

Dvergpalmekstrakt ved benign prostatahyperplasi

Dvergpalme (*Serenoa repens*) er et av mange naturmidler som brukes i behandlingen av benign prostatahyperplasi. Nyere studier av god metodologisk kvalitet setter spørsmålstegn ved tidligere konklusjoner om dokumentert effekt. Her følger en gjennomgang av data angående effekt og sikkerhet ved bruk mot benign prostatahyperplasi.

Benign prostatahyperplasi forekommer hyppig blant eldre menn. Tilstanden er sjelden dødelig, men representerer en betydelig kilde til sykdom i form av nedre urinveissymptomer (1).

Ekstrakt fra dvergpalme er et av mange naturmidler som brukes for å behandle benign prostatahyperplasi. Det finnes bevis på at planten var i bruk i Egypt allerede 1 400 år f.Kr., og urbefolkningen i Florida brukte dvergpalme til å behandle forstørret prostata så tidlig som på 1700-tallet (2). Studier på dvergpalmekstrakter har påvist flere effekter som kan være fordelaktige ved nedre urinveissymptomer forårsaket av benign prostatahyperplasi, blant annet antiandrogene, antiinflammatoriske og antiproliferative effekter (3). Mekanismen bak en potensiell effekt er imidlertid ikke kjent (2).

Effekten av dvergpalmekstrakt ved benign prostatahyperplasi har vært undersøkt i en rekke studier. Her følger en gjennomgang av de viktigste funnene i forhold til effekt og sikkerhet.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på randomiserte kliniske studier funnet ved litteratursøk i tidsperioden 5.8. 2007–9.8. 2007. Søkene ble gjort i PubMed, Cochrane Library og Embase med blant annet søkeordene *Serenoa* (MeSH & fritekst), *Prostatic Hyperplasia* (MeSH & fritekst), *Prostatic Diseases* (MeSH) og *Saw Palmetto* (fritekst).

Effekt sammenliknet med placebo

En Cochrane-oversikt, som inkluderte 21 studier med til sammen 3 139 menn, omhandlet effekten av dvergpalme i behandlingen av nedre urinveissymptomer forårsaket av benign prostatahyperplasi (4). Kvaliteten på studiene varierte. Tre studier var ikke dobbeltblinde, og ti hadde utilstrekkelig randomisering. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 13 uker, med en variasjon på 4–48 uker. De inkluderte studiene hadde en rekke ulike endepunkter, hvorav maksimal urinstrøm (16 studier), grad av urinveissymptomer (13 studier), nokturni (12 stu-

dier), resturin (12 studier) og gjennomsnittlig maksimal urinstrøm (ni studier) var de vanligste.

Cochrane-oversikten trekker frem en studie (n = 238) som viste at dvergpalme ga forbedring av urinveissymptomer med et vektet gjennomsnitt på -1,41 poeng (95 % KI -2,52 til -0,30). Denne skalaen strakte seg fra 0 til 19, og endringen i poeng tilsvarte en absolutt forbedring på 28 %. Det var ingen signifikante funn på de øvrige symptomskalaene. Resultatene fra ti studier viste en statistisk signifikant reduksjon i nokturni ved bruk av dvergpalmekstrakt. Forskjellen mellom dvergpalme og placebo (vektet gjennomsnitt) var -0,76 ganger per natt (95 % KI -1,22 til -0,32). Metaanalysen avdekket også en økning i maksimal urinstrøm med vektet gjennomsnitt på 1,86 ml/s (95 % KI 0,60–3,12). Resultatet var basert på ni studier. Forfatterne konkluderer med at dvergpalmekstrakt gir mild til moderat forbedring av urinveissymptomer og urinstrøm.

Etter at metaanalysen ble publisert, er det gjennomført ytterligere to prospektive studier der man sammenliknet effekten av dvergpalmekstrakt med placebo i behandlingen av benign prostatahyperplasi.

