

D. Bach · Interdisziplinärer Arbeitskreis Prostata

Urologischen Abteilung Kinderurologie, St.-Agnes-Hospital Bocholt

Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden

Zum Thema

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kürbissamen wurde erstmals als Monosubstanz in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nach GCP bei benigner Prostatahyperplasie über einen Zeitraum von 12 Monaten geprüft. Entsprechend den Empfehlungen des „Internationalen Konsensus Komitees“ und der „Arbeitsgruppe BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie“ wurde der „Internationale Prostata Symptomen Score“ (IPSS) als Hauptzielparameter zur Überprüfung der Wirksamkeit auf die Miktions-symptomatik gewählt.

Eingesetzt wurde ein genau definierter Kürbissamenextrakt in der Dosierung von 500 mg Wirkstoff pro Kapsel, entsprechend 10 g Kürbissamen.

Die multizentrische Studie wurde als Parallelgruppenvergleich durchgeführt. Die Run-in-Phase betrug 1 Monat, währenddessen 2-mal täglich eine Kapsel Placebo, einfachblind, verabreicht wurde, gefolgt von der Behandlungsphase über 12 Monate. Als Therapieresponse wurde eine Verbesserung des IPSS-Wertes um mindestens 5 Punkte definiert.

Insgesamt 476 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren wurden randomisiert (233 Verum, 243 Placebo). Die durchschnittlichen IPSS-Werte vor der Behandlungsphase lagen bei 17,6 (Verumgruppe) bzw. 17,7 (Placebogruppe). Eine Verbesserung des IPSS am Ende der 12-monatigen Behandlung um mindestens 5 Punkte wurde bei 65% der Patienten unter der Behandlung mit Kürbissamenextrakt erreicht gegenüber 54% in der Placebogruppe (ITT-Population). Der Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,021$).

Alle Labor- und Vitalparameter zeigten über den gesamten Studienzeitraum keine negativen Veränderungen. Spezifische unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

Die Mehrzahl der Patienten mit Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) wird nach wie vor primär medikamentös-konservativ behandelt. Ein Indiz dafür sind die Verordnungszahlen von Prostatamitteln: Von knapp 5 Mio. im Jahre 1995 stieg die Zahl der Verordnungen auf etwa 5,5 Mio. im Jahre 1998. Anteilmäßig dominierten 1998 Phytopharmaka mit ca. 3,6 Mio. Verordnungen über α -Blocker (ca. 1,7 Mio.) und Finasterid (ca. 0,2 Mio.).

Kürbissamen gehört seit langem zum Repertoire der „Volksmedizin“ bei Reizblase und Prostatabeschwerden und hat in den letzten Jahrzehnten auch in die ärztliche Behandlung von Miktionsbeschwerden bei BPH Eingang gefunden [2].

Die ölig-süßlich schmeckenden Samen enthalten fettes Öl (davon bis 64% Linolsäure), Delta5- und Delta7-Sterole, Tocopherol, Carotinoide, Mineralstoffe (Selen) und Magnesiumsalze. Am häufigsten finden ganze oder zerkleinerte Samen, aber auch ausgepresste Öle oder trockene Extrakte Anwendung.

Die Monographie der Kommission E von 1985 empfiehlt Kürbissamen in einer Tagesdosis von 10 g zerkleinertem Samen oder entsprechende Zubereitung bei der Indikation „Reizblase, Miktionsbeschwerden bei Prostataadenom im Stadium I bis II“. Postuliert wird eine antiandrogene

ne (in vitro) und antiphlogistische Wirkung. Die antiandrogene Wirkung der Delta7-Sterole soll dadurch bedingt sein, dass diese in der Lage sind, das DHT von den androgenen Rezeptoren zu verdrängen [14]. Nach 24-stündiger Vorinkubation konnte die Bindung von DHT an menschliche Fibroblasten dosisabhängig reduziert werden [15].

Bei Kaninchen zeigten sich nach Injektion von Kürbissamenöl reproduzierbare Effekte auf urodynamische Parameter [18]. Kürbissamenöl führte in vivo zur signifikanten Reduktion des Rattenpfotenödems und verbesserte biochemische Parameter im Arthritismodell der Ratte [7]. Dabei sollen sowohl die kürbisspezifischen Sterole als auch die im Kürbissamen reichlich vorhandene Linolsäure durch Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels antiphlogistisch wirken.

Weitere im Kürbissamen nachgewiesene Substanzen kommen ubiquitär vor, sodass ihre Rolle bei der Linderung der BPH-bedingten Miktionsbeschwerden nur schwer eingeschätzt werden kann: Die Verbesserung der Blasenfunktion ist zumindest teilweise auch den reichlich vorhandenen Magnesiumsalzen, und dem Vitamin E zuzuschreiben. Magnesium und Vitamin E verbessern generell die Muskelfunktion, sodass ein günstiger Einfluss auf die Detrusor- und Sphinkterfunktion angenommen wird [15].

