

Komplementär-onkologische Therapie-Optionen für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Ben L. Pfeifer

Einleitung

In Westeuropa und den USA ist Prostatakrebs heute der häufigste maligne Tumor beim Mann. Wenn die sogenannten "Gold-Standard" Behandlungen, wie radikale Prostatektomie oder lokale Bestrahlung nicht möglich sind oder versagt haben, dann kommen in der Regel hormon-ablative Therapien zum Einsatz. Diese sind jedoch oft nur kurzfristig wirksam, da durch klonale Selektion „hormon-unabhängige“ Krebszellen entstehen, die weder Testosteron noch Dihydrotestosteron als Wachstumsfaktoren benötigen. Dieses Stadium der Erkrankung wird als „kastrationsresistent“ (früher auch hormon-refraktär) bezeichnet und stellt den einzelnen Patienten wie auch seine Ärzte vor eine große Herausforderung. Die zur Verfügung stehenden Therapie-Optionen, wie z.B. die „watch and wait“ Strategie, Zweitlinien-Hormontherapien (Arbiraeronacetat, Enzalutamid), Immuntherapie (Provenge) und Chemotherapie (Mitoxantron, Docetaxel) halten nämlich den Krankheitsprogress in diesem Stadium nur kurzzeitig auf, sind oft mit signifikanten Nebenwirkungen wie auch Kosten verbunden und führen selten zu der ersehnten Lebensverlängerung. Immer mehr Patienten nehmen daher gerade im kastrationsresistenten Krankheitsstadium komplementär-onkologische Therapien in Anspruch - in der Hoffnung, die verbliebene Lebensqualität durch die Behandlungsmaßnahmen nicht noch zu verschlechtern und länger zu leben.

Klinische Untersuchungen

In den letzten 15 Jahren haben so mehr als 10,000 Männer aus aller Welt unser *Phytotherapie Protokoll* zur Behandlung ihres fortgeschrittenen Prostatakrebses angewendet. Die meisten dieser Patienten hatten das kastrationsresistente, metastasierte Stadium der Erkrankung erreicht, als sie mit unserem Protokoll begannen. Etwa 2/3 der Patienten zeigten eine positive klinische Reaktion auf die Behandlung. Diese war verbunden mit Absenkung der PSA Werte von mehr als 50% gegenüber dem Ausgangswert vor der Phytotherapie, weiterhin mit Reduktion von Schmerzen aus dem Metastasen Gebiet, Verminderung des Tumorumfanges, sowie einer Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung des progressionsfreien Intervalls. Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil unseres Phytotherapie Protokolls wurden in zwei prospektiven und zwei retrospektiven klinischen Studien an insgesamt 684 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakrebs evaluiert.

Die Patienten in diesen Untersuchungen wurden entweder mit einem Standard Protokoll behandelt,

oder sie erhielten eine auf ihre individuelle Situation abgestimmte Phytotherapie mit engmaschiger Dosisanpassung der einzelnen Mittel. Wirksamkeit und Toxizität der Therapie wurden anhand regelmäßiger Laboruntersuchungen (einschließlich PSA), einem Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität, sowie durch Einschätzung des Tumorumfanges mittels CT, MRI und Knochenszintigraphie bestimmt. Bei den prospektiven Untersuchungen wurden diese Daten vor und während der jeweiligen Beobachtungszeit von 6 beziehungsweise 12 Monaten erhoben; bei den retrospektiven Untersuchungen wurden Daten der letzten 14 Jahre ausgewertet.

Es zeigten sich eine signifikante Abnahme der PSA Werte und eine Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Schmerzreduktion) unter der Phytotherapie bei etwa 2/3 der Patienten; eine Reduktion des Tumorumfanges bei etwa der Hälfte. Der klinische Vorteil für die so behandelten Patienten war deutlich und hielt im Durchschnitt über 4.7 Jahre an. Bis heute sind 106 der 684 Patienten (~15%) an ihrer fortschreitenden Erkrankung verstorben; der Rest der Patienten lebt mit guter Lebensqualität und wird weiterhin mittels Phytotherapie behandelt. Erstaunlicherweise haben 28 dieser Männer mit metastasierter und kastrations-

resistenter Erkrankung bisher mehr als 10 Jahre überlebt (8 davon 14 Jahre und 2 davon über 16 Jahre). Als Nebenwirkungen traten vor allem Überempfindlichkeit der Brustwarzen (30-35%), leichte und reversible Anämie (10-15%), sowie Neigung zur Dyspepsie in den ersten Behandlungswochen (~5%) auf. Thrombosen der tiefen Beinvenen und Lungenembolien wurden bei weniger als 1% der behandelten Männer beobachtet.