Willets og medarbeidere gjennomførte i 1999–2000 en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie som inkluderte 100 menn med symptomer på benign prostatahyperplasi (5). Halvparten av disse fikk 320 mg dvergpalmekstrakt daglig i 12 uker, mens de øvrige fikk placebo i form av flytende parafin. Målet med studien var å undersøke effekten av dvergpalmekstrakt på International Prostate Symptom Score (IPSS), maksimal urinstrøm og Rosen International Index of Erectile Function (IIEF). Forfatterne avdekket ingen signifikante forskjeller mellom de to gruppene i forhold til de tre endepunktene. I diskusjonen omtales resultatene som delvis uventet i og med at den tidligere Cochrane-utredningen hadde vist signifikant forbedring av både symptomer og urinstrøm. Forskjellen i resultat kom til tross for at studien kunne vise til god etterlevelse (compliance), hadde lavt frafall

av pasienter (7 %) og doser sammenliknbare med tidligere studier. Forfatterne peker på at lavt utgangsskår (baseline) på International Prostate Symptom Score (IPSS), få pasienter, mulige skjevheter (bias) og for kort behandlingstid kan forklare resultatene.

Bent og medarbeidere inkluderte 225 pasienter i en dobbeltblind, randomisert studie hvor de undersøkte effekten av dvergpalme ved benign prostatahyperplasi (6). Pasientene i den ene gruppen fikk 160 mg dvergpalmekstrakt to ganger daglig (n = 112), mens placebogruppen fikk liknende gelatinkapsler (n = 113). De primære endepunktene i studien var endringer i American Urological Association Symptom Index (AUASI) og maksimal urinstrøm. Forfatterne undersøkte flere sekundære endepunkter, blant annet prostatastørrelse, resturin, livskvalitet, bivirkningsrate og en rekke laboratorieverdier. Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom behandlings- og placebogruppen, verken i forhold til primære eller sekundære endepunkter. I diskusjonen legges det vekt på at konfidensintervallene er små, noe som ekskluderer betydelige kliniske effekter. Forfatterne konkluderer med at 160 mg dvergpalme gitt to ganger daglig over en periode på ett år, ikke gir forbedring av nedre urinveissymptomer som følge av benign prostatahyperplasi.

Effekt sammenliknet med andre legemidler

Cochrane-oversikten (4) inkluderte to studier der man sammenliknet effekten av dvergpalmekstrakt med en aktiv kontroll (finasterid). Studiene inkluderte henholdsvis 1 098 (studievarighet 28 uker) og 543 deltakere (studievarighet 12 uker). Metaanalysen viste at dvergpalmekstrakt ga like stor forbedring i nedre urinveissymptomer, nokturni og maksimal urinstrøm som finasterid. Både finasterid og dvergpalmekstrakt ga forbedring av symptomene (IPSS-skala 0–35), men forskjellen mellom dem var ikke statistisk signifikant (95 % KI -0,45–1,19). Likeledes var forskjellen mellom dvergpalmekstrakt og finasterid -0,05 ganger per natt (95 % KI -0,49–0,39) for nokturni og -0,74 ml/s (95 % KI -1,66–0,18) for maksimal urinstrøm. Forfatterne konkluderer med at dvergpalme gir samme forbedring av nedre urinveissymptomer og urinstrøm som finasterid.

DeBruyne og medarbeidere sammenliknet effekten av 320 mg Permixon (et dvergpalmeprodukt) daglig med 0,4 mg tamsulo-



Hovedbudskap Dvergpalme (*Serenova repens*), som vokser i de sørøstlige deler av USA, brukes i behandling av benign prostatahyperplasi. Den kan bli opptil 700 år gammel. Tilgjengelige studier gir ikke grunnlag for å anbefale dvergpalme som et alternativ ved benign prostatahyperplasi. Dvergpalme gir milde bivirkninger, på linje med placebo. Illustrasjonsfoto © Steven Foster Group/Stock Food/GV-Press

sin per dag (7). Den dobbeltblinde studien gikk over 12 måneder og inkluderte 704 randomiserte pasienter fra 11 europeiske land. Frafallet var på 16 %, og 594 av pasientene fullførte studien. I analysen av de primære endepunktene ekskluderte forfatterne ytterligere 52 pasienter og foretok en «per protokoll»-analyse. Det vil si en analyse av alle pasientene med registrert IPSS-måling ved slutten av behandlingsperioden og, som ifølge forfatterne, ikke hadde «store avvik fra protokollen». Det angis ikke hva som menes med store avvik. Forfatterne foretok ikke analyser av behandlingsintensjon (intention to treat) med henblikk på de primære endepunktene, kun på de sekundære, noe som er kritikkverdig. Resultatene viste at begge behandlingene reduserte IPSS-skår med 4,4 poeng ($p = 0,99$) og økte maksimal urinstrøm i like stor grad ($p = 0,79$) etter 12 måneders behandling. Studien mottok finansiell støtte fra produsenten av dvergpalmeproduktet, og forfatterne hadde hatt konsulentoppdrag og/eller mottatt forskningsstøtte fra produsenten.

