beide gevallen werd met fulvestrant gestart in verband met progressie onder de therapie, zoals beschreven. Fulvestrant werd gecontinueerd daar er sprake was van een respons.

### Conclusie

De bepaling van oestradiol wordt beïnvloed door de aanwezigheid van fulvestrant. Het is van belang om bij gebruik van nieuwe medicatie en niet logische laboratoriumwaarden, een interferentie met meetmethoden te overwegen. Hierdoor kan worden voorkomen dat klinische beslissingen op verkeerde gronden worden genomen.

### Dankwoord

Onze dank gaat uit naar dhr. dr. H.C.T. van Zaanen (internist, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam) voor beoordeling van het manuscript, mw. dr. Y.B. de Rijke (Laboratorium Endocrinologie afdeling inwendige geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam) en mw. dr. ir. R. Sanders (Klinisch Chemisch Laboratorium, Vlietland Ziekenhuis, Schiedam) voor hun medewerking en dhr. J.A. Bakker voor technische ondersteuning.

### Referenties

1. Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369 (9574): 1711-23.
2. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257-75.
3. Bijsluiter Immulite 2000. Siemens Medical Solutions Diagnostics, PIL2KE2-18, 2006-12-29.
4. Peekhaus NT, Chang T, Hayes EC, Wilkinson HA, Mitra SW, Schaeffer JM, Rohrer SP. Distinct effects of the antiestrogen Faslodex on the stability of estrogen receptors-alpha and -beta in the breast cancer cell line MCF-7. *J Mol Endocrinol* 2004; 32 (3) : 987-95.
5. Howell A. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13 (3): 689-706.
6. Product Information: Faslodex (R), fulvestrant. Astra-Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, 2002.
7. Curran M, Wiseman L. Fulvestrant. *Drugs* 2001; 61 (6): 807-14.

### Abstract

*Lindeboom FA, Janssen JW, Zuetenhorst JM. False elevated estradiol results when treating with Fulvestrant. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 202-204.*

Two premenopausal women suffering from hormone sensitive breast cancer with bone metastasis were treated with hormone therapy, among which was fulvestrant (Faslodex®). In both patients, unexpectedly high estradiol levels were measured. The molecular structures of fulvestrant and estradiol share a high similarity. It is shown that fulvestrant interferes with the measurement of estradiol. Fulvestrant thereby causes falsely elevated estradiol results. If, when using new medication, unexpected laboratory results are obtained, an interference with the measurement should always be considered.

*Keywords: interference; estradiol; fulvestrant; immuno assay; mammacarcinoma*