In unserer Erfahrung reagieren Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakrebs sehr verschieden auf die jeweiligen Phytotherapeutika und deren Kombinationen, auch dann, wenn PSA-Werte und Krankengeschichte relativ ähnlich sind. Über die Jahre und mit vielen Therapieversuchen haben wir dennoch einen Behandlungs-Algorithmus entwickeln können, mit dem sich unter Berücksichtigung individueller Patientendaten individuelle Behandlungs-Protokolle erstellen lassen. Diese bestehen aus bestimmten Kombinationen und Dosierungen der folgenden Phytotherapeutika: ProstaSol, Curcumin, BioBran, IMUPROS, Modifiziertes Citrus

Pektin, Indole-3-Carbinol, IMUSAN, *Convolvulus arvensis* - Extrakt, und Artemisinin. Bei Patienten mit sehr hohen PSA Werten, aggressiver Tumorphysiologie, und gescheiterter Zweitlinien-Hormontherapie (z. B. mit Zytiga oder Xtandi), verordnen wir zusätzlich oft ein individuell zu rezeptierendes Gemisch aus Sitosterolen (Aeskulap-Sitosterol-Mix), welches die Wirksamkeit des jeweils verwendeten Phytotherapie-Protokolls verstärkt.

Protokoll - Medikationen und Wirkprinzipien

Obwohl größere prospektiv und doppel-blind angelegte Studien zur Wirksamkeit unseres Phytotherapie Protokolls bisher nicht durchgeführt wurden, existieren für die ausgewählten Grundsubstanzen der verwendeten Phytopharmaka genügend Hinweise zum Wirkprinzip und der möglichen klinischen Anwendung. Aus diesen Daten und eigenen Laboruntersuchungen konnten die folgenden bisherigen Vorstellungen zum Wirkprinzip unserer Therapie entwickelt werden (Abb.1).