To år senere gjorde flere av de samme forfatterne en ny analyse basert på det samme datamaterialet, men med hovedvekt på pasienter med alvorlige nedre urinveissymptomer ($n = 124$) (8). Studien viste at dvergpalmeproduktet og tamsulosin ikke var signifikant forskjellige med henblikk på blant annet IPSS-skår og maksimal urinstrøm.

En studie fra 2007 som inkluderte 60 pasienter, sammenliknet effekten av 320 mg dvergpalmeeekstrakt per dag ($n = 20$), 0,4 mg tamsulosin per dag ($n = 20$) og dvergpalme + tamsulosin ($n = 20$) ved benign prostatahyperplasi (9). De ulike behandlingsregimene var ikke signifikant forskjellige i forhold til økt urinstrøm og redusert IPSS-skår.

Sikkerhet

Bivirkningene ved oral bruk av dvergpalmeeekstrakt er vanligvis milde og sammenliknbare med bivirkninger av placebo. Svimmelhet, hodepine og gastrointestinale plager som for eksempel kvalme, oppkast, diaré og forstoppelse, er de vanligst rapporterte. Det er rapportert om ett tilfelle av kolestatisk hepatitt i forbindelse med bruk av et kombinasjonspreparat som inneholdt dvergpalmeeekstrakt. En annen kasuistikk beskriver en pasient som utviklet akutt hepatitt og pankreatitt. Tilstanden bedret seg etter seponering, men forverret seg når naturmidlet ble reintrodusert (10).

Man har lenge vært bekymret for at dvergpalmeeekstrakt kan gi erektil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelser eller endret libido på grunn av mulige effekter på 5-alfareduktase. Kliniske studier tyder imidlertid på at forekomsten av impotens ved bruk av dvergpalme er den samme som ved bruk av placebo og signifikant lavere enn ved bruk av finasterid (10).

Cochrane-oversikten viste at andelen pasienter som avsluttet behandlingen, var om lag den samme (7,1–9,0 %) blant pasientene som fikk henholdsvis dvergpalme, placebo eller finasterid (4).

Konklusjon

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å anbefale dvergpalme til behandling av benign prostatahyperplasi. Datamengden på feltet er stor, men mange av studiene er metodologisk svake. Eldre data tydet på en gunstig effekt av dvergpalmeeekstrakt, mens nyere studier ikke påviser forskjeller mellom naturmidlet og placebo. Dvergpalme har en bivirkningsprofil som likner den til placebo, med milde bivirkninger.

Tomas Log

tomas.log@farmasi.uit.no
RELIS Nord-Norge
Universitetssykehuset Nord-Norge
Postboks 79
9038 Tromsø

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, red. Harrison's principles of internal medicine. 14. utg. New York: McGraw-Hill, 1998.
2. Saper RB. Clinical use of saw palmetto. I: Rose BD, red. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2007.
3. Avins AL, Bent S. Saw palmetto and lower urinary tract symptoms: what is the latest evidence? *Curr Urol Rep* 2006; 7: 260–5.
4. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3.
5. Willetts KE, Clements MS, Champion S et al. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized, controlled trial. *BJU Int* 2003; 92: 267–70.
6. Bent S, Kane C, Shinohara K et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557–66.
7. DeBruyne F, Koch G, Boyle P et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41: 497–507.
8. DeBruyne F, Boyle P, Da Silva FC et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and Tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis. *Eur Urol* 2004; 45: 773–80.
9. Hizli F, Uygur MC. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, Tamsulosin, and *Serenoa repens* plus Tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 909–12.
10. Natural Medicines Comprehensive Database. Saw Palmetto. www.naturaldatabase.com/ (16.8.2007).

Manuskriptet ble mottatt 25.9. 2007 og godkjent 28.3. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.