

Komplementärmedizinische Therapie des Prostatakarzinoms

Friedrich Migeod

Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes in den westlichen Industrienationen und seine zweithäufigste krebisbedingte Todesursache. Die Inzidenz in den USA ist etwa 20-mal so hoch wie in Indien. In Europa sind 2014 ca. 102 000 Männer an einem Prostatakarzinom gestorben. Männer in Uruguay versterben 13-mal und deutsche Männer 6-mal häufiger an Prostatakrebs als Chinesen, Thailänder und Vietnamesen [12], wobei das westliche Ernährungsmuster mit viel Fleisch und Milchprodukten mit einer hohen Prostatakrebsmortalität, das asiatische Ernährungsmuster mit einer sehr niedrigen Mortalität einhergeht. Mit Übernahme der westlichen Ernährungsweise stieg auch in Japan die Prostatakrebsmortalität von 2 Toten (1950) auf 10 000 Tote (2005). Auch die China-Study (Campbell and Campbell) konnte belegen, dass die Prostatakrebsmortalität nur ein Sechstel der in Europa und ein Dreizehtel der aus Uruguay beträgt.

Häufig gilt weiterhin, dass die einzige Möglichkeit auf Heilung in der frühen Diagnosestellung und Tumortherapie durch Operation oder Bestrahlung liegt. Es gibt auch sanfte und palliative Therapien wie die Antihormontherapie, Hyperthermie usw. Allerdings nimmt unter der Antihormontherapie das Gewicht der Patienten deutlich zu mit Hyperglykämie, Insulinresistenz, kardiovaskulären Erkrankungen,



Abb. 1 Chinesische Kräutermischungen zeigten in einer Studie positive Effekte auf Symptome wie Schmerz, Fatigue, Schwäche, Inappetenz, Schlaflosigkeit und Übelkeit. © Michael Zimmermann/TVG

Muskelkatabolismus und Fettsynthese, wobei das Gewicht um ca. 2,2 kg im Durchschnitt zunimmt [8]. Befindet sich der Tumor aber in einem metastasierten Stadium, gibt es keinen kurativen Therapieansatz mehr. Darüber hinaus sind nach Prostatabiopsie Erektionsprobleme häufig [6].

Die Aggressivität des Prostatakarzinoms wird üblicherweise mit dem Gleason-Score bewertet, aber zunehmend auch molekulargenetisch durch die Diagnose von Diploidie, Tetraploidie und weiterer Vermehrung der einzelnen Chromosomensätze intrazellulär. Insbesondere der

Gleason-Score weist darauf hin, wie dringlich eine adäquate Therapie sein kann und wie das biologische Verhalten des Prostatakarzinoms für die Zukunft einzuschätzen ist. Prostatakarzinomzellen bilden meist einen großen Zellkern mit erheblichen Ansammlungen von DNA und teilen sich je nach Proliferation sehr langsam (G1) oder sehr schnell (G3–4).

Altersbezogen tritt das Prostatakarzinom dann am seltensten auf, wenn die Testosteron und Dihydrotestosteron-Spiegel am höchsten sind, also in der ersten Lebenshälfte. Ein Prostatakarzinom entsteht dann, wenn Testosteron- und

ZUSAMMENFASSUNG

Integrative Therapiekonzepte beim Prostatakarzinom können die Lebensqualität verbessern, zur Verlängerung der progressionsfreien Zeit beitragen. Zusätzlich können sie die Nebenwirkungen konventioneller Therapien reduzieren und die Ansprechrate erhöhen. Der Beitrag gibt einen Überblick zu möglichen sinnvollen komplementären Methoden, deren Wirkweise und Evidenzgrad.

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom, Komplementärmedizin.

ABSTRACT

In the case of prostate cancer, integrative therapeutic concepts can improve the quality of life and prolong the progression-free time. These concepts can also reduce the side effects of conventional therapies and increase the response rate.

The article presents an overview of possible conventional methods which are useful as well as the mode of action and the evidence level of such methods.

Keywords

Prostate cancer, complementary medicine.

die Prostata. Es gibt jedoch auch andere und palliative Therapien, wie die Antihormontherapie, Hyperthermie, Kryotherapie, Elektrovaporisation und Lasertherapie.

