Marcus Schuermann

Östrogenbasierte Phytotherapie beim Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes. Neben den heutigen kurablen Möglichkeiten stellt die Systembehandlung beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinom die Methode der Wahl dar. In erster Linie wird hier die Testosteron senkende Therapie auf Basis von GnRH-Analoga angewandt. Leider ist die hierdurch erzielte PSA-Suppression hier im Mittel nur 18–24 Monate anhaltend [1]. Im Rezidivfall ist das Karzinom in der Regel hormonrefraktär. Eine Zweitlinienbehandlung (Flutamid, kombinierter Einsatz von Bicalutamid/GnRH-Analoga, Ketoconazol) ist möglich, jedoch oft nur von kurzer Erfolgsdauer [2–4].

Behandlungsmöglichkeiten beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

In der Therapie des CRPC bleiben nur wenige Möglichkeiten: die systemische Chemotherapie, wobei hier in erster Linie Taxane zum Einsatz kommen (Docetaxel), und in zweiter Linie andere Zytostatika, wie z.B. Mitoxantrone, Carboplatin, Paclitaxel oder Vinorelbine. Neuerdings bieten sich allerdings Auswege an [5–7]. Nach Zulassung Anfang des Jahres ist hier das Präparat Cabazitaxel mit einer zu erwartenden mittleren progressionsfreien Zeit von 2,8 Monaten zu nennen [8]. Alternativ bietet sich demnächst nach erfolgter Zulassung auch die Behandlung mit einem Inhibitor des Testosteronabbaus, dem CYP17a-Inhibitor Abiraterone [9], an. Weitere Möglichkeiten sind bereits in der Zulassungsphase (Sipuleucel T)

Die Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (engl. castrate-resistant prostate cancer = CRPC) ist angesichts der demografischen Entwicklung unserer Gesellschaft eine wachsende Herausforderung unserer Zeit. Die Entwicklung neuer Antiandrogene, Zytostatika der zweiten Generation oder Immuntherapien ist in vollem Gange, jedoch im zukünftig zu erwartenden Einsatz sicherlich äusserst kostspielig. Dagegen steht der etwas obsolet gewordene Einsatz von Östrogenen beim Mann, der sich beim CRPC weiterhin anbietet, wäre da nicht die bekannte Gefahr von Thrombosen und Lungenembolien.

Einen Ausweg bietet die Kombination von Phytoöstrogenen und synthetischem Östrogen in Form einer Magistralrezeptur (Sitosterol comp.). Sie ist wirksam in der Behandlung des CRPC und wird relativ gut toleriert. Die retrospektive Auswertung von über 50 Fällen zeigt, dass das Präparat in etwa 60% eine PSA(prostataspezifisches Antigen)-Reduktion auf >50% des Ausgangswerts bewirkt, verbunden mit einem klinischen Ansprechen. Die mittlere erzielte Behandlungszeit liegt bei über 12 Monaten. Durch ein intensives Patientenmonitoring einschliesslich Präventivmassnahmen lassen sich die anfangs gefürchteten Nebenwirkungen synthetischer Östrogene weitgehend vermeiden. Die Behandlungsform stellt zudem eine kostengünstige Alternative dar.

bzw. in Erprobung (MDV3100, Atrasentan). Zu beachten ist jedoch, dass viele der neueren Therapien auch ein gravierendes Nebenwirkungspotenzial besitzen dürften. Gemeinsam ist allen genannten Präparaten sicherlich auch ein kostspieliger Einsatz und der zeitlich begrenzte Horizont bis zur erneuten Ausbildung von Resistenzen.

Östrogen- und Phytoöstrogen- Einsatz beim Prostatakarzinom

Östrogenpräparationen sind in der Behandlung des Prostatakarzinoms die ersten wirksamen Substanzen gewesen. Seit der Erstverwendung von synthetisch hergestelltem Diäthylstilböstrol (DES) durch Charles Huggins im Jahr 1941 waren sie bis weit in die Neunzigerjahre des vergangenen Jahrhunderts die führenden

Präparate in der Erstlinienbehandlung (Übersicht in [10]). Allerdings zeichnen sie sich durch eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen, Thrombosen und Lungenembolien aus, mit Inzidenzen von 10–30% [10]. Erst ihr Ersatz durch moderne Antiandrogene in den Neunzigerjahren hat mehr Therapiesicherheit gewährleistet, bei gleichem therapeutischem Nutzen.

