

Urologe 2018 · 57:846–849  
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0687-2>  
 Online publiziert: 6. Juni 2018  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2018



Friedemann Zengerling

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

# Phytotherapie bei benigner Prostatahyperplasie

## Originalpublikation

Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ (2012) *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 12:CD001423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub3>

## Hintergrund

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine nicht maligne Vergrößerung der Prostata, welche zu obstruktiven und irritativen Symptomen des unteren Harntraktes („lower urinary tract symptoms“, LUTS) führen kann. LUTS, die mit BPH assoziiert sind, werden häufig mit aus Pflanzen und Kräutern hergestellten Phytotherapeutika behandelt. Der Extrakt der Beere der amerikanischen Säge- bzw. Zwergpalme *Serenoa repens* (SR), welche auch unter der botanischen Bezeichnung *Sabal serrulatum* bekannt ist, ist eines von verschiedenen zur Verfügung stehenden Phytotherapeutika zur Behandlung der BPH.

## Ziele

Ziel des systematischen Reviews ist es, die Wirkungen und Schäden von SR für die Behandlung der LUTS bei Männern mit einer BPH zu beurteilen.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

## Suchmethodik

Wir suchten in allgemeinen und spezifischen Datenbanken, einschließlich Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, SCOPUS, BIOSIS Previews, LILACS, ClinicalTrials.gov, Controlled-Trials.com, World Health Organization (WHO) und Google Scholar nach Studien. Außerdem wurden systematische Reviews, Referenzen und Behandlungsleitlinien händisch durchsucht. Es bestand keine Einschränkung hinsichtlich der Sprache.

## Auswahlkriterien

Studien waren geeignet, wenn sie in einem randomisierten Vergleich Männer mit symptomatischer BPH einschlossen, die für mindestens 4 Wochen mit SR (als Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu Placebo oder einer anderen Intervention behandelt wurden und klinische Endpunkte, wie Skalen für urologische Symptome, Symptome und urodynamische Messparameter erfasst wurden. Mindestens zwei Autoren (JT, RM) beurteilten unabhängig voneinander die Einschlussfähigkeit der Studien.

## Datensammlung und Analyse

Ein Review-Autor (JT) extrahierte Informationen zu Patienten, Interventionen und Endpunkten, welche dann von einem weiteren Autor (RM) überprüft

wurden. Der Hauptendpunkt, um die Wirksamkeit von SR gegenüber Placebo/einer aktiven Kontrolle zu beurteilen, war die Veränderung der Werte urologischer Symptomskalen, wobei validierte Skalen gegenüber unvalidierten als höherwertig eingestuft wurden. Sekundäre Endpunkte umfassten Veränderungen bezüglich einer Nykturie und urodynamische Messparameter. Der Hauptendpunkt bezüglich Schäden war die Anzahl der Männer, die unerwünschte Wirkungen berichteten.

## Hauptergebnisse

In einer Metaanalyse von zwei hochwertigen Langzeitstudien ( $n=582$ ) war eine Therapie mit SR-Placebo in der Reduktion von LUTS, basierend auf der AUA, nicht überlegen (Mittelwertdifferenz [MD] 0,25 Punkte, 95 %-Konfidenzintervall [KI] –0,58 bis 1,07). Eine über 72 Wochen andauernde Studie mit Evidenz von hoher Qualität, welche den American Urological Association Symptom Score Index benutzte, berichtete, dass SR in doppelter und 3-facher Dosierung einer Placebotherapie ebenfalls nicht überlegen war. In derselben Studie war der Anteil der klinischen Responder (Verbesserung um mindestens 3 Punkte) nahezu identisch (42,6 und 44,2 % für SR bzw. Placebo) und unterschieden sich nichtsignifikant (RR 0,96; 95 %-KI 0,76 bis 1,22).

Diese Aktualisierung, welche unsere vorherigen Schlussfolgerungen nicht

ändert, schloss zwei neue Studien mit 444 zusätzlichen männlichen Teilnehmern ein, was einem Zuwachs von 8,5% (5666/5222) gegenüber der Review-Aktualisierung von 2009 entspricht und einem Zuwachs von 28,8% (1988/1544) bezüglich unseres hauptsächlichlichen Vergleichs, SR-Monotherapie vs. Placebo (17 Studien). Insgesamt wurden 5666 Männer aus 32 randomisierten kontrollierten Studien mit einer Studiendauer von 4 bis 72 Wochen ausgewertet. 27 Studien waren doppelblindet und 14 Studien hatten eine hinreichend verdeckte Gruppenzuteilung.