Nicht mehr gültig ist das Prinzip des „Wait-and-see“ für Patienten über 75 Jahre. Die Capsure-Studie in den USA 2010 zeigte, dass Patienten über 70 Jahre keine höhere Sterblichkeit am Prostatakarzinom haben als unter 55 Jahren. Allerdings wurde auch bei Patienten von über 70 Jahren mit Hochrisikokarzinom die Mortalität um 46% reduziert, wenn eine adäquate Therapie anstatt „Wait-and-see“ erfolgte.

Aufgrund einer Studie ist zu schließen, dass eine Untertherapie von Patienten über 75 Jahren ein genauso wichtiges Problem ist, wie eine Übertherapie von Niedrig-Risikopatienten. Beaches et al. empfehlen, das Alter bei der Therapieentscheidung zu vernachlässigen und ältere Männer einer Prostatektomie oder einer Strahlentherapie zu unterziehen, wenn sie noch eine Lebenserwartung von über 10 Jahren haben [5]. Zusätzlich laufen 3 prospektive Studien zu diesem Thema: START-Studie (n=2130), PRIAS-Studie (Europa), ProtecT-Studie (England), wobei bei der letzteren die Ergebnisse der Studie abzuwarten bleiben. Bei Patienten mit einem Gleason-Score <6 und PSA <10 ng/ml bei einem Alter von über 70 Jahren wurde nur eine geringe prostatakarzinomspezifische Mortalität beobachtet bei einem 10-Jahres-Überleben von 97,2% [13].

Komplementäre Strategien

Viele Männer mit Prostatakarzinom führen eine komplementäre (naturheilkundliche) Zusatztherapie durch, die ihnen zu 53% vom Hausarzt, zu 30% von der Ehefrau und nur zu 12% über die Medien nahe gebracht werden, bestehend aus Vitaminen, Fischöl, Spurenelementen, Pflanzenstoffen und Ernährungsratschlägen.

Es gibt gesicherte und ungesicherte komplementäre Strategien, aber auch einige Fakten, auf die der betroffene Patient insbesondere im nicht heilbaren Stadium bauen kann, mit der Hoffnung auf Still-

Progesteron-Spiegel fallen und die Östrogen-Spiegel steigen mit Umkehrung des Testosteron-/Östrogen-Quotienten im Sinne einer Östrogen-Dominanz. In der Östrogen-Dominanz wird besonders E2 (Östradiol) metabolisiert zum 16-alpha-Hydroxy-Östron, welches eine DNA-Destabilisierung auslöst. Die Östrogen-Dominanz veranlasst ein Wachstum der Prostatagröße, Insulinresistenz, Adipositas (beim Mann das Bauchfett), Libidoverlust, Bluthochdruck und Gemütschwankungen. Die Östrogen-Dominanz führt in der DNA zu einer Zerstörung des Purinnukleotids Guanin und damit zur Adenin-geförderten Proliferation. Gefördert wird die Östrogen-Dominanz auch durch vermehrte Trans-Fettsäuren, geringen Gemüsekonsum (insbesondere Brokkoli und andere Kreuzblütler). Ebenso stimuliert die Östrogen-Dominanz das Onkogen BCL-2, wogegen Progesteron und Testosteron das Antikrebsgen P53 stimulieren. Gleichzeitig weisen die aggressiven Prostatakarzinome aber auch eine hohe Anzahl von Progesteronrezeptoren auf.

Konventionelle Therapiestrategien

Hoffnung besteht darin, dass seit Mitte der 1990er-Jahre das Prostatakarzinom eine sinkende Sterblichkeit (Mortalität) aufweist. In der Prostatapräventionsstudie (Prostate Cancer Prevention Trial PSPT), mit Beginn 1991 und Untersuchung von 18000 Männern, 55 Jahre und

älter über 7 Jahre, zeigte die Finasterid-Gruppe gegenüber der Placebogruppe zwar eine Senkung der Krebsrate um 7% und somit Krebsreduktion von 28% über 7 Jahre. Jedoch zeigte sich bei der weiteren Analyse, dass die meisten Karzinome in der Placebogruppe klein und lokalisiert sowie klinisch nicht relevant waren. Die Karzinome in der Finasterid-Gruppe dagegen wiesen sehr viel höhere Malignitätsgrade auf (6,5% gegen 5,1%). Von daher sind alpha-Reduktasehemmer nicht zur Prostatakarzinomprophylaxe, sondern zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie geeignet.