In der Suche nach verträglicheren Östrogenanaloga hat sich der Fokus seitdem unter anderem der Klasse der Phytoöstrogene zugewandt. Wie eine Reihe strukturanaloger Substanzen vom Typ der Isoflavone besitzen sie östrogenartige Eigenschaften. Der Zusammenhang ergab sich insbesondere aus frühen epidemiologischen Beobachtungen, dass der Verzehr von isoflavonhaltigen Sojaprodukten die Inzidenz von Brust-, Kolon- und

Prostatakrebs herabsetzt [11]. Phytosterole sind Cholesterolabkömmlinge und besitzen durch ihre Steroidstruktur hormonähnliche Eigenschaften. Ihre molekulare Wirkung ist vielfältig:

Insbesondere östrogenanaloge Wirkungen sind experimentell in vitro und im Tierversuch belegt, so z.B. für β -Sitosterol und Campesterol [12]. Phytoöstrogene sind in der Behandlung des Prostatakarzinoms bereits vielfach verwendet worden, meist allerdings nur mit bescheidenem Erfolg trotz guter experimenteller und präklinischer Daten (Übersicht in [13]).

Neuere Forschung belegt den Wirkungsbeitrag von Phytoöstrogenen

Bis in die Neunzigerjahre hinein wurde angenommen, dass alle Östrogen- und Phytoöstrogensubstanzen allein über den klassischen Östrogenrezeptor wirken. Erst durch die Klonierung eines neuen ähnlichen Rezeptors (Östrogenrezeptor Typ β = ER β) durch Kuiper et al. [14] sind die zum Teil antagonistischen Wirkungen verschiedener synthetischer und natürlicher Östrogene besser verständlich. ER β wird interessanterweise vornehmlich in Prostataepithelzellen exprimiert und besitzt in diesen wie in den daraus abgeleiteten Prostatakarzinomzellen antiproliferative Eigenschaften [15]. Phytoöstrogene vom Typ der Isoflavone arbeiten hier insofern als selektive Modulatoren (SERMs) [16].

Neben den direkten Wirkungen auf ER α und ER β ist von vielen Phytosterolextrakten (z.B. Extrakt aus der Sägepalme) zudem bekannt, dass sie auch direkt inhibierend auf den Androgenrezeptor selbst wirken [13]. Konstitutionelle Aktivität des Androgenrezeptors wiederum wird als Schlüsselfaktor in der Ausbildung des CRPC angesehen. Eine weitere Wirkung besteht in der Hemmung des

Enzyms 5-alpha-Reduktase und damit in der Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT). DHT besitzt eine stärkere androgene Wirkung als Testosteron und spielt neben der Ausbildung der benignen Prostatahyperplasie auch beim Prostatakarzinom eine führende Rolle. Schliesslich hemmen Phytosterole auch die Prostaglandinbildung in der Prostata und wirken daher auch lokal antiinflammatorisch. Sie können daher in der Prophylaxe des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen [13].

Kombination von Phytoöstrogenen und synthetischem Östrogen vielversprechend in der Behandlung hormonrefraktärer Prostatakarzinome

Eine interessante Episode um die Jahrtausendwende stellte das Präparat PC-SPES dar, das als Nahrungsergänzungsmittel in den USA frei verfügbar war und von hunderten Patienten als Alternative zur konventionellen Behandlung eingenommen wurde. Eine vom National Cancer Institute (NCI) begonnene Studie belegte den Erfolg, wurde aber, nachdem eine Beimengung synthetischer Östrogene in den verwendeten Chargen nachweisbar war, eingestellt [17].

Geht man von einer tatsächlich vorliegenden Kombination von Östrogenen und Phytoöstrogenen in diesem Präparat aus, so zeigen die publizierten Daten interessanterweise, dass die Kombination durchaus effektiv und sogar weniger nebenwirkungsreich war. Allerdings ist die Patientenzahl für eine definitive Aussage sicherlich nicht ausreichend [17].

Ausgehend von eigenen klinischen Erfahrungen mit phytosterolhaltigen Präparaten aus nicht registrierten Verschreibungen entstand die Vermutung, dass die klinische Wirkung mit der Angabe östrogentypischer Nebenwirkungen seitens der einnehmenden Patienten stark korrelierte. In einem Einzelfall gelang dann auch der

Abb. 1. Magistralrezeptur «Sitosterol comp.»