Obwohl die Behandlung von Miktionsbeschwerden mit Kürbissamenhaltigen Arzneimitteln in der medizinischen Praxis anerkannt ist, beschränken

Prof. Dr. D. Bach

Urologische Abteilung und Kinderurologie,
St.-Agnes-Hospital Bocholt, Barloer Weg 125,
46397 Bocholt

sich die bisherigen Erkenntnisse zur Wirksamkeit bei BPH-Beschwerden auf traditionelle Berichte, offene Studien und Untersuchungen mit Kombinationspräparaten sowie einer Anwendungsbeobachtung jüngerer Datums. Von Schiebel-Schlosser u. Friedrich [13] wurde eine Verbesserung des IPSS um 41,4% bei 2245 Patienten nach 3-monatiger Behandlung mit 1–2 Kapseln Kürbissamenextrakt ermittelt. Gleichzeitig wurde auch ein positiver Einfluss auf Nykturie und Lebensqualität festgestellt. Diese Anwendungsbeobachtungen und Studien entsprechen aber nicht mehr den aktuellen Anforderungen. Aus diesem Grunde wurde die vorliegende Therapiestudie konzipiert und durchgeführt.

Zielsetzung der Therapiestudie

Es sollte die Wirksamkeit und Sicherheit eines genau definierten Kürbiskernpräparats bei Miktionsstörungen durch benigne Prostatahyperplasie im Frühstadium (I bis II nach Alken) untersucht werden. Entsprechend der für das Medikament beanspruchten Indikation wurden primäre und sekundäre Zielparameter der Therapiestudie festgelegt.

- Primärer Zielparameter war, die Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand einer signifikanten Verbesserung des urologischen Prostata-symptomenscores (Internationaler Prostatasymptomscore, IPSS) zu prüfen, wobei die Verbesserung in einer mindestens 5 Punkte betragenden Verringerung des IPSS liegen sollte. Die Vorgabe dieser Mindesdifferenz steht in Einklang mit der Beobachtung, dass bei Erhebung eines Symptomenscore zufalls- oder placebobedingte Abweichungen von bis zu 5 Punkten möglich sind [1, 8]. Die Bewertung sollte nach Abschluss der 12-monatigen Behandlungsphase erfolgen.
- Als sekundäre Zielparameter wurden Uroflow (maximale Harnflussrate und mittlere Flussanstiegszeit), Restharnvolumen, Lebensqualität (QoL), Prostatagröße (fakultativ), Verringerung der Miktionsfrequenz (Patiententagebuch) und die einzelnen Komponenten des IPSS formuliert.
- Sicherheitsparameter waren Laboruntersuchungen (Hämatologie, klini-

sche Chemie, Urinanalyse), sowie Blutdruck- und Pulsmessungen sowie die Registrierung unerwünschter Ereignisse.

Studiendesign

Aufgrund der Empfehlungen des „International Consensus Committees on BPH“ der Jahre 1991–1995 [12] wurde das Studiendesign an die aktuellen Vorgaben adaptiert, wie sie auch in den 1999 veröffentlichten „Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der BPH“ des Arbeitskreises BPH der Deutschen Gesellschaft für Urologie übernommen wurden und somit weiterhin Gültigkeit haben [9].

Danach sollen Therapiestudien mit Prostatamitteln doppelblind, randomisiert und placebo-kontrolliert über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten erfolgen. Der Zeitraum von 12 Monaten wurde deswegen gewählt, weil sich, wie bei jeglicher medikamentöser Therapie, der zu beobachtende Placeboeffekt (ca. 40%) erst nach 4–6 Monaten stabilisiert [8] und sich signifikante therapeutische Wirkungen des Verum erst danach zeigen. Damit sollte auch dem in der Literatur erhobenen Vorwurf, dass es sich bei der Phytotherapie der BPH lediglich um Placeboeffekte handele [6], begegnet werden.

Als Studienmedikation wurde verwendet:

- Kürbiskernpräparat (Prosta Fink forte Kapseln) bestehend aus 500 mg Dickextrakt aus Kürbissamen (15–25:1) der Zuchtsorte Cucurbita pepo L. convar.

citrullinina I. GREB. var. styriaca I. GREB (Auszugsmittel Ethanol 92% G/G) sowie partiell methyliertes Siliciumdioxid, Glycerol, Gelatine und Farbstoffe E 172. Die Dosierung pro Kapsel entspricht der mittleren Dosierung laut Monographie Kürbissamen.

- Placebokapseln bestehend aus Macrogol 400, Glycerol, Gelatine und Farbstoffe E 172.