Revolutionär war allerdings der Ansatz von Dr. Leibowitz, der die intermittierende Antihormontherapie erfand und nach einer 13-monatigen Triple-Therapie mit einem LH-RH-Analogon, Bicalutamid von 150 mg und Finasterid dann eine Finasterid-Erhaltungstherapie von 5 mg/Tag vorschlug, bei einem lokalisierten Prostatakarzinom. Die Ergebnisse zeigten ein mehr als 99%iges prostatakrebspezifisches Überleben nach mehr als 5 Jahren für mehr als 100 Männer.

Die regelmäßige Einnahme von Selen, Zink, Sabalfruchtextrakt, Lycopon oder Anpassung von Testosteron und Progesteron bei Dysbalance hemmt die Aktivität der 5-alpha-Reduktase und ist in der Lage, die Symptome der gutartigen BPH ebenfalls zu reduzieren, wie Finasterid.

Weitere klassische Therapiemöglichkeiten des Karzinoms sind die radikale Prostatektomie, eine externe oder auch interne Bestrahlung (Brachytherapie) mit Implantation von radioaktiven Seeds in

stand des Tumorleidens und Verlängerung des Überlebens.

So stellten Succe et al. bereits 2001 fest, dass Stressreduktion gemeinsam mit einer pflanzenbasierten Ernährungsumstellung zu einem deutlichen Abfall des Tumormarkers PSA und zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führen kann. In den Jahren 2003–2005 wurden mehrere Phase-III-Studien mit signifikantem Ergebnis publiziert, in denen Soja, Leinsamen, Omega-3-Fettsäuren, Selen, Lykopin und Vitamin E vor und nach einer Prostataentfernung als auch in der palliativen Therapie einen Abfall des Tumormarkers PSA zu verzeichnen hatten. Eine Studie aus dem Jahr 2010 an 940 000 Männern zeigte allerdings auch in nur wenigen Studien einen Rückgang der Sterblichkeit als auch des Risikos der Metastasierung im Hinblick auf den für Eskimos typischen Fischkonsum auf, sodass wohl noch einmal eine ähnliche Studie mit Unterteilung des Omega-3-Fettsäurenanteils aufgelegt werden muss.

Vitamin D

Eine Redifferenzierung, d.h. Regression zu benignem Verhalten, kann beim Prostatakarzinom durch die Vitamine D und E erfolgen. Ein Vitamin-D-Mangel ist ein erheblicher Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms, wie sich schon in den 1990er-Jahren in mehreren Studien belegen ließ. Ebenfalls kann auch die Zufuhr von Vitamin D bei Mangel einen PSA-Abfall auslösen, als auch Symptome einer Metastasierung vermindern (Phase-I/II-Studien).

Vitamin E

Vitamin E supprimiert das PSA und die Ausprägung von Androgenrezeptoren (ACBC-Studie 2003) teilweise besser als das Antiandrogen Flutamid. Die Kombination von Vitamin E und Selen kann ebenfalls die Häufigkeit des Auftretens vom Prostatakarzinom mindern durch vermehrte Expression des Krebs-Suppressor-Gens P53.

Zelltyp- und zonenspezifische Gewebeeffekte nach Gabe von Selen und Vitamin E konnten entsprechend einer Studie an Genexpressionsprofilen klinische Auswirkungen haben [7]. Vitamin-E-Supplemen-

tation konnte die Sterblichkeit am Prostatakarzinom um 34% senken.

Selen

Selen scheint in der Vorbeugung des Prostatakarzinoms wirksam zu sein und kann statistisch auch die Sterblichkeit hemmen, ist jedoch therapeutisch nur mit geringerem Erfolg einsetzbar. Die Empfindlichkeit von Tumorzellen im Vergleich zu Normalzellen gegen Selen ist im Verhältnis 1000:1 bekannt im Sinne einer hohen antioxidativen Funktion und damit einer Reduktion der Bildung von bösartigen Zellen sowie einer Erhöhung des Effekts von Zytostatika.

Zink

Zink löst den programmierten Zelltod (Apoptose) in den Karzinomzellen aus und ist essenziell für das Immunsystem sowie die Funktion der Krebsabwehr.

