Axel von Manitius

Phytotherapie bei Erkrankungen der Prostata

In der Urologie haben Phytotherapeutika eine lange Tradition. In Deutschland wurden die Behandlungskosten bis 2004 von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen, was eine starke Verbreitung und Anwendung im deutschsprachigen Raum zur Folge hatte. Seit 2004 und dem Wegfall der kassenpflichtigen Verschreibung konnte dort allerdings ein deutlicher Rückgang der Popularität verzeichnet werden. Um auf dem Markt zu überleben, sind die Hersteller nun gefordert, die Wirksamkeit der Präparate nach modernen Massstäben überprüfen zu lassen. Viele pflanzliche Arzneistoffe konnten diesen Anforderungen nicht standhalten und fristen seither ein Schattendasein. Andere hingegen konnten in Studien ihre Überlegenheit gegenüber einem Placebo unter Beweis stellen und überraschend in Vergleichsstudien mit anerkannten pharmazeutischen Therapeutika gleichwertige Ergebnisse erzielen. Doch wann ist der Einsatz von Phytotherapeutika bei der Behandlung von Erkrankungen der Prostata nun wirklich sinnvoll und gerechtfertigt?

Prostataobstruktionssyndrom

Hierbei handelt es sich um eine symptomatische Störung der Harnblasenentleerung infolge einer vergrösserten Prostata (analog: benigne Prostatahyperplasie, BPH; benigne Prostataobstruktion, BPO). Das klinische Krankheitsbild lässt sich in obstruktive und irritative Beschwerden gliedern. Zu den klassischen obstruktiven Beschwerden gehören das initiale Warten und Pressen zur Einleitung der Miktions sowie der abgeschwächte Harnstrahl. Typische

Die Pflanzenheilkunde ist eine der ältesten medizinischen Therapien und kann weltweit sowie in allen Kulturen gefunden werden. Sie basiert auf der Heilpflanzenkunde (Phytopharmakognosie), enthält aber auch Aspekte der Pharmakologie, der Pharmazeutik sowie der Toxikologie und kann daher dem Überbegriff der pharmazeutischen Biologie zugeordnet werden. Sinn und Aufgabe der Phytotherapie ist es, Pflanzen und Pflanzenprodukte bzw. deren Inhaltsstoffe auf ihre medizinisch-therapeutische Wirkung hin zu erforschen.

irritative Beschwerden sind die Polakisurie, der imperative Harndrang und die Nykturie.

Das sicherlich bekannteste und als am wirksamsten empfundene Phytotherapeutikum in diesem Bereich ist der Extrakt aus der Sägepalmenfrucht (*Serenoa repens*, *Sabal serrulata*), der von einer Vielzahl von Anbietern in der Schweiz vertrieben wird. Viele Studien, die die Wirksamkeit gegenüber Placebo und den gängigen pharmazeutischen Präparaten (Tamsulosin, Finasterid) untersuchten, konnten eine Überlegenheit gegenüber Placebo bzw. gleichwertige Effekte im Vergleich mit Tamsulosin und Finasterid nachweisen [1–6].

In einer Cochrane-Übersicht aus dem Jahr 2002 [7] wurden alle bis dato publizierten Studien analysiert und die Wirksamkeit des Sägepalmenextrakts im Vergleich zu Placebo bestätigt. In einem erneuten Review aus dem Jahr 2009 [8] hingegen wurde die Überlegenheit gegenüber Placebo in den meisten Endpunkten wieder abgelehnt. Eine Überlegenheit konnte jedoch für das Symptom Nykturie signifikant bestätigt werden. Der Einsatz von Sägepalmenextrakten erscheint daher zumindest bei Nykturie als führendem Symptom und allenfalls zur Ausnutzung des Placeboeffekts bei milden, irritativen Beschwerden gerechtfertigt.

Praktische Empfehlung: Aus persönlicher Erfahrung erscheint die

Kombination von *S. serrulata* mit Brennnessel- und Roggenpollenextrakt in jeweils hoher Dosierung deutlich effektiver bei der Behandlung irritativer Symptome zu sein als die Einzelsubstanzen. Bei obstruktiven Beschwerden und nachweisbarer Restharnbildung ist die Gabe von Sägepalmenextrakten und auch anderen Phytotherapeutika nicht sinnvoll.