Nach den beschriebenen Vorgaben wurde diese Studie randomisiert, multizentrisch, placebokontrolliert und doppelblind im Parallelgruppenvergleich geführt. Nach der Run-in-Phase von 1 Monat, während der 2-mal täglich eine Kapsel Placebo einfachblind verabreicht wurde und anschließender Randomisierung, folgte die Behandlungsphase über 12 Monate. Sie beinhaltete die 2-mal tägliche Gabe einer Kapsel Kürbiskernpräparat bzw. Placebo, doppelblind. Kontrolluntersuchungen wurden zum Zeitpunkt 0 (Therapiebeginn) und während der Behandlungsphase nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten (Therapieende) durchgeführt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikamente wurde nach 6 bzw. 12 Monaten beurteilt.

Die biostatistische Auswertung der Therapieergebnisse wurde durch die Fa. Quintiles/Innovex (Freiburg im Breisgau) durchgeführt.

Ergebnisse

Patienten

In 65 Studienzentren (Urologische Praxen) wurden 542 Patienten mit Mikti-

Tabelle 1
Gründe für Studienabbrüche

Gründe	Kürbiskernpräparate (n=233)	Placebo (n=243)
Kriterien zur Fortführung der Studie bei Besuch 2 nicht erreicht	6	6
UE	5	10
Protokollverletzung	5	6
Mangelnde Compliance ^a	2	3
Rücknahme der Einwilligung	5	8
Mangelnde Wirksamkeit	4	5
Andere (Kontakt abgebrochen)	7	2
Total	34	40

^a Weniger als 80% der Medikation im vorgesehenen Zeitraum eingenommen.

Tabelle 2

BPH-Parameter bei Behandlungsbeginn („Intention to treat“ (ITT)-Population, n=465]

BPH-Parameter	Kürbiskernpräparat [Mittelwert±SD (Range)]	Placebo [Mittelwert±SD (Range)]
Dauer der Miktionsbeschwerden [Jahre]	2,5±2,7 (0–13)	2,5±2,7 (0–14)
IPSS bei Besuch 2 [Punkte]	17,6±3,7 (7–28)	17,7±3,8 (13–31)
Prostatagröße [cm ³]	34,8±15,9 (9–92)	35,2±19,6 [11–171]
Optional	(n=135)	(n=126)
PSA [ug/l]	2,6±2,6 (0–24)	2,6±2,5 (0–23)
Maximaler Urinflussrate [ml/s]	10,9±3,1 (3,4–27,9)	11,1±2,9 (2,0–26,3)
Urinflussanstiegszeit [s]	11,6±12,8 (0–72)	11,5±10,5 (0–68)
Urinvolumen [ml]	250±93,8	248±94,6
Restharnvolumen [ml]	46,0±42,9 (0–269)	49,2±44,1 (0–209)
Lebensqualität (QoL) bei Besuch 2 (Punkte)	4,2±0,9 (2–7)	4,2±0,9 (2–7)

onsbeschwerden im BPH-Stadium I bis II nach Alken aufgenommen. Für die Doppelblindphase wurden nach Berücksichtigung der bei derartigen Studien üblichen Ein- und Ausschlusskriterien 476 Patienten randomisiert (Verum 233 Patienten, Placebo 243 Patienten).

Entsprechend den Vorgaben des Arbeitskreises Prostata der DGU [9] wurden Patienten mit einem IPSS-Ausgangswert von mindestens 7 Punkten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 Jahre und zeigte einen für BPH-Patienten typischen Altersdurchschnitt.

Während der Doppelblindphase haben 74 Patienten (34 aus der Verum- und 40 aus der Placebogruppe) die Studie abgebrochen. Die Gründe sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Status der benignen Prostatahyperplasie vor Behandlungsbeginn

Zur Beurteilung der Ausgangssituation der benignen Prostatahyperplasie (BPH) wurden bei Studienbeginn die in Tabelle 2

gelisteten Befunde erhoben. Die Miktionsbeschwerden dauerten zu Studienbeginn schon durchschnittlich 2,5 Jahre. Der Ausgangswert des IPSS betrug in beiden Behandlungsgruppen durchschnittlich 18 Punkte. Die mittlere PSA-Konzentration betrug 2,6 ng/ml, wobei bei ca. 16% der Patienten die Konzentration nur geringfügig oberhalb des Grenzwerts von 4,0 ng/ml lag, ein Prostatakarzinom aber ausgeschlossen werden konnte. Auch die übrigen Parameter zur Beurteilung der BPH (Uroflowmetrie, Prostatagröße, Restharnvolumen, QoL) lagen sehr gut balanciert in beiden Behandlungsgruppen vor.

Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfung

IPSS

Der IPSS umfasst insgesamt 7 Symptome der BPH-bedingten Miktionsstörung. Die Gesamtsumme der Symptomenpunktzahl [Skala von 0 (niemals) bis 5 (fast immer)] erlaubt eine Beurteilung der klinischen Symptomatik der BPH. Während der Doppelblindphase wurde der IPSS nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten

Behandlungszeit erhoben. Als Therapieerfolg wurde eine Verbesserung des IPSS-Werts um mindestens 5 Punkte definiert (Tabelle 3).