Bor

Ein weniger bekanntes Spurenelement zur Beeinflussung des Prostatakarzinoms ist Bor (engl.: Boron), das 5. Element des Periodensystems, der Extrakt aus Traubenkernen. Es wirkt präventiv gegen das Prostatakarzinom, wobei 85% aller erkrankten Männer einen Bormangel aufweisen, da es im Körper hierfür keinen Speicher gibt. Optimal scheint die Einnahme von 3 mg pro Tag zu sein, entsprechend 17 mg Borsäure [14]. In einer Studie von Zhang et al. hatten Männer, die die größte Menge Bor aufnahmen, gegenüber Männern mit dem geringsten Borkonsum eine um 64% verringerte Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu erkranken. Borsäure (v.a. in Pflaumen, Weintrauben, Zwetschgen, Avocados und Nüssen) wirkt hemmend auf Serumproteasen [15].

Polyphenole

Faszinierend sind die Polyphenole im Granatapfelsaft, da auch die hormonrefraktären oder kastrationsresistenten Prostata-Krebszellen beeinflusst werden können. Die resistenten Zellen fangen bei ständigem Hormonmangel wie bei einer Antihormontherapie an, eigene Androgene intrazellulär zu produzieren und bilden gleichzeitig Androgenrezeptoren, um sich sozusagen ihren eigenen Wach-

stumsstoff zuzuführen. Die Polyphenole im Granatapfelsaft, wie Polykaligen, Stilben, Anthocyane und Isoflavone, in erster Linie aber die Ellagsäure, scheinen dies verhindern zu können, ebenfalls werden Cholesterinspiegel im Blut gesenkt.

Klinische Effekte gegen die Hormonrefraktärität entstehen durch die reduzierte Expression des überexprimierten Androgenrezeptors, die verringerte Bildung von Androgensynthese-Enzymen in den Krebszellen, Senkung des intrazellulären Cholesterinspiegels und damit dem Ausgangsstoff für eine gesteigerte Androgenbiosynthesehemmung des Wachstums von hormonrefraktären PC-3-Prostatakarzinomen und schließlich Verstärkung der antiinflammatorischen Wirkung durch Hemmung der NF-Kappa-B, COX2, TNF-alpha und Metalloproteasen. Ebenfalls verbessert wird die Myokarddurchblutung bei KHK-Patienten, Reduktion von Arteriosklerose, verringerte Carotisintima-Dicke bei erhöhten Lipidwerten und die Erektion bei Patienten mit erektiler Dysfunktion [10]. In einem Tiermodell konnte die Wirksamkeit durch Induktion der Apoptose und dadurch eine verminderte Progression der Tumoren nachgewiesen werden. Die optimale Dosis zur Beeinflussung sowohl der hormonsensiblen als auch der hormonrefraktären Prostatakarzinomzellen ist allerdings nicht bekannt.

Lykopin

Lykopin gehört zu den Karotinoiden und kommt hochkonzentriert in Tomaten vor. Die Studienlage zu Lykopin ist nicht eindeutig. Teilweise zeigen Studien an großen Fallgruppen eine Senkung des Prostatakarzinomrisikos um 1/3. Andere Studien, wie 2007 von der Universität Ulm, zeigen keinen Unterschied für das Auftreten des Prostatakarzinoms bei hohen und niedrigen Lykopinspiegeln im Blut.

Die Wirkung von Lykopin ist insgesamt differenziert zu betrachten. So liegen Daten zu wirksamer Vorbeugung als auch erheblicher Proliferationshemmung bei schon entstandenem Prostatakarzinom vor. Interessant ist eine Phase-II-Studie mit Männern, bei denen eine radikale Prostatektomie wegen Krebs durchge-

führt werden sollte. In der Gruppe, die mehrere Wochen präoperativ Lykopen einnahmen, fand sich in 73% keine Metastasierung außerhalb der Prostata, in der Kontrollgruppe ohne Lykopen präoperativ waren die Zahlen so, dass in der Mehrzahl bereits schon Karzinomzellen außerhalb der Prostatakapsel zu finden waren.

Ackerwinde

Convolvulus arvensis (Ackerwinde) enthält Proteoglykane, die eine starke Antiangiogenese auf die Tumorzellen aufweisen.