In einer Studie mit Evidenz von hoher Qualität ( $n=369$ ) führte SR nicht zu einem signifikanten Rückgang der nächtlichen Miktionen auf der AUA Nocturia Scale (auf einer Skala von 0–5) nach 72-wöchiger Nachbeobachtung (einseitiger Test,  $p=0,19$ ).

Die drei hochwertigen Studien mit mittlerer bis langer Studiendauer fanden heraus, dass die maximale Harnflussrate durch SR gegenüber Placebo nicht verbessert wurde (MD 0,40 ml/s; 95%-KI -0,30 bis 1,09).

Bei dem Vergleich der Prostatagröße (durchschnittliche Änderung vom Ausgangswert) berichtete eine hochwertige 12-Monats-Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen SR und Placebo (MD -1,22 cc; 95%-KI -3,91 bis 1,47).

## Schlussfolgerung der Autoren

SR in doppelter und 3-facher Dosierung führte zu keiner Verbesserung in der Harnflussrate oder Prostatagröße bei Männern mit Symptomen des unteren Harntraktes infolge einer BPH.

## Kommentar

Bei Männern ab dem 50. Lebensjahr wird mit zunehmendem Alter vermehrt ein benignes Prostata-syndrom diagnostiziert. Dieses führt häufig zu Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS), welche wiederum die Lebensqualität betroffener Männer relevant einschränken kann. Außer in Fällen, in denen ein abwartendes Vorgehen aufgrund geringer Symptome ausreicht oder in Fällen, bei denen ein operatives Vorgehen unverzichtbar

ist, werden häufig orale Medikamente zur Therapie der LUTS eingesetzt. In Deutschland zugelassen und durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattungspflichtig sind in dieser Indikation Alpharezeptorblocker (z. B. Tamsulosin), 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer (z. B. Finasterid) oder der PDE5-Hemmer Tadalafil. Aufgrund der Tatsache, dass es sich beim Einsatz dieser Präparate um Dauertherapien handelt und die Substanzen mit potentiellen Nebenwirkungen behaftet sind, besteht unter den betroffenen Männern eine große Nachfrage nach einer Behandlung ihrer Symptome durch aus Pflanzen gewonnenen Arzneimitteln (Phytotherapeutika), die von Patienten häufig als unbedenklicher eingeschätzt werden. Trotz häufig geringer Evidenz ist eine ganze Reihe von pflanzlichen Medikamenten in Apotheken erhältlich und wird auch entsprechend beworben. Das vorliegende Cochrane Review befasst sich mit der Frage, ob Extrakte aus den Beeren der Amerikanischen Sägezahnpalme (SR) zu einer Verringerung von LUTS-Symptomen (primärer Endpunkt) und zu einer Verbesserung von verschiedenen Miktionsparametern (sekundäre Endpunkte) bei Männern mit BPS führt. Sägezahnpalmenextrakte enthalten neben geringen Mengen an Phytosterolen in erster Linie freie Fettsäuren, denen die Hauptwirkung der angenommenen Effekte zugeschrieben wird. Hierbei werden u. a. antiandrogene Wirkungen, eine Reduktion der 5 $\alpha$ -Reduktase, die Verminderung von Wachstumsfaktoren und antiinflammatorische Eigenschaften postuliert [1, 5].

Die Autoren kommen in diesem zuletzt 2012 aktualisierten Cochrane Review zu dem Schluss, dass SR in einer Dosierung von 320–960 mg/Tag gegenüber einer Behandlung mit Placebo zu keiner Verbesserung der anhand des AUA-Symptomfragebogens gemessenen LUTS-Symptomatik kommt (primärer Endpunkt). Es kam jedoch unter einer Therapie mit SR zu einer Reduktion der Nykturie mit einer Hazard Ratio von -0,79 (95%-KI -1,28 bis -0,29), was im Mittel einem nächtlichen Toilettengang weniger entspricht. Bezüglich der maximalen Harnflussrate ( $Flow_{max}$ ) wiederum bestand kein signifikanter