Eine Verbesserung des IPSS zum Ende der 12-monatigen Behandlung um mindestens 5 Punkte wurde bei 64,8% der Patienten unter der Kürbiskernpräparatbehandlung und bei 54,2% der Placebogruppe erreicht. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zeigte sich auch in der Untergruppe der „Completer“ (per protocol population), also der Patienten, die wie geplant über die gesamten 12 Monate behandelt wurden. Für die „per-protocol-population“ ergab sich mit einer Responderate von 67,4% für die Kürbiskernbehandlung ebenfalls eine deutlich höhere, jedoch grenzwertig nicht signifikante ($p=0,06$) bessere Responderate als für die Placebogruppe (57,9%).

IPS-Score-Verlauf

In der Kürbiskerngruppe gingen die durchschnittlichen IPSS-Werte von 17,6 an Besuch 2 (Therapiebeginn) kontinuierlich auf 10,9 Punkte an Besuch 7 (Therapieende) zurück. Der Ausgangswert der Placebogruppe betrug 17,7 Punkte und ging auf durchschnittlich 12,2 Punkte an Besuch 7 zurück (Tabelle 4).

Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigt sich, dass ab Besuch 6 (nach 9 Behandlungsmonaten) der IPSS-Wert der Patienten der Verumgruppe stetig weiter verbessert wurde, sich dagegen in der Placebogruppe ab dem an Besuch 5 erreichten Wert nicht mehr änderte (Abb. 1). Diese, intraindividuell berechnete, Verbesserung des IPSS-Werts am Ende der Behandlung war in der „intention to

Tabelle 3

IPSS-Response (in %) – Verbesserung des IPSS-Werts um mindestens 5 Punkte

	Kürbiskern-Präparat	Placebo	p-Wert
LOCF (ITT-Population)	64,8	54,2	0,021 ^a
Besuch 7 (ITT-Population)	67,5	56,2	0,017
Per-protocol-Population	67,4	57,9	0,063

^a Statistisch signifikant

LOCF last observation carried forward = letzte Beobachtung wird übertragen, ITT intention to treat

Tabelle 4

IPSS (in Punkten) vor und nach 12-monatiger Therapie mit Kürbiskernextrakt vs. Placebo (n=465)

ITT-Population	Therapiebeginn (Zeitpunkt 0; MW±SD)	Therapieende (Zeitpunkt 12; MW±SD)
Kürbiskernpräparat Zeitpunkt 0: n=227 nach 12 Monaten: n=209	17,6±3,7	10,9±4,5 ^a
Placebo (Zeitpunkt 0: n=38 nach 12 Monaten: n=217)	17,7±3,8	12,2±5,1

^a Signifikant ($p=0,014$) niedriger als unter Placebo

„treat (ITT)-Population“ sowohl am jeweiligen letzten Besuch als auch am Besuch 7 statistisch signifikant (T-Test, p -Werte 0,023 bzw. 0,014) (Tabelle 5). Auch in der „per-protocol-population“ ergab sich für die Differenzen des IPSS-Werts an Besuch 7 (Therapieende) zu Besuch 2 (Therapieanfang) ein deutlicher Unterschied zur Placebobehandlung.

In der Per-protocol-(PP-)Analyse wurde die Signifikanzgrenze zwar verfehlt (p -Wert 0,088; s. Tabelle 5). Die Anzahl der für diese Analyse auswertbaren Patienten war jedoch aufgrund des langen Beobachtungszeitraums stark reduziert. Die weitaus meisten Patienten wurden aus der PP-Analyse nicht aufgrund medizinisch relevanter Kriterien ausgeschlossen, sondern weil von ihnen nicht an allen der vorgesehenen Besuche Daten vorlagen. Somit spiegeln die Ergebnisse der ITT-Analyse die Situation in der ärztlichen Praxis wieder und können uneingeschränkt zur Beurteilung der klinischen Relevanz herangezogen werden.

Insgesamt kam es also unter Behandlung mit dem Kürbiskernpräparat zu einer deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung des IPSS-Werts am Ende des dokumentierten Therapiezeitraums. Dies drückt sich auch aus in der Anzahl der Patienten, die einen unveränderten oder verschlechterten IPSS-Wert aufwiesen. In der Kürbiskernbehandlungsgruppe waren es 22 Patienten (10,4%), in der Placebogruppe 34 Patienten (15,6%) (ITT-Population).

Die statistische Auswertung der 7 im IPSS zusammengefassten Miktionssymptome (Tabelle 6) zeigt, dass mit Ausnahme der Nykturie sich für die Verumgruppe bei allen Einzelsymptomen stärkere Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten als für die Placebogruppe ergaben. Statistisch signifikant verbessert waren die Einzelsymptome „Restharngefühl“ und „verzögerter Miktionsbeginn“. Auch hier zeigt die Auswertung, dass der Placeboeffekt nach spätestens 6 Monaten sein Maximum erreicht hat.

