



[www.inter-uni.net](http://www.inter-uni.net) > Forschung

## **Begleitende Therapie mit Curcumin, Prostasol, Lycopin und Hyperthermie v.a. bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom-Strukturierter Review**

### **Zusammenfassung der Arbeit**

Maria Jobst

Interuniversitäres Kolleg ([college@inter-uni.net](mailto:college@inter-uni.net)) 2007

### **Einleitung**

#### *Zielsetzung*

Das Prostatakarzinom stellt in Deutschland derzeit die zweithäufigste Tumorentität dar. Von allen Tumorarten weist es den extremsten Anstieg mit dem Lebensalter auf und verursacht damit durch die immer höhere Lebenserwartung zunehmende Kosten im Gesundheitswesen.

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom erfolgt die Standardtherapie unter kurativer Zielsetzung, wohingegen es bei fortgeschrittenen Karzinomen viele Therapieversager gibt. Insbesondere beim hormonrefraktären Prostatakarzinom können dem Patienten nur noch eine symptomatische Behandlung unter Inkaufnahme teils erheblicher Nebenwirkungen angeboten werden. Ein standardisiertes Vorgehen gibt es hierbei nicht.

Deshalb besteht auch in Anbetracht der großen Zahl an betroffenen Patienten ein erhöhter Wissensbedarf bezüglich ergänzenden, nebenwirkungsärmeren oder alternativen Therapieansätzen. Insbesondere von der Komplementärmedizin gibt es hier eine Vielzahl von Angeboten, von denen sich immer mehr betroffene Patienten Hilfe versprechen. Diese können aber aufgrund des breitgefächerten Spektrums auch vom Fachmann kaum mehr überblickt und bezüglich ihres Nutzens nach wissenschaftlichen Kriterien beurteilt werden.

Ziel dieser Masterthesis ist es deshalb, einige der am häufigsten und vielversprechendsten ergänzend zum Standardvorgehen der Schulmedizin angebotenen Behandlungsansätze mittels eines systematischen Reviews zu überprüfen. Dabei soll ein Überblick über die aktuelle Daten- und Studienlage gegeben und der Versuch einer wissenschaftlichen Einordnung auch nach Evidenzgraden vorgenommen werden. Der tägliche Anwender dieser Therapien soll damit zum kritischen Hinterfragen seines Handelns angeregt, ihm sollen aber auch starke und nachvollziehbare Argumente dafür an die Hand geben werden. Im Einzelnen soll im Rahmen dieser Arbeit auf die

Phytotherapeutika Curcumin, Prostatosol und Lykopen, sowie auf die Hyperthermie v.a. beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom eingegangen werden.

### *Forschungsfrage*

Die genaue Forschungsfrage der vorliegenden Masterthesis soll somit lauten:

Wie ist der wissenschaftlich fundierte Kenntnisstand für den Zeitraum 2000-2006 bezüglich der begleitenden Therapie mit Curcumin, Prostatosol, Lykopen und Hyperthermie insbesondere bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom?

### **Methodik**

Bei Curcumin handelt es sich dabei um ein Polyphenolderivat aus der indischen Gelbwurz. Als ein wichtiger Bestandteil des klassischen Currys wird es v.a. als Gewürz verwendet, spielt aber auch als Farb- und Aromastoff eine große Rolle. In Indien und anderen Herkunftsländern wird der gelbe Pflanzenfarbstoff schon seit 5000 Jahren als Heilmittel bei vielerlei Beschwerden eingesetzt, die Anwendung durch Mediziner in unseren Breitengraden findet aber erst seit einigen Jahren statt. Curcumin weist zahlreiche pharmakologische Wechselwirkungen auf. Es ist in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel frei im Handel erhältlich.

Eine weitere Option in der Behandlung des Prostatakarzinoms ist durch das pflanzliche Kombinationspräparat Prostatosol gegeben. Dieses enthält verschiedene Sitosterole, Quercetin, Pygeum africanum, Panax pseudoginseng (Ginseng), Zingiber officinale (Ingwer), Serenoa repens (Sägepalme), Urtica dioica (Brennnessel), Scutellaria (Helmkraut) und Ganoderma Lucidum (Reishi-Pilz). In der pharmakologischen Literatur sind für die einzelnen Bestandteile antiphlogistische, antitumoröse, antioxidative und immunmodulierende Wirkungen beschrieben. In Europa und den USA ist Prostatosol als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich.