Nachweis synthetischer Beimengungen von DES in nicht unerheblichem Masse (1,18% DES-Anteil/Kapsel). Basierend auf den Daten von Oh et al. [17] und dem beobachteten guten klinischen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil entschieden wir uns, eine analoge Magistralrezeptur wie folgt herzustellen: Sie enthält wichtige Ressourcen von Phytosterolen (Beta-sitosterol, Campesterol, Brassicasterol, Quercetin, Resveratrol), aber auch bekannte, in der Behandlung von Prostataerkrankungen gebräuchliche pflanzliche Extrakte (*Serenoa repens* (Sägepalme), *Scutellaria baicalensis* (Baikal-Helmkraut), *Urtica dioica* (Grosse Brennnessel)). Zugesetzt wird diesem Präparat 1 mg DES pro Kapsel, im folgenden Sitosterol comp. (Abb. 1) genannt.

Seit Mai 2008 wurden Männer mit hormonrefraktärem lokalem und fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach Aufklärung über Wirkungsweise und Nebenwirkungsspektrum mit Sitosterol comp. behandelt. Mehrheitlich haben sich insbesondere Männer für dieses Präparat entschieden, die einen sicheren biochemischen Progress mit PSA-Anstieg aufwiesen,

aber noch symptomfrei und damit noch nicht in klassischer Weise therapiebedürftig waren. Patientendaten, Laborbefunde und Bildgebung wurden, so weit erforderlich, in einer laufenden, elektronisch basierten Krankenakte erfasst.

Nebenwirkungsprofil lässt sich eingrenzen

Eine bisherige systematische Auswertung von 33 Fällen ergab einen engen dosis- und zeitabhängigen Zusammenhang mit der Einnahme des synthetischen Präparats DES (Tab. 1). So zeigten sich insbesondere Mamillenspannung, Wadenkrämpfe, Magenbrennen, Inappetenz, Diarrhöen, Hitzewallungen, verminderte grobe Kraft, in Einzelfällen auch Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung. In 3 Fällen kam es zu Thrombosen der tiefen Beinvenen, in 2 Fällen davon auch zu einer Lungenembolie. Laborchemisch lässt sich eine deutliche Testosteronsenkung in den Fällen nachweisen, die zuvor keine antiandrogene Therapie erhalten bzw. pausiert hatten. In der Mehrzahl der Fälle mit antiandrogener Vorbehandlung wurde zum Teil ein minimaler Testosteronanstieg beobachtet.

Zwischenzeitlich wurden ca. 150 Männer mit Sitosterol comp. behandelt.

Trotz konsequenter Risikoerfassung und weitgehender prophylaktischer Heparinisierung definierter Risikopatienten (Patienten mit idiopathischer oder erworbener Thrombophilie, kardiovaskulären Risiken oder hoher Tumorlast bzw. PSA >100 ng/ml) waren zuletzt noch weitere Ereignisse zu verzeichnen. Aus diesem Grund ist zuletzt eine allgemeine prophylaktische Intervention mit ASS 100 (Nichtisotriktträger) und prophylaktische Antikoagulation aller Risikoträger aus unserer Sicht erforderlich. Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (Magenbrennen, Inappetenz, Diarrhöen) lassen

sich durch vorsichtige Eingewöhnung (moderate Dosissteigerung) lindern. Mastodynien sind häufig, im Verlauf der Therapie meist nachlassend. Gynäkomastien dagegen werden oft als störend empfunden und sind bis zu einem gewissen Grad gleichfalls häufig (Tab. 1). Aus diesem Grund sollte eine prophylaktische Mamillenbestrahlung bei Therapieaufnahme angeboten werden. Es ist jedoch unsere klinische Erfahrung, dass bei antihormon vorbehandelten Männern vielfach schon eine Gynäkomastie besteht bzw. nicht alle Männer eine Radiotherapie der Mamillen aus unterschiedlichen Gründen für erforderlich erachten. Eine über die Anfangsmonate fortschreitende Gynäkomastie dagegen ist seltener und kann, wenn erforderlich, allenfalls chirurgisch korrigiert werden. Eine frühzeitige Aufklärung und Intervention in dieser Richtung sei dennoch betont.

Einsatzgebiete von Sitosterol comp.