Miktionsfrequenz (Diurie und Nykturie entsprechend Patiententagebuch)

Die Miktionsfrequenz am Tage und in der Nacht wurde vom Patienten selbst über einen Zeitraum von jeweils 3 Tagen vor jedem Besuch dokumentiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass die 12-monatige Kürbiskernbehandlung zu einer statistisch signifikant niedrigeren Miktionsfrequenz bei Tage (Diurie) im Vergleich zur Placebogruppe führte (Abb. 2), während die Miktionsfrequenz in beiden Behandlungsgruppen bei Nacht (Nykturie) nur unwesentlich reduziert war.

Dieses Ergebnis weicht von bisherigen Erfahrungen mit Kürbissamenpräparaten ab. In der Anwendungsbeobachtung [13] wurde die Nykturie um mehr als 50% reduziert (von durchschnittlich 2,7 auf 1,3). Am ehesten liegt diese Abweichung an den niedrigen mittleren Ausgangswerten für Nykturie (2,0 für Placebo und 1,8 für Verum), bei denen keine

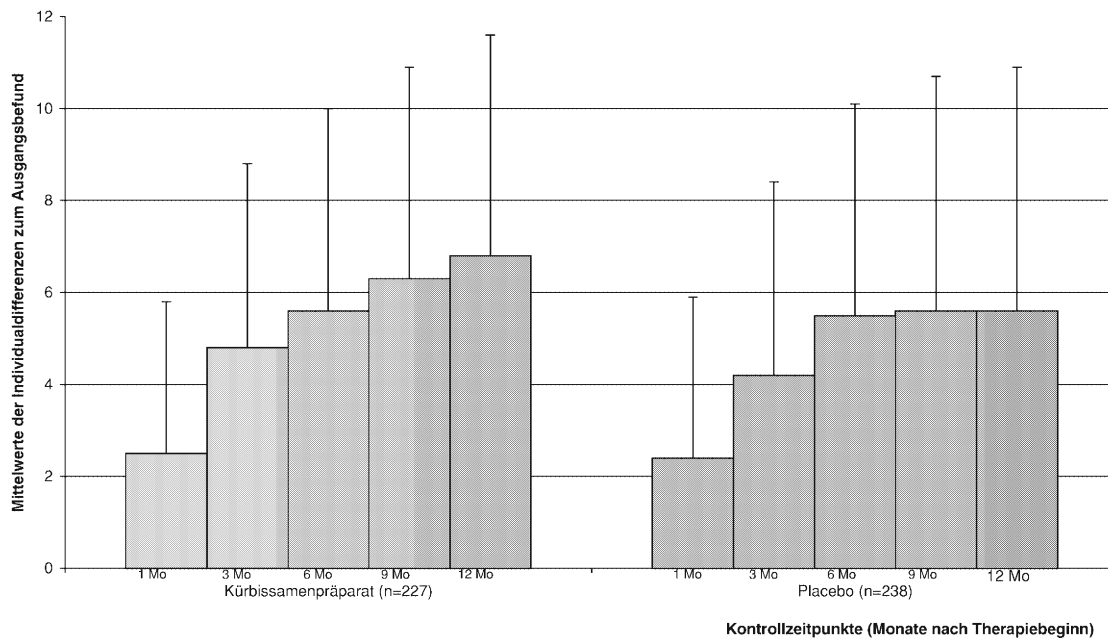


Abb. 1 ◀ Verbesserung des IPSS über 12 Monate (ITT-Population, n=465)

Tabelle 5

IPSS-Unterschiede (in %) zwischen Besuch 7 und dem Ausgangswert (Besuch 2)

Differenz des IPSS zum Ausgangswert	ITT-Population (Anteil Patienten)		ITT-Population (LOCF) (Anteil Patienten)		PP-Population (Anteil Patienten)	
	Kürbissamen-extrakt (n=227)	Placebo (n=238)	Kürbissamen-extrakt (n=227)	Placebo (n=238)	Kürbissamen-extrakt (n=178)	Placebo (n=178)
Mehr als 10 Punkte	19,1	16,1	18,5	15,5	20,7	19,1
-9/-10 Punkte	11,9	11,9	11,0	11,3	10,6	12,9
-7/-8 Punkte	20,0	11,5	19,3	10,9	19,1	8,9
-5/-6 Punkte	16,2	16,5	15,8	16,3	16,8	16,8
-3/-4 Punkte	15,3	11,9	14,5	12,6	15,7	11,7
-1/-2 Punkte	6,6	16,1	7,9	16,8	6,7	16,2
Keine Veränderung	5,2	4,6	6,1	5,0	5,0	3,9
Verschlechterung	5,2%	11,0%	6,6%	11,3%	5,0%	10,1%
p-Wert	0,014		0,023		0,088	

LOCF last observation carried forward (letzte Beobachtung wird übertragen)

spektakuläre Reduktion erwartet werden konnte, die einen Unterschied zwischen Verum und Placebo erkennen ließe.