Lykopen ist ein Pigment, das v.a. in Tomaten und Tomatenprodukten vorkommt und diesen ihre tiefrote Farbe verleiht. Den höchsten Gehalt an Lykopen weisen Tomatenketchup und Tomatenmark auf, niedriger ist sein Anteil in getrockneten Tomaten und Wassermelonen. Es besitzt phytoöstrogene, antioxidative und immunregulatorische Eigenschaften und trägt zur Stabilisierung des Bindegewebskollagen bei.

Die Wirkungsweise der Hyperthermie bei Karzinomen allgemein beruht darauf, dass bei Tumorzellen im Gegensatz zu gesundem Gewebe die Thermoregulationsfähigkeit stark herabgesetzt ist. Durch diese Hitzeempfindlichkeit kommt es im Temperaturbereich von 40-42 Grad zur letalen Zellschädigung. Eine örtliche Überwärmung, auch als Hyperthermie bezeichnet, führt im umliegenden gesunden Körpergewebe zu einer vermehrten Durchblutung und konsekutiv zu einer Minderdurchblutung und Nährstoffmangel in den Tumorzellen. Dies deshalb, da diese durch ihr schnelles Wachstum nur über einen insuffizienten Wandaufbau verfügen und sich im Gegensatz zu normalen Gefäßen bei Temperaturerhöhung demzufolge nur unzureichend ausdehnen können. Der resultierende Sauerstoff- und Nährstoffmangel führt durch anaerobe Energiegewinnung zu einem sauren Zellmilieu, so dass es zur Denaturierung von Enzymen und Proteinen in den Tumorzellen kommt. Reparaturmechanismen werden somit gehemmt und die malignen Zellen sterben ab. Darüber hinaus kommt es bei Temperaturen ab 41 Grad Celsius zur Induktion von Hitzeschockproteinen in den Tumorzellen, die es den körpereigenen Abwehrzellen ermöglicht sie von gesundem Gewebe zu

unterscheiden. Beim Prostatakarzinom wird in der Regel entweder eine lokale Hyperthermie oder eine Prostatahyperthermie angewendet.

Als Studiendesign zur Bearbeitung der gegebenen Forschungsfrage wurde der strukturierte Review gewählt, weil damit ein möglichst umfassender Überblick zu den Erkenntnissen verschiedenster Forscher, auch aus teils unterschiedlichen Fachrichtungen, gegeben werden kann. Dadurch soll eine wissenschaftliche Beurteilung auf Basis eines systematischen und strukturierten Durchsuchens der gegebenen Quellen und eines daraus resultierenden Überblicksartikels zum vorhandenen Wissensstand der ergänzenden Anwendung von Curcumin, Prostatasol, Lykopin und der Hyperthermie beim Prostatakarzinom versuchsweise erfolgen. Dazu wurden in einer Internetrecherche die Datenbanken von Medline und des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (Dimdi), welche neben Medline auch EMBASE und die Verlagsdatenbanken von Karger, Thieme und Springer enthält, nach bestimmter Stichwörtern durchsucht. Diese waren im einzelnen „hormone refractory und/oder prostate cancer“ allein und in Kombination mit „curcumin“, „prostatasol“, „lycopene“ und „hyperthermia“. Zusätzlich verwendete Stichwörter waren "clinical trial", "review", "short- wave" und "microwave hyperthermia". Artikel und Studien die vor dem Jahr 2000 erschienen waren, fanden in der Untersuchung keine Verwendung. Ebenfalls ausgeschlossen waren alle Artikel, die nicht entweder auf deutsch oder englisch erschienen waren.

Aufgrund der unzureichenden Anzahl von klinischen, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien zur Anwendung der hier untersuchten Therapieformen beim Prostatakarzinom, wurden auch präklinische Studien und noch nicht in Zeitschriften veröffentlichte Studien zur Auswertung mit aufgenommen. Reviews und schon im Theorieteil erörterte Studien wurden nicht mehr bearbeitet. Die alleinige Einschränkung auf das hormonrefraktäre Prostatakarzinom war aufgrund mangelnder Datenlage ebenfalls nicht möglich. Zwingende Einschlusskriterien waren spezifische Untersuchungen und Wirkungen beim Prostatakarzinom, allgemeine antikarzinogene Wirkungen wurden nicht berücksichtigt. Für jede der untersuchten Therapien wurden darüber hinaus spezifische Auswahlkriterien bezüglich der weiteren Bearbeitung der Abstracts festgelegt.