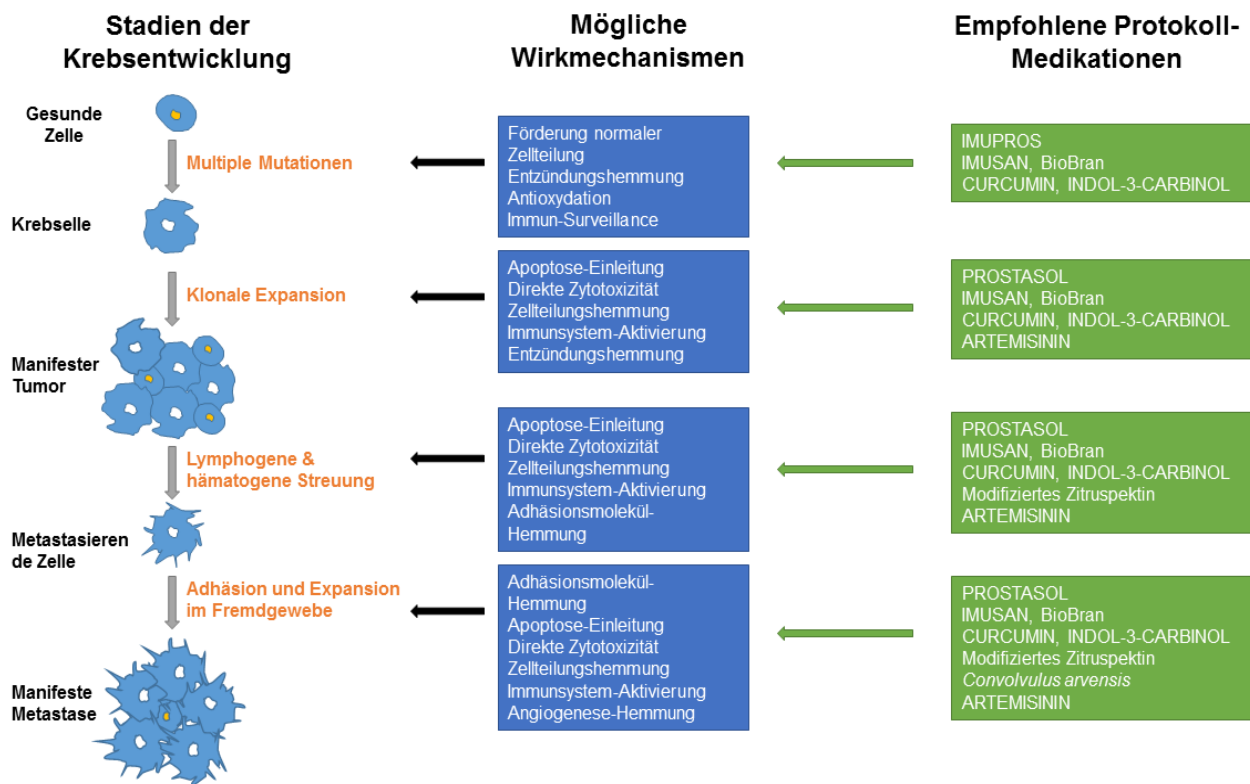


Abbildung 1 Übersicht zu möglichen Angriffspunkten der Phytotherapie-Protokoll-Medikation

ProstaSol® (10,13) enthält ein Sitosterol-Gemisch, bestehend aus Campesterol, Beta-Sitosterol, Stigmasterol und Brassicasterol, welche für ihre Apoptose induzierende Wirkung auf Prostatakrebszellen bekannt sind. Weiterhin enthalten sind: der Bio-Curcumin Komplex BCM-95, Lignane aus Leinsamen-Extrakt, Resveratrol aus Weintraubenkernen und dem Japanischen Staudenknöterich (*Polygonum cuspidatum*), sowie Quercetin und Extrakte aus der Sägepalme (*Serenoa repens*), dem Afrikanischen Pflaumenbaum (*Pygeum africanum*), Reishi (*Ganoderma lucidum*), Helmkraut (*Scutellaria baicalensis*) und Ginseng. ProstaSol™ entfaltet antientzündliche, antioxidative und direkte anti-Krebs Effekte. Es verstärkt die Wirkungen von Bestrahlungs- und Überwärmungstherapien gegen Prostatakrebs.

Curcumin ist ein Polyphenol, welches aus der Gelbwurzel (*Curcuma longa*) extrahiert werden kann und ausgesprochen starke antioxidative, antientzündliche und antitumoröse Aktivitäten besitzt (2,16). Durch einen besonderen Extraktionsprozess lässt sich ein Curcumin-Komplex herstellen, welcher etwa 7-fach besser bioverfügbar ist als der gewöhnliche Curcumin Extrakt. Curcumin Behandlung ist vorbeugend gegen das Prostatakarzinom, vermindert das Metastasierungspotential von bestehenden Tumoren und reduziert die Begleitentzündung im Primärtumor und den Metastasen.

BioBran® ist ein Polysaccharid-Gemisch aus der Reiskleie, welches Arabinoxylan als wesentlichen Bestandteil enthält. Dieses besitzt immunmodulierende Effekte und erhöht vor allem die Anzahl und Funktion von T-, B-, und NK-Zellen (1,3). Im Resultat kommt es nach oraler Einnahme von 500-1000 mg pro Tag bereits zu einer gesteigerten Immunabwehr, auch gegen Krebs. BioBran ist nicht toxisch und wird sehr gut vom Darm absorbiert. BioBran entfaltet auch eine direkte Wirkung auf Krebszellen, indem es deren Apoptose-Bereitschaft steigert.