Sonstige Prüfparameter

Für die sekundären Prüfparameter Prostatavolumen, PSA-Konzentration, Uroflowmetrie, Lebensqualitätsscore und Restharnvolumina ließen sich nach 12 Monaten Behandlung keine Unterschiede zwischen Kürbiskernpräparat und Placebo erkennen.

Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient

Die Wirksamkeit der Medikation wurde von Arzt und Patient ähnlich beurteilt. Sehr gut und gut fiel das Urteil bei 58,6%

der Ärzte für das Verum aus (Placebo 55,7%); die Patienten beurteilten das Kürbiskernpräparat in 62,8% als sehr gut und gut (Placebo 58,1%). Das Placebopräparat wurde häufiger als nicht wirksam eingestuft [18,7% (Arzt) bzw. 11,9% (Patient)] als das Kürbiskernpräparat [11,9% (Arzt) und 8,6% (Patient)]. Ein statistisch signifikanter Unterschied beider Beurteilergruppen für Kürbiskernpräparat bzw. Placebo ließ sich nicht feststellen.

Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments

Insgesamt traten im Verlauf der Doppelblindphase der Studie in der Kürbiskerngruppe 185 unerwünschte Ereignisse bei 70 Patienten und in der Placebo-

gruppe 165 unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 69 Patienten auf (Tabelle 7). Die Schweregrade der UE wurden vom Prüfarzt mit leicht, mäßig oder schwer bewertet. Die meisten UE in beiden Behandlungsgruppen waren von leichter Intensität. In beiden Behandlungsgruppen war die Rate die UE mit mindestens möglichen kausalen Zusammenhang sehr gering (Tabelle 8).

Vergleicht man die Häufigkeit der UE mit mindestens möglichem Kausalzusammenhang mit der Gesamthäufigkeit der UE, kann man für keines der UE eine nennenswerte höhere Anzahl in der Gruppe der Patienten mit Kürbiskernextraktbehandlung feststellen. Insgesamt wurde in der Verumgruppe weder hinsichtlich der Anzahl noch der Art der UE ein auffälliger Unterschied zur Placebogruppe beobachtet.

Diskussion

Ein wichtiger Diskussionspunkt in Zusammenhang mit der Therapie der BPH mit Prostatamitteln ist die „Ökonomie“. Nach letzten statistischen Angaben wurden bis Juni 1999 etwa 3,5 Mio. Verordnungen von Phytopharmaka mit einem finanziellen Volumen von ca. 135 Mio. DM getätigt. Im Vergleich dazu sind ca. 1,8 Mio. Verordnungen von α -Blockern (Kosten ca. 130 Mio. DM) und ca. 0,25 Mio. Verordnungen von Finasterid (Kosten ca. 25 Mio. DM) erfolgt. Bei Nachweis einer mit den Synthetika vergleichbaren Wirkung der Phytopharmaka [4, 16]) ist die Phytopharmakathera-

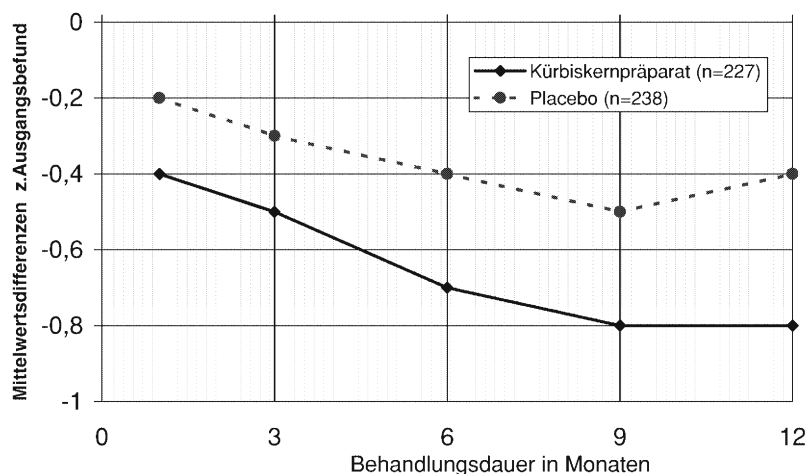


Abb. 2 ▲ Senkung der Miktionsfrequenz am Tage über 12 Monate (ITT-Population)

Tabelle 6

IPSS-Einzelsymptome – Differenz Besuch 7 (Therapieende) zu Besuch 2 (Therapiebeginn) bei ITT-Population (n=465)