Unterschied (Hazard Ratio 0,40; 95%-KI -0,30 bis 1,09). Für den direkten Vergleich zwischen SR und Tamsulosin war die Evidenzlage bei nur zwei eingeschlossenen, randomisiert kontrollierten Studien (RCT) gering [2, 4], beide Studien fanden eine ähnliche Effektivität beider Substanzen bzgl. des IPSS-Scores und des  $Flow_{max}$ . Die oben genannten Daten basieren auf relativ kleinen Patientenkollektiven, die sich in der Metaanalyse auf etwa 300 Patienten pro Behandlungsarm summieren. Die Qualität der in das Cochrane Review eingeschlossenen RCTs wurde in der Risk-of-bias-Bewertung jedoch als relativ hoch eingestuft, mit Ausnahme des „allocation concealment“ (verborgene Zuweisung), welches ein Antizipieren einer der beiden Behandlungsgruppen verhindert. Ein korrektes „allocation concealment“ war nur in 14 von 32 Studien nachzuvollziehen. Nach Aussage der Autoren war außerdem eine deutliche Verbesserung der methodologischen Qualität der Studien insgesamt im Zeitraum zwischen 1983 und der Aktualität zu beobachten.

Die Aktualität des zuletzt 2012 aktualisierten Reviews ist aufgrund von mehreren in der Folgezeit publizierten Studien nur noch eingeschränkt gegeben. Zwei in jüngster Zeit veröffentlichte Systematic Reviews fassten die Evidenzlage für Permixon® (Robapharm, Palézieux, Schweiz), einem SR-Präparat, das mithilfe eines speziellen Extraktionsverfahrens (Hexanextraktion) hergestellt wird, zusammen [6, 8]. Im Vergleich zu Placebo zeigen diese beiden Metaanalysen neben den bereits beschriebenen Verbesserungen hinsichtlich der Nykturie auch eine signifikante Verbesserung der Harnflussrate mit einer Hazard Ratio von 3,37 (95%-KI 1,71–5,03) bzw. 2,75 (95%-KI 0,57–4,93). Die Autoren der beiden Arbeiten führen dies auf das möglicherweise bessere Herstellungsverfahren von Permixon® gegenüber dem anderer SR-Extrakte zurück [3]. Ein signifikanter Unterschied zur Tamsulosin-Therapie hinsichtlich einer Veränderung im IPSS-Score oder der Harnflussrate ließ sich in den beiden Metaanalysen bei jeweils nur zwei eingeschlossenen RCT nicht nachweisen. Eine randomisierte

Open-label-Studie an 103 Patienten aus dem Jahr 2015 konnte überdies für eine Kombinationstherapie von Permixon® und Tamsulosin gegenüber einer Tamsulosin-Monotherapie einen leichten Vorteil hinsichtlich der BPS-bedingten Speichersymptomatik nachweisen. Bezüglich Harnflussrate, Lebensqualität der Probanden sowie aller weiteren untersuchten Endpunkte bestand jedoch kein signifikanter Unterschied [7].

Die vorhandene Evidenz belegt eine gute Verträglichkeit von SR als Phytotherapeutikum bei Männern mit BPS. In der Behandlungsgruppe zeigte sich gegenüber Placebo sowohl bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen als auch hinsichtlich Therapieabbrüchen in keiner der 4 bzw. 11 in das vorliegende Cochrane Review eingeschlossenen RCT ein erhöhtes Auftreten. Potentielle unerwünschte Langzeitwirkungen einer SR-Therapie lassen sich jedoch nur bedingt abschätzen, da bislang keine validen Daten zu einer Behandlungsdauer von mehr als 12 Monaten vorliegen.

Die aktuell gültige EAU-Leitlinie zur nicht-neurologisch bedingten männlichen LUTS spricht keine Empfehlung zugunsten einer SR-Therapie aus und begründet dies mit der oben genannten Produktheterogenität sowie mit methodologischen Schwächen der publizierten Studien. Eine Untersuchung der Wirksamkeit im Rahmen einer methodisch hochwertigen RCT mit deutlich größerer Patientenkohorte wäre wünschenswert. Gegenüber anderen Phytotherapeutika wie z. B. dem Phytosterol  $\beta$ -Sitosterin, Brennnessel- oder Pollenextrakten oder Kürbissamen liegen für SR jedoch vergleichsweise belastbare Studiendaten vor, die eine ähnlich gute Wirksamkeit des Präparats im Vergleich zu einer Tamsulosin-Therapie zeigen. Auf Basis der vorhandenen Evidenzlage kann für Männer mit leichter oder mäßiger LUTS-Symptomatik, die eine Behandlung auf pflanzlicher Basis bevorzugen, eine Therapie mit SR-Extrakten wie Permixon® empfohlen werden.

