

Serenoa repens voor benigne prostaathyperplasie

Achtergrond

Geneesmiddelen op basis van planten worden in toenemende mate gebruikt voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH)¹. Zo gebruikt men een extract van *Serenoa repens* of dwergpalm voor de behandeling van lage urinewegsymptomen (LUTS). Het precieze werkingsmechanisme is echter nog niet bekend en het voordeel ten opzichte van placebo of andere behandelingen staat niet vast².

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van *Serenoa repens* voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie?

Samenvatting

Duiding

Cert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie

Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE (tot 2011), EMBASE (tot 2011), CINAHL, Web of Science, SCOPUS, BIOSIS Previews, LILACS, ClinicalTrials.gov, controlled-trials.com, World Health Organization (WHO)
- systematische reviews, literatuurlijsten, praktijkrichtlijnen, abstracts van wetenschappelijke vergaderingen.

Geselecteerde studies

- 32 RCT's die bij mannelijke patiënten met symptomen van benigne prostaathyperplasie het effect van *Serenoa repens* gedurende minstens 30 dagen (variërend per studie van 4 tot 72 weken) vergeleken met placebo of met een actieve comparator op goed gedefinieerde primaire klinische uitkomstmaten zoals **AUASI** of **IPSS** en op secundaire uitkomstmaten zoals piekstroom, prostaatvolume, nycturie, klinische beoordeling door patiënt of arts en ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- 5666 hoofdzakelijk (90%) blanke mannen van gemiddeld 64,6 jaar (40 tot 90 jaar) oud met symptomatische BPH.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verbetering op gevalideerde symptoomschalen voor **LUTS** (AUASI of IPSS); globale verbetering van LUTS; ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: verandering van piekstroom, prostaatvolume, nycturie.

Resultaten

- *Serenoa repens* versus placebo (N=17)
 - ~ slechts vijf studies met verbetering op AUASI of IPSS als uitkomstmaat: geen significant verschil op matig lange (6 tot 12 maanden) en lange termijn (>1 jaar) (WMD -0,16 punten; 95% BI van -1,45 tot 1,14; N=3; I²=52%); geen significant verschil in 2 studies van hoge kwaliteit (n=582) (WMD 0,25 punten; 95% BI van -0,58 tot 1,07; N=2; I²=0%)
 - ~ significante verbetering van door patiënten geëvalueerde LUTS (RR 1,83; 95% BI van 1,09 tot 3,08; N=4; I²=86%) maar geen significante verbetering van door artsen geëvalueerde LUTS (RR 1,81; 95% BI van 0,78 tot 4,21; N=2; I²=91%)

- ~ significante verbetering van nycturie (WMD -0,79; 95% BI van -1,28 tot -0,29; N=9; I²=76%), maar na 72 weken geen significant effect op nycturie volgens AUASI in een studie van hoge kwaliteit (n=369)
- ~ geen significante verbetering van urinepiekstroom (N=6; I²=21%) en geen significante vermindering in prostaatvolume ten opzichte van de beginwaarde (N=2; I²=11%)
- ~ geen verschil in studie-uitval en in ongewenste effecten (die zeldzaam waren)
- *Serenoa repens* versus actieve comparator (N=4)
 - ~ geen significante verschillen van *Serenoa repens* versus finasteride (N=1) en tamsulosine (N=2)
- *Serenoa repens* in combinatietherapie versus placebo of versus actieve comparator
 - ~ tegenstrijdige resultaten tussen combinatietherapie met *Serenoa repens* versus placebo (N=5)
 - ~ geen effect van combinatietherapie met *Serenoa repens* versus actieve comparator (N=5).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat *Serenoa repens* in dubbele en driedubbele dosis de urinaire piekstroom en de prostaatgrootte niet verbetert bij mannen met symptomen van benigne prostaathyperplasie.

Financiering van de studie intern: Management Decision and Research Center/Department of Veterans Affairs, USA; Center for Chronic Diseases Outcomes Research, USA; extern: Cochrane Complementary Medicine Field bursary award, USA; Cochrane Complementary Medicine Field; National Institutes of Health (NIH); National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is op een correcte manier uitgevoerd. Zowel de selectie, de methodologische beoordeling als de data-extractie van de geïncludeerde studies gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De meeste (27 van de 32) studies waren dubbelblind en concealment of allocation was correct uitgevoerd in 14 studies.