Einzelsymptom	Kürbiskernpräparat [Mittelwert (±SD)]	Placebo [Mittelwert (±SD)]	p-Wert
Restharngefühl	-1,2 (1,3)	-1,0 (1,4)	0,035
Pollakisurie	-0,8 (1,2)	-0,7 (1,2)	0,870
Miktionsstakkato	-0,8 (1,3)	-0,7 (1,5)	0,209
Harnrang	-1,0 (1,2)	-0,9 (1,3)	0,235
Abgeschwächter Harnstrahl	-1,4 (1,4)	-1,2 (1,4)	0,087
Verzögerter Miktionsbeginn	-1,0 (1,2)	-0,7 (1,4)	0,019
Nykturie	-0,5 (1,0)	-0,5 (0,9)	0,506

Tabelle 7

Patienten mit UE (mit >2%/Behandlungsgruppe)

UE entsprechend den „WHO-preferred terms“	Kürbiskernpräparat (n=233)	Placebo (n=243)
Grippeähnliche Symptome	6,9	3,7
Rückenschmerzen	3,9	1,6
Schmerzen	2,6	1,2
Gastrointestinale Symptome	2,6	2,1
Diarrhoe	0,9	2,5
Bauchschmerz	2,1	0,0
Kopfschmerz	3,9	5,3
Chirurgischer Eingriff	2,6	1,6
Bluthochdruck	2,1	0,8

Tabelle 8

UE der Patienten mit Kürbiskerntherapie mit mindestens möglichem Zusammenhang (safety population)

UE	Kürbiskernpräparat (n=233)	Placebo (n=243)
Hitzewallungen	1 von 1	0 von 0
Kopfschmerz	1 von 17	0 von 27
Bauchschmerz	1 von 8	0 von 0
Gastrointestinale Beschwerden	1 von 6	0 von 6
Gicht	1 von 1	0 von 1

pie eindeutig kostengünstiger (Phyto vs. α -Blocker=1:2).

In einem Interview in der Zeitschrift „Praxiserfolg“ [5] warnt Dreikorn vor einer „Therapiekaskade“, d. h. Beginn mit Phytopharmaka und bei fehlendem Erfolg Übergang zu α -Blockern und danach Finasteride, und weist auf die dadurch entstehenden enormen Kosten hin. Würde aber dem Wunsch von Dreikorn nach ausschließlicher Therapie mit Synthetika entsprochen, d. h. Ersatz

der Phytopharmaka durch α -Blocker, stiegen bei gleichbleibender Verordnungsgröße die Gesamtkosten der BPH-Pharmakotherapie auf mindestens 830 Mio. DM (Apothekenverkaufspreis) pro Jahr. Und wenn auch noch ein Anstieg der Finasterid-Verordnungen hinzukäme, lägen wir bei ca. 1 Mrd. DM für die medikamentöse BPH-Behandlung pro Jahr. Diese medikamentöse Therapie wäre dann nicht mehr zu bezahlen. Aus diesem Grunde wird daher auch

heute in den USA über den frühzeitigen Einsatz von Phytopharmaka nachgedacht [17].

Die Methodik der meisten bisher vorliegenden Therapiestudien mit Phytopharmaka bei BPH wird kritisch beurteilt [11]. Die Gründe dafür sind eine häufig zu kurz gewählte Behandlungsdauer von 3–6 Monaten, die angesichts des natürlichen Verlaufs der BPH nicht ausreicht. Darüber hinaus sind die bisher verwendeten Symptomenscores nicht einheitlich und somit die erzielten Verbesserungen der Miktions symptomatik nicht miteinander vergleichbar. Variationen in der Zusammensetzung pflanzlicher Extrakte sind eine weitere Ursache für widersprüchliche Ergebnisse in klinischen Studien [10].

Mit der vorliegenden „Multizentrischen Studie“ wurde die Wirksamkeit von Kürbissamenextrakt nach den Vorgaben der „International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia-Konferenzen“ überprüft. Es handelt sich um eine doppelblind-kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 12 Monaten.

Es konnte gezeigt werden, dass das Kürbiskernpräparat statistisch signifikant den primären Zielparameter IPS-Score stärker verbessert als Placebo. Die Gruppe der Patienten mit Kürbiskernpräparatbehandlung zeigte darüber hinaus auch eine klinisch verbesserte Situation der BPH-bedingten Miktionsbeschwerden bezüglich der im IPSS erfassten Einzelsymptome und der Miktionsfrequenz am Tage (Diurie).