Chronische abakterielle Prostatitis

Der Symptomkomplex chronische abakterielle Prostatitis (WHO NIH III a+b; chronisches Schmerzsyndrom des Beckens) ist gekennzeichnet durch ein Brennen in der Harnröhre, Druckgefühl und Schmerzen im Genital-/Perineal- und Analbereich, Miktionsstörungen sowie häufig auch durch weitere Beschwerden (z.B. Depressivität). Typisch ist ein langer Krankheitsverlauf, der sich auch trotz zahlreicher Therapieversuche nicht bessert. Es handelt sich um das häufigste urologische Krankheitsbild bei Männern über 50 Jahren, dessen Ätiologie unklar ist. Es werden zum einen eine infektiöse und eine nichtinfektiöse Genese propagiert. Die Bandbreite der Differenzialdiagnosen ist sehr gross (Proktitis, Analfissur, Hämorrhoiden, Urethritiden, infektiöse und nichtinfektiöse Zystitiden, Erkrankungen des Wirbel- und Bandscheibenapparats, Symphysitis, Leistenhernien,

muskuläre Verspannungen, psychische Erkrankungen usw.), was sicherlich zu den Schwierigkeiten einer erfolgreichen Therapierbarkeit beiträgt.

Die heutzutage am häufigsten verordnete Therapie besteht in der Verschreibung eines Antibiotikums (in der Regel Ciprofloxacin), eines Antiphlogistikums (Ibuprofen, Diclofenac oder Ähnliches) und eines selektiven Alphablockers (Tamsulosin). Die Wirksamkeit dieser Therapeutika ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht ausreichend belegt [9], was die Erfahrung in der täglichen Praxistätigkeit eindrücklich bestätigt. Bei nicht vorbehandelten Patienten ist ein Therapieversuch mit Ciprofloxacin oder Levofloxacin dennoch gerechtfertigt. Stellt sich keine Besserung ein, ist der Therapieversuch zu beenden. Eine Behandlung über mehr als 2 Wochen, wie es häufig noch praktiziert wird, ist nicht zu rechtfertigen.

Einige Phytotherapeutika haben sich als potenziell wirksam herausgestellt. Pollenextrakte und Quercetin [10, 11] scheinen die beste Wirksamkeit zu besitzen. Der Wirkungsmechanismus ist unklar. Vermutet wird eine lokal antioxidative Wirkung bei leukozyteninduzierter Freisetzung von freien Radikalen im Prostatagewebe. Verstärkt wird die Wirkung durch die Kombination mit Bromelain und Papain (Enzyme aus der Ananas bzw. Papaya) [12].

Praktische Empfehlung: Phytotherapeutische Begleittherapie mit Pollenextrakt (z.B. Pollstimol®), Quercetin (z.B. Brennesselextrakte) und Bromelain (z.B. Traumanase®).

Prostatakarzinom

Bei der Behandlung des Prostatakarzinoms sei mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass eine Therapie mit Pflanzenwirkstoffen nicht geeignet ist, eine schulmedizinische Therapie (Operation, Radiatio, Active Surveillance, Hormontherapie, Chemotherapie) zu ersetzen. Die Phytotherapie

eignet sich hier ausschliesslich als begleitende Behandlung insbesondere im Rahmen der Active Surveillance und bei einer Therapie mit LHRH-Analoga oder Antiandrogenen.

Granatapfelextrakt (Granatapfelpolyphenole)

Auf dem ASCO-Meeting im Juni 2011 wurden die aktuellen Studienergebnisse von Paller et al. vorgestellt [13]. Es konnte hier in einer doppelblinden, randomisierten Studie an 104 Prostatakarzinompatienten mit PSA-Rezidiv nach Primärtherapie eine signifikant verlängerte Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (PSA) durch die Einnahme von Granatapfelextrakt nachgewiesen werden. Die in insbesondere fermentiertem Granatapfel vorkommenden Flavonoide (z.B. Kaempferol, Quercetin, Naringenin, Luteolin) begünstigen auch bei bereits hormonrefraktären Prostatakarzinomen (Progression unter Androgen-deprivation und -blockade) den Verlauf [13, 14].