IMUPROS® ist ein orthomolekulares Kombinationspräparat, welches neben Selen, Zink und Kalzium auch die Vitamine C, D und E, sowie Genistein, Lycopin und Epigallocatechin Gallat enthält und entgiftende, antientzündliche und antioxidative Wirkungen entfaltet, welche in der Vorbeugung

gegen Prostatakrebs von Bedeutung sind (10). Seine besondere Herstellungsart erlaubt die Kombination aller Wirkstoffe in einer Tablette und die zeitversetzte Freisetzung der Wirksubstanzen im Magen-Darm-Trakt.

Modifiziertes Citrus Pektin (MCP) ist ein komplexes, wasserlösliches und unverdauliches Polysaccharid, welches aus den Schalen von Zitrusfrüchten extrahiert und anschließend mittels pH-Erhöhung und Wärmebehandlung modifiziert wird. Dieser Extrakt hemmt verschiedene Stufen im Metastasierungsprozess (4,14). Insbesondere hemmt MCP das sogenannte Adhäsionsmolekül von metastasierenden Prostatakrebszellen und reduziert dadurch ihr Vermögen, Metastasen zu bilden. Außerdem löst MCP auch Apoptose Signale aus, welche metastasierende Krebszellen in den „Selbstmord“ treiben.

Indole-3-Carbinol (I-3-C) ist ein Glucosinolat-Derivat aus Gemüsen der Kreuzblütler. Sein biologisch aktives Abbauprodukt ist das 3'-diindolylmethan, oder auch DIM genannt. I-3-C und DIM haben entgiftende, antientzündliche und antioxidative Wirkungen, welche in der Krebsvorbeugung eine wichtige Rolle spielen. Weiterhin beeinflussen I-3-C und DIM multiple Ebenen der Signaltransduktion und leiten so den programmierten Zelltod der Krebszelle (insbesondere auch Prostatakrebszelle) ein. Letztlich erzeugen I-3-C und DIM synergistische Effekte mit einigen zytotoxischen Chemotherapie Medikationen, u.a. auch mit Docetaxel (Taxotere), welches häufig bei Prostatakrebs eingesetzt wird (5,12,15).

IMUSAN™ ist eine Extrakt-Mischung aus 15 Heilkräutern mit nachgewiesener Wirksamkeit gegen verschiedene Krebszell-Linien und signifikantem immunstimulatorischen Effekt, welcher insbesondere durch Aktivierung der NK-Zellen zustande kommt. IMUSAN™ stärkt die körpereigene Abwehr gegen verschiedene Krebsarten (11).

Convolvulus arvensis Extrakte aus der gemeinen Ackerwinde enthalten verschiedene Proteoglykane, welche immunstimulierend wirken und die Neo-Angiogenese im Tumor signifikant hemmen (7,8). Dadurch wird die Immunabwehr gegen Krebs gestärkt und die Blutzufuhr zum Primärtumor und

zu den Metastasen herabgesetzt, was zur Verlangsamung des Tumorwachstums beiträgt.

Artemisinin ist ein sekundärer Pflanzenstoff, welcher von der "*Artemisia annua*" extrahiert werden kann. Dieser wird weltweit in der Behandlung von multi-resistenten Malaria-Stämmen genutzt, hat aber auch signifikante krebshemmende Wirkungen. Artemisinin enthält Endoperoxid, welches mit intrazellulärem Eisen reagiert und so zytotoxische Radikale bildet. Prostatakrebszellen enthalten signifikant höhere Konzentrationen an Eisen als normales Prostata-Gewebe und es konnte gezeigt werden, dass Artemisinin und seine Analoga in Prostatakrebszellen Apoptose erzeugen (6,9). Darüber hinaus besitzt Artemisinin hemmende Wirkungen auf die Gefäßneubildung, Entzündungen und die Bildung sowie das Wachstum von Metastasen.