Phytosterol

Beta-Sitosterol (Phytosterol) provoziert die Apoptose (den programmierten Zelltod) der Tumorzellen aber auch die Anzahl der Krebszellen, sodass dieser Stoff bei bereits vorhandenem Prostatakrebs wirksam sein könnte.

Sabalfruchtextrakte

Sabalfruchtextrakte (*Pygeum africanum*) haben einen hohen Gehalt an beta-Sitosterolen. Sie weisen eine antientzündliche und antiödematöse Wirkung auf sowie Hemmung der alpha-Reduktase als auch Blockade der alpha1-Rezeptoren.

Chinesische Heilkräuter

Interessant ist die chinesische Heilkräuterkombination mit u.a. *Panax ginseng* (proliferative Wirkung auf Lymphozyten), *Rabdosia rubescens* (anti-proliferative Wirkung), *Glycyrrhiza glabra* (Quercetin mit Blockade von Wachstumsfaktoren und Antiangiogenese), *Ganoderma lucidum* (Proliferationshemmung, Induktion des Tumorsuppressorgens P53). Weitere Substanzen sind *Agrimonia pilosa*, *Corydalis bulbosa*, *Lycoris radiata*, *Pyrola rotundifolia*, *Stephania sinica* Diels, Sojamilch und *Xanthoxylum nitidum*. In einer Studie an 40 Patienten besserten sich zwischen 71 und 100% Symptome wie Schmerz, Fatigue, Schwäche, Inappetenz, Schlaflosigkeit und Übelkeit [4].

Maitake

Beta-1,3-D-Glucan sowie beta-1,6-D-Glucan werden aus dem Baumpilz Maitake gewonnen und erzeugen eine erhebliche Immunmodulation als auch starke Proliferationshemmung.

WISSEN SCHAFFT WIRKUNG

Standardisiert hohe Lektin- und Viscotoxin - Gehalte

viscum



Aktive Nachsorge in der Onkologie

Studien belegen die signifikante Verbesserung der **LEBENSQUALITÄT** bei

Mamma- und Magen-Ca mit **abnobaVISCUM** während der Standardtherapien.

Keine Beeinträchtigung des Cytochrom P 450 Metabolismus.

ABNOBAVISCUM[®]

MISTELTHERAPIE

abnobaVISCUM Wirkstoff: Presssaft aus Mistelkraut verschiedener Wirtsbäume. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Presssaft aus Mistelkraut verschiedener Wirtsbäume. **Sonstige Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O, Ascorbinsäure, Wasser für Injektionszwecke. (abnobaVISCUM[®] der Dosis 0,02 mg enthält zusätzlich Natriumdihydrogenphosphat 1H₂O). **Anwendungsgebiete:** Gemäß der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis, dazu gehören: Behandlung bösartiger und gutartiger Geschwulsterkrankungen; Behandlung bösartiger Erkrankungen der blutbildenden Organe; Behandlung definierter Präncancerosen; Vorbeugung gegen Rückfälle nach Geschwulstoperationen. **Gegenanzeigen:** abnobaVISCUM[®] darf nicht angewendet werden, wenn eine akut entzündliche oder fieberhafte Erkrankung (Körpertemperatur über 38°C) vorliegt. In diesem Fall sollte die Behandlung erst nach Abklingen des Fiebers bzw. der Entzündung beginnen bzw. fortgesetzt werden. Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Mistelzubereitungen. **Nebenwirkungen:** Leichte Steigerung der Körpertemperatur, örtlich begrenzte, entzündliche Reaktionen um die Einstichstelle der subcutanen Injektion sowie vorübergehende, leichte Schwellungen benachbarter Lymphknoten sind unbedenklich. Das durch abnobaVISCUM[®] hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Mittel unterdrückt werden. Bei länger als drei Tage anhaltendem Fieber ist auch ein infektiöse Prozesse oder Tumorfieber zu denken. Wenn die Reaktionen ein erträgliches bzw. vom Arzt erwünschtes Maß überschreiten (Fieber über 38°C, Abgeschlagenheit, Frösteln, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, kurzzeitige Schwindelgefühle, Durchfall, vermehrter Harndrang, Müdigkeit, größere örtliche Reaktionen über 5cm Durchmesser), sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Konzentration bzw. Dosis gegeben werden. In seltenen Fällen kann es zu knötiger Verhärtung im Unterhautgewebe am Injektionsort, zu größerer Schwellung benachbarter Lymphknoten und Aktivierung von Entzündungen kommen. Bei seltenen allergischen oder allergieähnlichen Reaktionen wie Juckreiz am ganzen Körper, örtliche oder ausgebreitete Nesselsucht (lokale oder generalisierte Urticaria), Blasenbildung, Hautausschlag (Exanthem), Erythema exudativum multiforme (ein dokumentierter Fall), Haut- und Schleimhautschwellungen im Gesichtsbereich (Quincke-Oedem), Schüttelfrost, Atemnot, krampfartige Verengung der Bronchien (Bronchospasmus) und Schock ist ein sofortiges Absetzen des Präparates und ärztliche Behandlung erforderlich. Nach Therapiepausen von über vier Wochen sollte die Dosis vorsichtshalber zunächst auf die Hälfte reduziert werden. **Packungsgrößen:** Packungen zu 8, 21 und 48 Ampullen zu je 1 ml.