Die Wirkung von Sitosterol comp. bei Patienten mit CRPC ist eindrucksvoll. Dies gilt in erster Linie für Patienten im lokalisierten Stadium. Abbildung 2a und 2b zeigen jeweils einen solchen Fall. Die entsprechenden Patienten

erlitten unter fortlaufender Therapie mit GnRH-Analogen ein biochemisches Rezidiv und waren in zweiter Linie bis zuletzt mit niedrig dosiertem Sitosterol comp. einstellbar. Ein Unterbruch führt, wie Abb. 2b zeigt, durchaus zu einem raschen PSA-Wiederanstieg. In der Regel wird die maximale PSA-Suppression angestrebt; im Einzelfall kann ein höherer Zielwert angestrebt werden. Letzteres hat in kontrollierten Fällen den Vorteil der geringeren Testosteronsuppression. Im metastasierten Stadium ist der Einsatz nach bisherigen Erfahrungen zeitlich limitierter und erfordert höhere Dosierungen. Abbildung 2c zeigt beispielhaft einen solchen Fall. Es ist erkennbar, dass die Serum-PSA-Werte bei Therapiebeginn deutlich höher liegen als beim lokalisierten CRPC. In einem Extremfall (Ausgangs-PSA 4433,3 ng/ml) gelang eine erfolgreiche transiente PSA-Suppression einhergehend mit klinisch rasch erzielter Schmerzfreiheit für mehrere Wochen (Abb. 2d und 2e).

Eine retrospektive Auswertung der Daten gelang retrospektiv bei 52 Patienten (Tab. 2). Mittlere Behandlungszeiten lagen bei <12 Monaten für 63,5% der Männer und 19,2% für 5–12 Monate. In 17,3% wurde die Behand-

Tab. 1. Erfassbares Nebenwirkungsprofil von Sitosterol comp.^a

Nebenwirkung	Patientenzahl, Betroffene/Gesamtzahl	Relativanteil, %
Gynäkomastie	17/28	60,7
Mastodynie	16/30	53,3
Magenbrennen	16/31	51,6
Wadenschmerzen	14/28	50,0
Libidoverlust/Impotenz	7/16	43,8
Erschöpfung/Müdigkeit	10/28	35,7
Diarrhöen	7/24	29,2
Schwitzen/Hitzewallungen	2/18	11,1
Beinvenenthrombose	3/35	8,6
Lungenembolie	2/33	6,1

^aRetrospektivanalyse behandelter und auswertbarer Patienten in 2008–2010.

Tab. 2. Mittlere Behandlungsdauer mit Sitosterol (PSA)^a

Behandlungszeitraum, Monate	Patientenzahl, n = 52	Relativverteilung, %	Interpretation
0–4	9	17,3	kein Ansprechen
5–12	10	19,2	intermittierendes Ansprechen
>12	33	63,5	Langzeitansprechen

^aRetrospektivanalyse behandelter und auswertbarer Patienten in 2008–2010.

lung frühzeitig aufgegeben. Gründe hierfür waren fehlende Wirksamkeit, Intoleranz der Medikation und therapieassoziierte Komplikationen. Das PSA-Ansprechen konnte für 49 Patienten retrospektiv ermittelt werden (Tab. 3). Es zeigte ein Ansprechen des Serum-PSA in etwa 61,2% der Fälle (Reduktion auf >50% des Ausgangswerts), in etwa 18,4% eine Stabilisierung und in 20,4% ein progressives Fortschreiten der Erkrankung (PSA >25% des Ausgangswerts).

Wirksamkeit auch in der Kombination mit Taxanen

Eine weitere Beobachtung ist die gesteigerte Wirkung bei paralleler zytostatischer Therapie mit Taxotere. Insbesondere Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen scheinen von der gleichzeitigen Therapie zu profitieren, mit zum Teil dramatischen PSA-Rückbildungen (Abb. 2). Gründe hierfür könnten in der synergistischen Wirkung von DES und

Taxotere in der Hemmung der Tubulusdepolymerisation liegen [18]. Möglicherweise wird der zytostatische Effekt auch durch die antiandrogene Wirkung des Phytoöstrogenanteils verstärkt. Behandlungszeiträume sind nach bisherigen Erfahrungen entsprechend der klinisch fortgeschrittenen Situation kürzer, in der Regel mit einer Remissionszeit um 6 Monate.