### Fazit für die Praxis

- *Serenoa repens* ist ein gut verträgliches und ein zumindest in einigen

### Messparametern wirksames Phytotherapeutikum zur Behandlung der männlichen LUTS.

- Eine positive Wirkung ist v. a. auf die Nykturiefrequenz und die Harnflussrate belegt, während für LUTS-assoziierte Beschwerden und die Lebensqualität kein eindeutig positiver Effekt gesichert werden konnte.
- Für Männer mit relevanter LUTS-Symptomatik, die für eine konventionelle medikamentöse Therapie mit einem Alphablocker nicht in Frage kommen bzw. die diese ablehnen, kann SR in einer Dosierung von 2 x 160 mg täglich eine sinnvolle Alternative darstellen.
- Bei der Wahl des Präparats ist zu beachten, dass aufgrund unterschiedlicher Extraktionsverfahren nicht alle SR-Extrakte die gleiche Wirksamkeit haben.

### Korrespondenzadresse

#### F. Zengerling

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie  
Nestorstraße 8/9, 10709 Berlin, Deutschland  
uroevidence@dgu.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Zengerling gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. AMWF (2014) AWMF-S2E-Leitlinie „Benignes Prostatasyndrom (BPS), Therapie“, Langfassung vom 19.11.2014 (derzeit in Überarbeitung) Registernummer 043-035. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-035.html>. Zugegriffen: 09.05.2018
2. Debruyne F, Koch G, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P et al (2002) Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon®) with an  $\alpha$ -blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Prog Urol* 41:497–507
3. De Monte C, Carradori S, Granese A, Di Pierro GB, Leonardo C, De Nunzio C (2014) Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol* 11(14):63. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-63>

1. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. Kasivisvanathan V, et al. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767–1777.

Fazit: The use of risk assessment with MRI before biopsy and MRI-targeted biopsy was superior to standard transrectal ultrasonography-guided biopsy in men at clinical risk for prostate cancer who had not undergone biopsy previously.

Schwerpunkt: Surgery - Urology

- Relevanz für die Praxis:
- Ist das neu?:

2. Surgery for women with posterior compartment prolapse. Mowat A, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 5;3:CD012975.

Fazit: Transvaginal repair may be more effective than transanal repair for posterior wall prolapse in preventing recurrence of prolapse. However, data on adverse effects were scanty. Evidence was insufficient to permit any conclusions about the relative effectiveness or safety of other types of surgery. Evidence does not support the utilisation of any mesh or graft materials at the time of posterior vaginal repair.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis:
- Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

- Hizli F, Uygur MC (2007) A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, tamsulosin, and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 39:879–886
- Nickel CJ, Shoskes D, Roehrborn CG, Moyad M (2008) Nutraceuticals in prostate disease: the urologist's role. *Rev Urol* 10(3):192–206
- Novara G et al (2016) Efficacy and safety of hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus*. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.04.002>
- Ryu YW, Lim SW, Kim JH, Ahn SH, Choi JD (2015) Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int* 94:187–193
- Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana López B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, Castro Díaz D, Romero-Otero J, Brenes FJ, Carballido J, Molero García JM, Fernández-Pro Ledesma A, Cózar Olmos JM, Manasanch Dalmau J, Subirana Cachinero I, Herdman M, Ficarra V (2018) Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BJU Int*. <https://doi.org/10.1111/bju.14362>

**Neues Design**  
jetzt auch für Smartphones

e.Curriculum Innere Medizin  
**Impfungen**  
E-Learning

- Nach der aktuellen Leitlinie
- Fallbasiertes E-Learning
- Zertifiziert mit 3 Punkten
- Exklusiv für DGIM-Mitglieder und e.Med-Abonnenten



**Online  
punkten!**