Belamcanda chinensis (Leopardenblume)

Die Leopardenblume ist eine Pflanze aus der Gattung der Schwertlilien und stammt aus Südostasien. Sie findet seit längerem Verwendung in der traditionellen Chinesischen Medizin. Aus ihrer Wurzel wird das Phytoöstrogen Tectorigenin gewonnen. Tectorigenin bewirkt an der Prostatakarzinomzelle eine Stimulation des beta-2-Östrogenrezeptors. Es kommt hierdurch zu einer Downregulation der Überexpression von Androgenrezeptoren an der Oberfläche der Prostatakarzinomzelle. Die Überexpression von Androgenrezeptoren ist ein wichtiger Mechanismus bei der Entwicklung der sogenannten Hormonresistenz des Prostatakarzinoms unter der Testosterondeprivationstherapie mit LHRH-Analoga [15–17]. Eine Forschungsgruppe des Humangenetischen Instituts unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Burfeind in Kooperation mit dem Labor für experimentelle Urologie der Urologischen Universitätsklinik in Göttingen

erforscht zurzeit die genauen Mechanismen und letztendlich die Anwendbarkeit bei betroffenen Patienten [18].

Modifiziertes Citruspektin

In präklinischen Studien wurde durch modifiziertes Citruspektin (MCP) eine Apoptose-einleitende Wirkung sowie eine Hemmung der Zellproliferation von hormonabhängigen sowie auch hormonunabhängigen Prostatakarzinomzellen nachgewiesen [19].

In Studien mit sehr kleinen Patientenzahlen konnte gezeigt werden, dass MCP die PSA-Verdopplungszeit bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien eines Prostatakarzinoms signifikant verlängern kann. Es bewirkt zudem eine Hemmung der Metastasenbildung durch eine hohe Affinität an Galectin-3, einem Oberflächenglykoprotein der Prostatakarzinomzelle, das für die Bildung von Metastasen bedeutsam ist. Diese Wirkung beschränkt sich nicht nur auf Prostatakarzinomzellen, sondern wird auch bei Kolon-, Leber- und Hauttumoren beobachtet [20–23].

Östrogenbasierte Phytotherapie (Sitosterol comp.)

Die Wirksamkeit von synthetischem Östrogen auf das Prostatakarzinom ist hinlänglich bekannt. Sein Einsatz ist seit der Einführung der LHRH-Analoga und Antiandrogene allerdings aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungspotenzials (thromboembolische Komplikationen) unüblich geworden. Untersuchungen und Erfahrungen mit östrogenhaltigen Mischpräparaten (Diethylstilbestrol (DES) + Phytoöstrogene + Flavonoide) zeigen eine gute Wirksamkeit bei der Bekämpfung des Prostatakarzinoms bei insgesamt geringerer Komplikationsrate [24]. Wir setzen daher in der Aeskulap-Klinik zur Behandlung des nicht kurativ behandelbaren, hormonrefraktären Prostatakarzinoms eine entsprechende Magistralrezeptur (Sitosterol comp.) ein. Eine Kapsel à 500 mg enthält als wirksame Bestandteile DES 1 mg, Beta-Sitosterol, Campesterol, Brassi-

casterol, *S. repens*, Quercetin, *Scutellaria baicalensis*, Resveratrol und *Urtica dioica*. Die hemmende Wirkung auf das Prostatakarzinomwachstum ist belegt [24, 25]. Wir erreichen dadurch indirekt eine sehr gute Schmerzlinderung bei fortgeschrittener ossärer Metastasierung. Nicht geeignet ist die Behandlung bei erhöhter Thrombosegefahr sowie bei relevanter koronarer Herzkrankheit. Als weitere Nebenwirkungen beobachtet man ein Brustdrüsenwachstum und eine Überempfindlichkeit der Mamillen sowie gelegentlich Magenbeschwerden und Wadenspannung. Zur Kontrolle der möglichen Komplikationen wird auf eine einschleichende Dosierung geachtet. Die Patienten werden engmaschig überwacht und zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen mit niedermolekularen Heparinpräparaten in prophylaktischer Dosierung behandelt. Bei drohender Gynäkomastie und Gynäkodynie kann eine vorbeugende Mamillenradiatio sinnvoll sein.