Abweichung vom Ausgangswert, %	Patientenzahl, n = 49	Relativverteilung, %	Interpretation
↑ >25	10	20,4	progredient
↑ <25 / ↓ <50	9	18,4	stabiler Verlauf
↓ >50	30	61,2	regredient

^aRetrospektivanalyse behandelter und auswertbarer Patienten in 2008–2010.

Tab. 3. Tumormarkeraktivität nach 3 Monaten (PSA)^a

Abb. 2. PSA-Verlauf unter Sitosterol comp. **a** Beispiel für ein lokal rezidiertes Prostatakarzinom; P.V., 1931. **b** Beispiel für ein lokal rezidiertes Prostatakarzinom; D.C., 1948. **c** Beispiel für ein fortgeschrittenes, metastatisches Prostatakarzinom; A.K., 1931. **d,e** Beispiel für die Akutsituation eines symptomatischen, fortgeschrittenen, metastasierten Prostatakarzinoms: **d** PSA-Verlauf; B.D., 1938. **e** Verlauf der Schmerzintensität gemäss VAS-Skala.

Weitergehende Beobachtungsstudie zur Therapieoptimierung

Seit Jahresbeginn erfolgt eine systematischere Erfassung aller Neupatienten in Bezug auf Behandlung mit dem Präparat Sitosterol comp. Neben allgemeinen tumorbezogenen Daten durchläuft ein Patient quartalsbezogen eine strukturierte klinische Visite, Laboranalysen mit Toxizitätsprofil sowie alle 6 Monate eine Bildgebung, sofern erforderlich. Hauptfokus bleibt der Einsatz im Stadium des CRPC, wobei auch ein Simultaneinsatz mit Taxan-haltiger Chemotherapie und nachfolgende Erhaltungstherapie mit Sitosterol klinisch geprüft wird.

Zusammenfassend erweist sich die Magistralrezeptur Sitosterol comp. schon heute als eine wirksame Alternative in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, insbesondere beim CRPC. Je früher die Präparation eingesetzt wird (insbesondere bei PSA-Ausgangswert <10 ng/ml), desto langfristiger ist der klinische Benefit. In weiter fortgeschrittenen Stadien (PSA-Ausgangswert >200 ng/ml) ist dagegen auch an eine simultane Kombination mit Taxan-haltiger Chemotherapie oder lokaler Radiotherapie zu denken. Die

bislang erhaltenen Erkenntnisse beruhen jedoch noch auf anekdotischen Fällen und erlauben derzeit keine Kategorisierung. In jedem Fall bedarf es weiterführender klinischer Studien, um den Einsatz von Sitosterol comp. beim CRPC künftig detaillierter zu evaluieren.

Literatur

- 1 Cook T, Sheridan WP: Development of GnRH antagonists for prostate cancer: new approaches to treatment. *Oncologist* 2000;5:162–168.
- 2 Miyake H, Hara I, Eto H: Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:791–795.
- 3 Lukka H, Waldron T, Klotz L, et al: Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer – a systematic review. *Curr Oncol* 2006;13:81–93.
- 4 Wilkinson S, Chodak G: An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:581–584.
- 5 Sonpavde G, Sternberg CN: Contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011;21:241–247.
- 6 Wu Y, Rosenberg JE, Taplin ME: Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23:290–296.
- 7 Macfarlane RJ, Chi KN: Research in castration-resistant prostate cancer: what does the future hold? *Curr Oncol* 2010;17:80–86.
- 8 de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone

for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–1154.

- 9 de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;26:364.
- 10 Malkowicz SB: The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58:108–113.
- 11 Brandi ML: Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. *Calcif Tissue Int* 1997;61:5–8.
- 12 Atif B, CS Fink: Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 2000;130:2127–2130.
- 13 Morrissey C, Watson RW: Phytoestrogens and prostate cancer. *Curr Drug Targets* 2003;4:231–241.
- 14 Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5925–5930.
- 15 Stettner M, Kaulfuss S, Burfeind P: The relevance of estrogen receptor-beta expression to the antiproliferative effects observed with histone deacetylase inhibitors and phytoestrogens in prostate cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2626–2633.
- 16 Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson BO, et al: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4252–4263.
- 17 Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al: Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3705–3712.
- 18 Montgomery RB, Nelson PS, Lin D, Ryan CW, Garzotto M, Beer TM: Diethylstilbestrol and docetaxel: a Phase II study of tubulin active agents in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2007;110:996–1002.