Auch die Anzahl der Therapiereponder, definiert durch die individuelle Verbesserung des IPS-Scores um mindestens 5 Punkte, ist in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. In der mit Kürbiskernextrakt behandelten Patientengruppe ließ sich eine kontinuierliche Verbesserung des IPS-Scores über den gesamten Behandlungszeitraum beobachten, während sich bei der Placebogruppe nach dem 6. Behandlungsmonat keine wesentlichen Veränderungen mehr ergaben (s. Abb. 1). Ein signifikanter Therapieeffekt der Kürbiskernbehandlung auf Nykturie, Uroflowmetriewerte, Restharnvolumina sowie Prostataavolumen wurde nicht festgestellt. Ebenso blieben die differentialdiagnostisch wichtigen PSA-Konzentrationen unverändert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Wirkmechanismus des Kürbiskernextraktes offensichtlich

im wesentlichen auf der Beeinflussung der beteiligten glatten Muskulatur der Blase und der Prostata beruht.

Die Therapie mit dem Prüfpräparat erwies sich als sehr sicher und sehr gut verträglich. Alle Labor- und Vitalparameter zeigten über den gesamten Studienzeitraum keine negativen Veränderungen. Darüber hinaus wurden auch keine die Verträglichkeit einschränkenden wesentlichen unerwünschten Ereignisse festgestellt.

In den Frühstadien der BPH führt bei hoher Akzeptanz durch die Patienten und guter Verträglichkeit die Behandlung mit Kürbiskernextrakt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der BPH-bedingten Miktionsbeschwerden am Tage.

Unter dem Aspekt der Verträglichkeit und nicht zu vergessen der Kosten sind Phytopharmaka mit nachgewiesener Wirksamkeit auf die Miktionsbeschwerden, α -Blockern und Finasterid vorzuziehen. Dass die letztgenannten Substanzen bezüglich ihrer Risiken noch nicht abschließend beurteilt werden können, unterstreicht auch die kürzlich veröffentlichte Entscheidung des BfArM Alfuzosin und Finasterid nicht aus der automatischen Verschreibungspflicht zu entlassen [3].

Literatur

1. Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP et al. (1995) Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. *J Urol* 153:99–103
2. Bracher F (1995) Medikamentöse Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie In: Frohmüller H, Theiß H, Bracher F (Hrsg) Prostataerkrankungen in höherem Lebensalter. Wissenschaftl Verlagsges, Stuttgart, S 47–79
3. Bundesgesetzblatt (1999) Fünfundfünfzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 21. Dezember 1999, Bundesgesetzblatt, Teil I Nr. 61, Bonn am 31. Dezember 1999, S 2841–2842
4. Carraro JC, Raynaud JP and the BPH-Study-Group (1996) Comparison of phytotherapy (Permixon) with Finasterid in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 29:231–240
5. Dreikorn K (1999) Ist die BPH-Therapie mit Phytopharmaka noch zeitgemäß? *Praxis Erfolg* 7:38
6. Dreikorn K, Richter R, Schönhöfer PS (1990) Konservative, nicht hormonelle Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe A* 29:8–16
7. Fahim AT, Abd-El Fattah AA, Agha AM, Gad MZ (1995) Effect of pumpkin seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacol Res* 31:73–79
8. Hansen BJ, Meyhoff HH, Nordling J, Mensink HJA, Mogensen P, Larsen EH and the ALFECH study group (1996) Placebo effects in the pharmacological treatment of uncomplicated benign prostatic hyperplasia scand. *J Urol Nephrol* 30:373–377
9. Jonas U und Mitglieder des Arbeitskreises BPH der DGU (1999) Leitlinien der Deutschen Urologen zur Therapie des BPH-Syndroms. *Urologe A* 38:529–536
10. Lowe CF, Dreikorn K, Borkowski A et al. (1998) Review of recent placebocontrolled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate* 37:187–193
11. Lowe CF, Ku JC (1996) Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 48:12–20
12. 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (1996) Proceedings of „The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)“. Scientific Communication International LTD, Jersey, Channel Island, 1996
13. Schiebel-Schlösser G, Friedrich M (1998) Kürbissamen in der Phytotherapie der BPH. *Z Phytother* 19:71–76
14. Schilcher H, Dunzendorfer U, Ascali F (1987) Delta-7-Sterole; das prostatotrope Wirkprinzip in Kürbissamen? *Urologe B* 27:316–319
15. Schilcher H, Schneider H-J (1990) Beurteilung von Kürbissamen in fixer Kombination mit weiteren pflanzlichen Wirkstoffen zur Behandlung des Symptomenkomplexes bei BPH. *Urologe B* 30:62–66
16. Sökeland J, Albrecht J (1997) Vergleiche der therapeutischen Wirksamkeit eines Kombinationspräparates aus Sabal- und Urtica-Extrakt mit Finasterid bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (Stadium I-II) in einer einjährigen Doppelblindstudie. *Urologe A* 36:327–333
17. Wilt J, Ishani A, Stark G, Mac Donald R, Lau J, Murow C (1998) Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. *JAMA* 280:1604–1609
18. Zhang X, Ouyang JZ, Zhang YS (1994) Effect of the extracts of pumpkin seeds on the urodynamics of rabbits: An experimental study. *J Tonghi Med Univ* 14:235–238