Ein weiterer Zugang zu den gewünschten Artikeln erfolgte über das Durchsuchen von Inhaltsverzeichnissen verschiedener Zeitschriften. Die Erkenntnisse und Literaturhinweise von praktischen Anwendern der vorgestellten Therapien fanden ebenfalls in die Bewertung Eingang. Auch wurden die Literaturhinweise aus mehreren Fachbüchern zu komplementärer Onkologie für das weitere Aufsuchen entsprechender Studien oder ansonsten nicht veröffentlichten Kongressbeiträgen benutzt, um eine wissenschaftliche Einordnung von Curcumin, Prostatasol, Lykopin und der Hyperthermie bezüglich ihrer Anwendung beim Prostatakarzinom vorzunehmen.

## **Ergebnisse**

Für Curcumin konnte als Forschungsergebnis in einer in-vitro Studie nachgewiesen werden, dass dieses in Kombination mit einem dem Tumornekrosefaktor verwandten Apoptose-induzierenden Liganden (TRAIL) bei ansonsten dafür wenig empfänglichen hormonsensitiven Prostatakarzinomzellen zu einer 2-3fach erhöhten Apoptoserate der Karzinomzellen führte. Der Mechanismus über welchen Curcumin diesen Widerstand gegen TRAIL-vermittelte Apoptose hemmen kann, wurde ebenfalls experimentell untersucht. Dabei wurde herausgefunden, dass Curcumin u.a. über die Blockierung einer Phosphorylierung die erhöhte Absterberate der

Prostatakarzinomzellen bewirkt. Dass eine Apoptoseinduktion auch dosis- und zeitabhängig durch Curcumin alleine in hormonabhängigen, aber auch hormonunabhängigen Prostatakarzinomzellen erfolgt, wurde durch eine weitere in-vitro Studie nachgewiesen. Andere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass Curcumin einen hemmenden Einfluss auf die Bildung von Knochenmetastasen haben kann.

Bezüglich der Wirkungen von Prostatosol v.a. beim hormonrefraktären Prostatakarzinom fanden sich bei Verabreichung über den Zeitraum von 8 Monaten eine signifikante Schmerzreduktion für einzelne Schmerzkategorien, eine signifikante Steigerung des funktionellen Wohlbefindens und eine signifikante, teils aber nur vorübergehenden Senkung des Prostata spezifischen Antigens (PSA), einem spezifischen Tumormarker für das Prostatakarzinom. In einer klinischen Erhebung zum Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil in Form einer Fragebogenauswertung zeigte sich unter Prostatosoleinnahme ebenfalls eine Reduktion des PSA-Wertes. Meist in geringen Prozentsätzen wurden dabei folgende Nebenwirkungen von den Patienten angegeben: Empfindliche Brustwarzen, erektile Dysfunktion, Abnahme der Libido, Verschlechterung des Schlafes, Knöchelödeme, depressive Verstimmung, Zunahme bestehender Inkontinenz, allergische Hautreaktionen und vermehrtes Schwitzen.