Anwendung in der klinischen Praxis

Unsere Phytotherapie-Protokolle sind sehr einfach anwendbar, da alle Phytotherapeutika oral verabreicht werden und die betroffenen Patienten die Behandlung aus der Bequemlichkeit ihrer häuslichen Umgebung durchführen können. Da kein Krankenhausaufenthalt für die Therapie benötigt

wird, liegen die Therapiekosten mit etwa EURO 300 bis 500 pro Monat im überschaubaren Bereich für die meisten Patienten. Einige Krankenkassen übernehmen die Therapiekosten. Klinische Supervision kann durch Onkologen, Urologen oder den Hausarzt erfolgen und sollte regelmäßige PSA Messungen und verschiedene andere Laborkontrollen einschließen. Unser Ärzte-Team bietet einen kostenfreien Konsultationsdienst für Patienten und deren Therapeuten an, um den Einstieg in das hier beschriebene Phytotherapie-Protokoll zu erleichtern (service@aeskulap-international.org bzw. info@aeskulap-international.org).

Schlussbemerkungen

Obwohl die Erwartungen an die hier vorgestellte Phytotherapie Behandlung für Patienten mit kastrationsresistentem und metastasiertem Prostatakrebs im Einzelfall oft zu hoch gesteckt sind, zeigen unsere Ergebnisse, dass ein integrativer Behandlungsansatz unter Verwendung eines spezifischen und auf den individuellen Patienten abgestimmter Phytotherapeutika konventionelle Behandlungsmaßnahmen sinnvoll ergänzen kann und sowohl die Lebensqualität wie auch Lebenserwartung von schwerkranken Prostatakrebs-Patienten verbessern kann.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. med. Ben L. Pfeifer
Aeskulap-International AG
Grendel 2
CH-6442 Luzern
Schweiz

Literatur:

1. Ali KH, Melillo AB, Leonard SM et al. An open-label randomized clinical trial to assess the immunomodulatory activity of a novel oligosaccharide compound in healthy adults. *Functional Foods in Health and Disease* 2012; 2:265-279
2. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB et.al. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem Pharmacol* 2008;76:1590-1611
3. Ghoneum M, Badr ED, Doaa A et. al. Modified Arabinoxylan from Rice Bran, MGN-3/Biobran, Sensitizes Metastatic Breast Cancer Cells to Paclitaxel In Vitro. *Anticancer Research* 2014; 34:81-88
4. Glinsky VV, Raz A. Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets. *Carbohydr Res* 2009; 344:1788-1791
5. Kim YS, Milner JA. Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention. *J Nutr Biochem* 2005; 16:65-73
6. Lai HC, Singh NP, Sasaki T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. *Invest New Drugs*. 2013; 31:230-46
7. Mahmoudi M, Zamani Taghizadeh Rabe S, Emami SA. A study to investigate the biological activity of proteoglycan mixture extract from *Convolvulus arvensis*. *J Complement Integr Med* 2014; 11:265-272
8. Meng XL, Riordan NH, Casciari JJ et.al. Effects of a high molecular mass *Convolvulus arvensis* extract on tumor growth and angiogenesis. *P R Health Sci J* 2002; 21:323-328
9. Morrissey C, Gallis B, Solazzi JW et.al. Effect of artemisinin derivatives on apoptosis and cell cycle in prostate cancer cells. *Anticancer Drugs* 2010; 21:423-432
10. Pfeifer BL, Aeikens B. Komplementärmedizinische Therapien beim hormonrefraktären Prostatakarzinom – Phytotherapeutische und diätetische Ansätze. *Onkologie* 2005; 1:26-32

11. Pfeifer BL, DeFilippo J, Chen S. Eine neue komplexe Heilkräuterkombination in der komplementären Krebsbehandlung. *Erfahrungsheilkunde* 2000; 4:205-214
12. Pfeifer BL, Fahrendorf T. Indol-3-Carbinol – ein Glucosinolat-Derivat aus Kreuzblütler –Gemüsen. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2015; 47:20-27
13. Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR et.al. PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2000; 85:481-485
14. Pienta KJ, Naik H, Akhtar A et.al. Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:348-353
15. Sarkar FH1, Li Y. Indole-3-carbinol and prostate cancer. *J Nutr* 2004; 134:3493S-3498S
16. Teiten MH, Gaascht F, Eifes S et.al. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr.* 2010; 5:61-74
17. <http://www.clearfeed.com/pfeifer/>
18. <http://www.pfeifer-protocol.com>