ABNOBA GmbH Hohenzollernstr. 16 · 75177 Pforzheim · Therapieinformationen Freecall 0 800 22 66 222

 **TIM Studie**

Zum oberflächlichen Harnblasenkarzinom

www.abnoba.de



Indol-3-Carbinol

Indol-3-Carbinol ist Inhaltsstoff v.a. in Kreuziferen und wird in Diindolylmethan-(DIM-3) umgewandelt. Seine Wirkung ist in vielen Tierversuchen nachgewiesen mit Senkung des 17-Hydroxy-Östron und Stimulation des P450 sowie Erhöhung des kanzeroprotektiven 2-Hydroxy-Östrons.

Grünteextrakt

Epigallocatechin, Epigallol, Catechingallat im Grünteextrakt wirken antiproliferativ und führten in Tierversuchen zu einer Krebshemmung sowohl des androgensensiblen als auch hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Testosteronhemmung

Neben der klassischen Behandlung gibt es noch den großen Bereich der komplementären nicht toxischen Therapiemöglichkeiten, wie das Ketokonazol, das das Testosteron innerhalb von 48 Stunden auf Kastrationsniveau durch Block der Androgenvorläufer DHEA und Androstendion senken kann.

Effektiver als das Ketokonazol ist allerdings das seit Jahren auf dem Markt befindliche Abiraterone, das intrazellulär auf die krebseigene Testosteronproduktion wirkt und nicht die massiven Nebenwirkungen einer Ketokonazol-Therapie aufweist. Die Wirkung von Abiraterone läuft über den CYP17-Inhibitor und kann auch bei hormonrefraktären Tumorzellen wirken. Abiraterone inhibiert die 17-alpha-Hydroxylase, senkt Cortisol, erhöht ACTH, wobei die Corticoide im Sinne eines sekundären Mineralocorticoid-Syndroms um das 10- bis 40-Fache steigen. Ebenso werden DHEA, Androstendion und Testosteron über die CYP17-Hemmung vermindert [9].

Hemmung der Angiogenese und Anregung der Apoptose

Das Prostatakarzinom ist ein erheblich angiogener Tumor, d.h. er ist auf eine Kapillarproliferation dringend angewiesen. Die Hemmung dieser Angiogenese ist die Domäne von Stoffen wie dem Pflanzenmittel Quercetin oder des Thalidomid, ein früheres Schlafmittel mit Nebenwirkungen von Embryopathien, wenn es während einer Schwangerschaft eingenommen wurde. 60–70 % der hormonresistenten Patienten

zeigen unter Thalidomid einen PSA-Abfall, allerdings ist die Neuropathie, Obstipation und Müdigkeit zu beachten. Die antiangiogenetische Wirkung wurde 1994 von D'Amato als Angiogenese-Inhibitor identifiziert, was in Phase-II-Studien belegt werden konnte [16]. Auch die Hyperthermie induziert eine Antiangiogenese über HSPs mit Anstieg des EGFR, wenngleich nur kurz- bis mittelfristig.