Studien zu Wirkungen von Lycopin beim Prostatakarzinom wurden ebenfalls genauer betrachtet und bezüglich ihres Evidenzgrades bewertet. Eine davon untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Genuss von reinem Lycopin sowie Tomatenprodukten und dem korrelierenden Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Bei dieser retrospektiven, multizentrischen und randomisierten Studie mit 29361 Probanden wurden bei den Teilnehmern zu Beginn mittels Fragebogen allgemeine Risikofaktoren und Fälle von Prostatakarzinom in der Familie ermittelt. Darüber hinaus wurden aber auch die durchschnittliche Häufigkeit und konsumierte Menge lycopinhaltiger Lebensmittel erfragt. Im Endergebnis zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Lycopin und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms. Bei Männern mit familiär gehäuftem Auftreten von Prostatakarzinomen kam es allerdings zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion bei erhöhtem Lycopinkonsum. Der vermehrte Verzehr von Lebensmittel mit hohem Tomatenanteil. zeigte anders als bei Männern ohne positive Familienanamnese zumindest tendenziell ein reduziertes Krebsrisiko. Eine weiter prospektive Studie untersuchte die dosisabhängige Wirkung von Lycopin bei lokal austherapierten Patienten mit Prostatakarzinom, die einen erneuten PSA-Anstieg aufwiesen. Bei unterschiedlich verordneten Lycopinmengen konnten keine unterscheidbaren Reaktionen bezüglich der Serum-PSA-Werte nachgewiesen werden. In einer anderen randomisierten Studie über die Effekte einer Lycopineinnahme vor radikaler Prostatektomie erhielt die Interventionsgruppe definierte Mengen von Lycopin, während die Kontrollgruppe keine diesbezügliche Therapie erhielt. In der pathologischen Untersuchung der anschließend entfernten Prostata zeigte sich in der Interventionsgruppe ein geringerer extraprostatatischer Tumorbefall und häufiger tumorfreie Schnittränder. Intraepitheliale Neoplasien der Prostata kamen ebenfalls seltener vor. Auch der PSA-Wert im Plasma verringerte sich in der Interventionsgruppe.

Im Endergebnis fanden sich bei den bewerteten und immer in Kombination mit einer Radiotherapie durchgeführten Studien zur Wirkung der Hyperthermie beim Prostatakarzinom keine Hinweise auf eine negative Beeinflussung der Lebensqualität. Andere Ergebnisse zeigten, dass sich die PSA-Kontrolle auch nach 6 Jahren mit der von Standardkombination wie Radio- und Androgentherapie vergleichen ließ. Auch deuten weitere Studiendaten darauf hin, dass die Behandlungskombination aus Radiotherapie und regionaler Hyperthermie bzw. Radiotherapie und interstitieller Hyperthermie

eventuelle Frührezidive im Vergleich mit bekannten Radiotherapiedaten bei akzeptabler Toxizität verhindern kann. Die Sicherheit und Verträglichkeit für Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinom wurde auch durch die Ergebnisse einer Studie bestätigt, bei der transrektale Ultraschallhyperthermie mit einer Radiotherapie kombiniert worden war.

### *Schlussfolgerungen*

Als Schlussfolgerung dieses Reviews zur begleitenden Therapie von Curcumin, Prostatosol, Lykopen und Hyperthermie insbesondere beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom kann gesagt werden, dass nach Ansicht der Autorin derzeit noch keine ausreichende Evidenz für die breite Anwendung außerhalb klinischer Studien vorliegt. Auf jeden Fall sollte die Anwendung nur unter ärztlicher Aufsicht und Kontrolle, sowie nur als Ergänzung zur Schulmedizin erfolgen. Gerade aber bei denjenigen Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom, für die es keine schulmedizinische Standardtherapie gibt, scheint ein Therapieversuch unter den oben genannten Bedingungen aufgrund der in den bearbeiteten Studien gezeigten, vielversprechenden Ergebnisse, beispielsweise Reduktion des PSA-Wertes, bessere Lebensqualität, Tumorverkleinerung, geringere Nebenwirkungen der Standardtherapie, gerechtfertigt. Für alle untersuchten Therapieformen gilt allerdings, dass für eine endgültige wissenschaftliche Bewertung weitere größere, randomisierte und v.a. auch standardisierte Studien nötig sind. Besonders die Frage der nötigen Dosierung und Anwendungsdauer der einzelnen Therapieformen dürfte noch viele Probleme aufwerfen und ist häufig für abweichende Studienergebnisse verantwortlich. Insgesamt ist es aber auch so, dass die Ergebnisse der betrachteten aktuellen Studien weitgehend mit denen früherer Forschungen übereinstimmen, v.a. was den Nachweis der Wirkungsmechanismen in-vitro angeht. Ob diese allerdings dann auch auf die in-vivo Anwendung übertragbar sind, bleibt abzuwarten. Aktuell haben die teils hoffnungsfrohen Ergebnisse noch keinen Einfluss auf die Standardtherapie, dies könnte allerdings zumindest für die Anwendung der Hyperthermie beim Prostatakarzinom in absehbarer Zeit der Fall sein.