De studies verschilden onderling sterk op het vlak van patiëntkarakteristieken, type (hexaan, diverse sterkten van ethanol, superkritische CO₂) en dosering van het gebruikte extract, uitkomstmaten (oudere studies rapporteerden vooral afzonderlijke urinaire parameters, terwijl recentere studies meer gebruik maakten van AUASI en IPSS) en follow-up (4 tot 72 weken). Omwille van deze klinische heterogeniteit konden de auteurs slechts een beperkt aantal studies poolen in functie van de uitkomstmaten: 4 voor gecombineerde urinaire parameters (IPSS/AUASI); 9 voor nycturie; 6 voor piekstroom; 4 voor ongewenste effecten. Door het geringe aantal studies was het niet mogelijk om een funnel plot uit te voeren.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review en meta-analyse is eigenlijk een update van een meta-analyse uit 2009, die besloot dat Serenoa repens niet beter is dan placebo voor de klinische verbetering van symptomen van BPH³. Dit resultaat steunde vooral op één studie van hoge methodologische kwaliteit⁴. De onderzoekers van de hier besproken systematische review vonden een recentere studie waarbij men na 72 weken geen verschil zag in aantal responders (= 3 punten op de AUASI) (resp. 42,6% en 44,2%; RR=0,96; 95% BI 0,76 tot 1,22) tussen een dubbele en driedubbele dosis Serenoa repens versus placebo⁵. Het gepoolde resultaat van deze 2 studies van hoge

methodologische kwaliteit bevestigt dat Serenoa repens klinisch niet beter scoort dan placebo. Het nauwe betrouwbaarheidsinterval en de afwezigheid van statistische heterogeniteit versterkt de betrouwbaarheid van dit resultaat.

Bij het interpreteren van de resultaten moeten we echter rekening houden met een belangrijke klinische heterogeniteit. Zo was er een grote variabiliteit in de gebruikte extracten. Het hexaan extract (niet gecommmercialiseerd in België) is hierbij het meest bestudeerd. De twee wel geregistreerde extracten (superkritisch CO₂ extract en een alcoholisch extract) in België zijn dan weer weinig onderzocht. Bij gebrek aan gegevens over fytochemische equivalentie moeten deze extracten als afzonderlijke entiteiten beschouwd worden. De onderzoekers sturen in hun besluit dan ook aan op meer placebogecontroleerd onderzoek met gestandaardiseerde extracten van Serenoa repens, en dit met een lange follow-up van klinisch relevante uitkomstmaten.

Een oudere meta-analyse includeerde alle studies uitgevoerd met hetzelfde gecommmercialiseerd hexaan extract⁶. Het literatuuronderzoek gebeurde echter op een niet-transparante manier. De methodologische kwaliteit van de 17 gevonden (waaronder 4 niet-gepubliceerde) studies werd evenmin geëvalueerd. Er bleek een significante verbetering in urinaire piekstroom en nycturie ten opzichte van placebo te bestaan. De klinische relevantie hiervan is echter onduidelijk. Er was geen statistisch significante verbetering van IPSS met Serenoa repens versus placebo (N=1).

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van Serenoa repens ten opzichte van actieve comparatoren (finasteride, alfuzosine, tamsulosine). Er zijn evenmin drie-armige studies waarin Serenoa repens, comparator én placebo simultaan met elkaar vergeleken werden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration besluit dat Serenoa repens niet werkzaam is voor de behandeling van lage urinewegsymptomen bij benigne prostaathyperplasie. Op basis van deze studie is het echter niet duidelijk of dit geldt voor alle extracten van Serenoa repens. Om hierover uitsluitsel te kunnen geven zijn degelijke klinische studies van lange duur nodig, waarin gestandaardiseerde extracten van Serenoa repens vergeleken worden met placebo of een actieve comparator.

Voor de praktijk

Bij specifieke mictieklachten vormt een alfa-blokker de eerstekeuzebehandeling van LUTS in de eerste lijn. In de tweede lijn zou, bij patiënten met een fors vergrote prostaat, de combinatie van een alfablokker met een 5-alfa-reductaseremmer overwogen kunnen worden⁷. Minerva besloot in een eerdere duiding dat de combinatiebehandeling van doxazosine (alfa-blokker; niet geregistreerd in België) met finasteride (5-alfa-reductase inhibitor) globaal de klinische progressie of de kans op complicaties reduceert, maar dat deze behandeling duur is voor de patiënt, gepaard gaat met ongewenste effecten, onder andere op de levenskwaliteit, en slechts na enkele maanden werkzaam is⁸. Behandeling van LUTS met fytotherapie wordt niet aanbevolen volgens de huidige richtlijnen⁹⁻¹⁰. De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration ondersteunt deze aanbevelingen. We moeten wel opmerken dat de in België geregistreerde preparaten van Serenoa repens een superkritisch CO₂ extract en een alcoholisch extract betreffen. Deze producten werden onvoldoende klinisch bestudeerd.

Referenties

1. Bales G, Christiano AP, Kirsh E, Gerber CS. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology* 1999;54:86-9.
2. Mc Nicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *Clin Evid* 2009.
3. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Issue 4.
4. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354:557-66.
5. Bary MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of Saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms. *JAMA* 2011;306:1344-51.
6. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93:751-6.
7. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHC-Standaard Mictieklachten bij mannen. *Huisarts Wet* 2013;56:114-22.
8. Chevalier P. Doxazosine en finasteride bij benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2004;3(5):72-5.
9. Benigne prostaathypertrofie. *Duodecim Medical Publications Ltd* 4/10/2010.
10. LUTS in men, age-related (prostatism). *NICE Clinical Knowledge Summaries*, 2010.