Weiterhin scheint die Kombination von Quercetin und Curcumin beim hormonrefraktären Prostatakarzinom zur Resensitivierung bzw. zur synergistischen Vermittlung der Apoptose geeignet zu sein. In einer Untersuchung waren die führenden Effekte *in vitro* eine globale Hypomethylierung, Regeneration der m-RNA und Proteinspiegel als auch Anregung einer Apoptose über mitochondriale Depolarisation von PC3 und DU145 entscheidend. Die Kombination von Quercetin/Curcumin blockierte die Hydrotestosteron-bedingte Proliferation und führte zu einer Downregulation der SIRNA [18].

Auch COX-2-Hemmer, wie Etoricoxib oder Celecoxib, hemmen die Metastasierung, die Angiogenese, die Invasion in andere Organe wie Vesiculae und Blase und die Adhäsion an das Bindegewebe in unterschiedlichem Ausmaß. In Österreich ist zur Vorbeugung des Prostatakarzinoms das Präparat Sulindac zugelassen, das sich wirksamer als ein Placebo zur Senkung des PSA erwies. Aber nicht nur Antirheumatika wie COX2-Hemmer senken die Cyclooxygenase 2, sondern auch Vitamin K in Blumenkohl und Spinat sowie das Magenmittel Omeprazol.

Auch Statine wie Lipid- und Fettsenker können zu einem PSA-Abfall führen, v.a. wenn der Gleason-Score unter 7 liegt, über die Induktion einer Blockade des Signalwegs mTOR [19].

Metformin reduziert zirkulierende Insulinspiegel mit eingeschränkter Verwertung von Glukose in den Tumorzellen und hemmt die leberabhängige Glukoneogenese. Ebenfalls kommt es über die AMPK-Aktivierung zu einem direkten Antitumoreffekt. Die Kombination von Metformin mit einer Androgendeprivation mit Bicalutamid zeigte eine noch mehr verstärkte Reduktion der Prostatakarzinomzellen *in vitro* als bei einer Monotherapie [17].

Hyperthermie

Schließlich sei die Möglichkeit der lokoregionalen RF-Tiefenhyperthermie mittels elektromagnetischer Wellen, meist im Bereich von 13,56 MHz, hingewiesen. Dabei ist mit den Mechanismen einer Thermoinduktion, Durchblutungshemmung, Ausschüttung von Hitzeschockproteinen, Hypoxämie und Azidose der Tumorzellen eine Tumorrückbildung möglich. Hierzu liegen zahlreiche empirische Daten vor, jedoch keine zuverlässige Studie zum Prostatakarzinom. Die sog. transurethrale Prostata-Hyperthermie, d.h. die thermische Induktion durch einen Blasenkateter mit integriertem MW-Sender, ist aufgrund der Lokalisation des Prostatakarzinoms, meist in der Peripherie der Prostatalappen, nur eingeschränkt und bei geringem Prostata-Volumen wirksam.

Zusammenfassung

Integrative Konzepte können eine Verbesserung der Lebensqualität v.a. bei inkurablen Prostatakarzinom-Patienten erreichen, noch vor der Phase einer möglichen Chemotherapie. Eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit ist wohl möglich. Zusätzlich können Nebenwirkungen und Ansprechrate konventioneller Methoden mit komplementären Zusatztherapien verbessert werden. Die operative Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neigt, entsprechend der Aussage von Prof. Huland, Urologische Klinik Hamburg, zur Übertherapie, sodass unter Berücksichtigung der Lebensqualität des Krebspatienten auch komplementäre Therapien für die Therapieentscheidung einbezogen werden müssen [11].

Ein Einfluss der psychischen Belastung auf das PSA und die Entstehung eines Prostatakarzinoms scheinen biologisch plausibel zu sein. 4886 Männer aus der ProtecT-Studie wurden Fragen zu psychosozialen Kriterien wie Angst und Depression vorgelegt. Es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Grad der seelischen Belastung und dem PSA-Level zu Beginn bzw. zum Zeitpunkt der Biopsie. Die Multivarianzanalyse ergab hingegen einen Zusammenhang zwischen Stress und der Diagnose Krebs. Bei Män-

nern, bei denen zum Zeitpunkt der ersten PSA-Messung Hinweise auf eine mögliche klinische Depression vorlagen, wurde mit einer um 23 % höheren Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom diagnostiziert als bei Männern ohne Zeichen für eine klinische Depression [1].