Die Studienlage der hier exemplarisch erwähnten Phytotherapeutika lässt noch keine abschliessende Beurteilung der Wirksamkeit zu, auch wenn die bisherigen Resultate vielversprechend sind. Eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie sowie auch zur Prävention scheint gerechtfertigt. Wir verwenden standardmässig Phytotherapeutika bei den entsprechenden Prostataleiden als Begleittherapie. Insbesondere bei der chronischen Prostatitis und als begleitende Behandlung beim Prostatakarzinom im Rahmen der Active Surveillance und in den fortgeschrittenen Stadien unter Androgenentzugstherapie sowie auch bei androgenunabhängigen Karzinomen setzen wir die beschriebenen Pflanzenwirkstoffe mit subjektiv gutem Erfolg ein.

Die Wirksamkeit der östrogenbasierten Phytotherapie ist belegt. Ihr Einsatz bleibt aber auf das fortgeschrittene, hormonrefraktäre Prostatakarzinom beschränkt sowie dem im Umgang mit Hormon- und Chemo-

therapie erfahrenen Uroonkologen vorbehalten.

Literatur

- Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P: Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996;29:231–240.
- Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP: Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41:497–507.
- Glemaïn P, Coulanges C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G; Groupe de l'essai OCOS: Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial (article in French). *Prog Urol* 2002;12:395–403.
- Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC: Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol* 2005;48:269–276.
- Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP, Schulman CC: Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis. *Eur Urol* 2004;45:773–779.
- Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C: Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998;280:1604–1609.
- Wilt T, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Mulrow C, Lau J: *Serenoa repens* for benign prostate hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD001423.
- Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD001423.
- McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt T: Interventions for Chronic Abacterial Prostatitis. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd., 2007.
- Elist J: Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2006;67:60–63.
- Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W: A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;56:544–551.
- Capodice JL, Bemis DL, Buttyan R, Kaplan SA, Katz AE: Complementary and alternative medicine for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:495–501.
- Carducci MA, Paller CJ, Wozniak P, et al.: A phase II study of pomegranate extract for men with rising prostate-specific antigen following primary therapy. *ASCO Annual Meeting* 2011. Poster Discussion Session. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 7):abstr 11.
- Pantuck AJ, Zomorodian N, Beldegrun A: Phase II study of pomegranate juice with prostate cancer and increasing PSA. *Curr Urol Rep* 2006;7:7.
- Thelen P, Scharf JG, Burfeind P, Hemmerlein B, Wuttke W, Spengler B, Christoffel V, Ringert RH, Seidlová-Wuttke D: Tectorigenin and other phytochemicals extracted from leopard lily *Belamcanda chinensis* affect new and established targets for therapies in prostate cancer. *Carcinogenesis* 2005;26:1360–1367.
- Thelen P, Peter T, Hünermund A, Kaulfuss S, Seidlová-Wuttke D, Wuttke W, Ringert R-H, Seseke F: Phytoestrogens from *Belamcanda chinensis* regulate the expression of steroid receptors and related cofactors in LNCaP prostate cancer cells. *BJU Int* 2007;100:199–203.
- Morrissey C, Bektic J, Spengler B, Galvin D, Christoffel V, Klocker H, Fitzpatrick JM, Watson RW: Phytoestrogens derived from *Belamcanda chinensis* have an antiproliferative effect on prostate cancer cells in vitro. *J Urol* 2004;172:2426–2433.
- www.humangenetik.gwdg.de/HG/1/index.php?i=Fo&=Einfluss.
- Yan J, Katz A: PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and -independent prostate cancer cells. *Integr Cancer Ther* 2010;9:197–203.
- Guess BW, Scholz MC, Strum SB, Lam RY, Johnson HJ, Jennrich RI: Modified citrus pectin (MCP) increases the prostate-specific antigen doubling time in men with prostate cancer: a phase II pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:301–304.
- Hayashi A, Gillen AC, Lott JR: Effects of daily oral administration of quercetin chalcone and modified citrus pectin on implanted colon-25 tumor growth in Balb-c mice. *Altern Med Rev* 2000;5:546–552.
- Liu H-Y, Huang Z, Yang G, Lu W, Yu N: Inhibitory effect of modified citrus pectin on liver metastases in a mouse colon cancer model. *World J Gastroenterol* 2008;14:7386–7391.
- Platt D, Raz A: Modulation of the lung colonization of B16-F1 melanoma cells by citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:438–442.
- Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ: 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.
- Schuermann M: Östrogenbasierte Phytotherapie beim Prostatakarzinom. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 2011;23:267–271.