Online zu finden unter:
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120528>

Interessenkonflikte: Der Autor erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Literatur

[1] **Turner EL, Lane JA, Metcalfe C et al.** Psychological distress and prostate specific antigen levels in men with and without prostate cancer. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 1073–1078

[2] **Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A et al.** Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009; 55: 1321–1330

[3] **Klotz L, Zhang L, Lam A et al.** Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126–131

[4] **Shu-Seng Lei et al.** Clinical observations: A Chinese herbal formula for the treatment of pain as certain symptoms of cancer. The 1995 Toronto Conference of the World Association of Chinese Medicine

[5] **Beaches S et al.** The impact of age and diagnosis of prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 235–241

[6] **Murray K.** Urological Hospital University of Cancers Medical Center

[7] **Tsavachidou D, McDonnell TJ, Wen S et al.** Selenium and Vitamin E: Cell type- and intervention-specific tissue effects in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 306–320

[8] **Kim HS et al.** A natural history of weight change in men with prostate cancer on androgen-deprivation therapy (ADT): Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Data Base. *BJU Int* 2011; 107 (6): 924–928

[9] **Danila DC, Morris MJ, de Bono JS et al.** Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1496–1501

[10] **Jacob LM et al.** *BPS Magazine* 2009; 2: 10–16

[11] **Blech J.** „Übertherapie gehört dazu.“ Interview: Der Hamburger Urologe Hartwig Hundland über Zweifel und Nutzen von Prostata-Operationen. *Der Spiegel* 2012; 30: 102–103

[12] **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): E359–386

[13] **Klotz L, Zhang L et al.** Clinical results of long-term follow up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126–131

[14] **Nielsen FH.** Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil* 1997; 193: 199–208

[15] **Zhang ZF et al.** Boron is associated with decreased risk of human prostate cancer. *FASEB J* 2001; 15: A 1089

[16] **D’Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al.** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082–4085

[17] **Klotz L et al.** Utilizing metformin to enhance the efficacy of androgen-deprivation therapy in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Suppl 7; Abstract 22)

[18] **Sharma V et al.** Sensitization of androgen refractory prostate cancer cells to anti-androgens through re-expression of epigenetically repressed androgen receptor: synergistic action of Quercetin and Curcumin. *MOL Cell Endocrinol* 2016; 431: 12–23

[19] **Gut R et al.** Statin use and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2653–2659

ÜBER DEN AUTOR



Dr. med. Friedrich Migeod
 Facharzt für Innere Medizin
 Chefarzt der BioMed-Klinik
 Tischbergerstr. 5+8
 76887 Bad Bergzabern
 E-Mail: medinfo@biomed-klinik.de

www.biomed-klinik.de

Colibiogen®

Das Darmschleimhaut-therapeutikum

- ▶ Colibiogen® regeneriert die Darmschleimhaut zuverlässig und ist dabei besonders gut verträglich
- ▶ Ohne Bakterienzellen oder Zellwandbestandteile



Colibiogen® I **Wirkstoff:** Zellfreie Lösung aus lysierten Escherichia coli, Stamm Laves. **Zusammensetzung:** 1 ml enthält: Zellfreie Lösung aus 2,3x10⁹ lysierten Escherichia coli, Stamm Laves. Andere Bestandteile: Laktose, Glukose, Natriumchlorid, Aminosäuren, Orangenaroma, 4,8 Vol.-% Ethanol sowie gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Enteritis; Colitis, u.a. Morbus Crohn und Radiogene Colitis; Dyspepsie; Reizdarmsyndrom; schmerzhaftes Divertikelkrankheit; zur Rehabilitation nach Antibiotika-, Chemo- und Strahlentherapie; zur unterstützenden Behandlung bei endogener Belastung der Darmwand; Hautallergien und intestinal bedingte Hautaffektionen; Polymorphe Lichtdermatose; Neurodermitis; Heuschnupfen; rheumatische Erkrankungen; arthritische Erkrankungen. **Gegenanzeigen:** keine bekannt. Zur Anwendung von Colibiogen® oral während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Untersuchungen vor. Nebenwirkungen: keine bekannt. **Warnhinweis:** Colibiogen® oral enthält 4,8 Vol.-% Alkohol. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, z.B. Galaktosämie, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Colibiogen® oral nicht einnehmen.