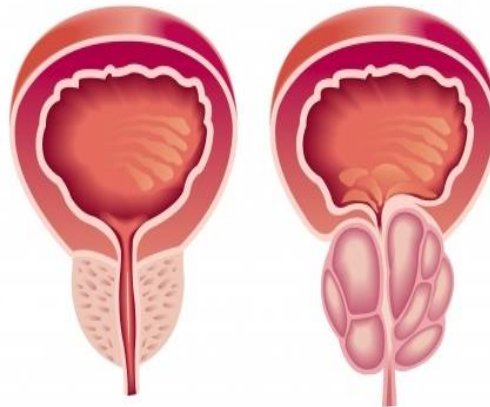


Effectiviteit en veiligheid van de toepassing van zaagbladpalm (*Serenoa repens*) bij goedaardige prostaatvergroting



paper in het kader van de opleiding Orthomoleculaire Voedingsleer en Therapie, 2014-2015 van Stichting Educatie Atrium Innovations

Gerard Borm

mei 2015

Voorwoord

In mijn natuurgeneeskundige praktijk worden mictieklachten door cliënten regelmatig gemeld waarvoor ik naast behandelingen met Bowen Techniek, supplementen met zaagbladpalm met de biotensor test en inzet.

In het kader van de opleiding Orthomoleculaire Voedingsleer en Therapie 2014-2015 was ik nieuwsgierig naar de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van zaagbladpalm voor deze typische 'oude mannen'-klacht.

Mijn vrouw Truus Rigter wil ik hartelijk danken voor haar hulp bij het verzamelen van de literatuur en het becommentariëren van het concept.

Bant, 5 mei 2015

Gerard Borm

Inhoudsopgave

Voorwoord

1. Inleiding en gevolgde methodiek.....	4
2. Goedaardige prostaatvergroting.....	5
2.1 Anatomie.....	5
2.2 Fysiologie/Biochemie.....	6
2.3 Rol van voeding.....	7
3 Behandeling van goedaardige prostaatvergroting in de reguliere praktijk.....	8
3.1 Inleiding.....	8
3.2 Anamnese en diagnose.....	8
3.3 Behandeling.....	9
3.3.1 Medicatie.....	9
3.3.2 Invasieve behandeling.....	9
4 Zaagbladpalm.....	11
4.1 Introductie plant, fytotherapeutische betekenis en samenstelling.....	11
4.2 Werkingsmechanisme in verband met goedaardige prostaatvergroting.....	12
4.3 Effectiviteit.....	15
4.3.1 Algemeen.....	15
4.3.2 Vergelijking met placebo.....	16
4.3.3 Vergelijking met medicatie.....	18
5 Bijwerkingen en kosten behandelingen.....	19
5.1 Bijwerkingen.....	19
5.2 Kosten.....	20
6 Discussie.....	21
7 Conclusies.....	23
Literatuurlijst.....	24

Bijlagen

1. Overzicht van aantal supplementen met zaagbladpalm op de Nederlandse markt voor ondersteuning prostaatfunctie/behoud normale prostaat.....	26
2. American Urological Association Symptoms Score for Benign Prostatic Hyperplasia.....	27
3. Samenstelling Sabalselect®	28

1. Inleiding en methodiek

Veel mannen vanaf middelbare leeftijd krijgen te maken met goedaardige prostaatvergroting (Benig- ne Prostaat Hyperplasie, **BPH**). Bij 40% van de mannen tussen de 50 en 60 jaar is hiervan al sprake. Tussen de 70 en 80 is dat 70% [1] en boven de 85 is dat 90% [2]. Bij BPH wordt de urinebuis dichtge- drukt en de afvoer van urine belemmerd. Het gevolg is dat de urinestroom moeilijk op gang komt en zwak is. Na het plassen blijft er urine achter in de blaas (urineretentie) waardoor er snel weer aandrang ontstaat. Vooral 's nachts in liggende houding kan dit leiden tot herhaalde urinelozing waardoor de nachten sterk onderbroken worden. In een meer gevorderd stadium kan de urine niet meer worden opgehouden en ontstaat incontinentie. Als complicatie kan ook blaasontsteking optreden [3].

Bij de mogelijkheden voor een natuurgeneeskundige aanpak van prostaathypertrofie wordt in het Or-thomoleculair Vademecum van Stichting Orthomoleculaire Educatie (SOE) van 2013 [3] o.a. de toe-passing van zaagpalmbessenextract (*Sabal serrulata*, *Serenoa repens*) vermeld. In de Suppletie- richtlijnen van Stichting Educatie Atrium Innovations van 2014 [4] is deze aandoening nog niet opge- nomen.

In de literatuur wordt deze plant met verschillende Nederlandse benamingen aangeduid zoals zege- palm, zaagpalm, dwergpalm, sabal, zaagpalmetto, zaagtandpalm en **zaagbladpalm** [5]. De laatste naam zal in deze paper zoveel mogelijk worden gebruikt naast de Latijnse naam *Serenoa repens* en de afkorting *S. repens*.

Door verschillende supplementenleveranciers wordt zaagbladpalm al dan niet gecombineerd met andere producten geleverd (bijlage 1).

Er zijn momenteel meer dan 30 botanische inhoudsstoffen beschikbaar voor de behandeling van BPH. De meest verkochte is die van gedroogde bessen van zaagbladpalm waaraan ook het meeste onder- zoek is verricht [4]. O.a. in Frankrijk en Duitsland is dit middel toegelaten voor de behandeling van BPH. Het gebruik van de vruchten van zaagbladpalm bij BPH en urogenitale klachten werd in de jaren 1900 -1950 vermeld in de US Farmacopee. Vooral in Duitsland en Oostenrijk vormen fytotherapeu- tische middelen de eerstelijns behandeling bij patiënten met beginnende en matige BPH-klachten [6, 7] en maken >90% van de voorgeschreven medicatie uit.

In deze paper wordt niet ingegaan op de effecten van zaagbladpalm op kwaadaardige (maligne) pros- taatvergroting (prostaatkanker), dan wel de effecten van andere fytotherapeutische producten zoals pompoenpit en brandnetel.

Methodiek

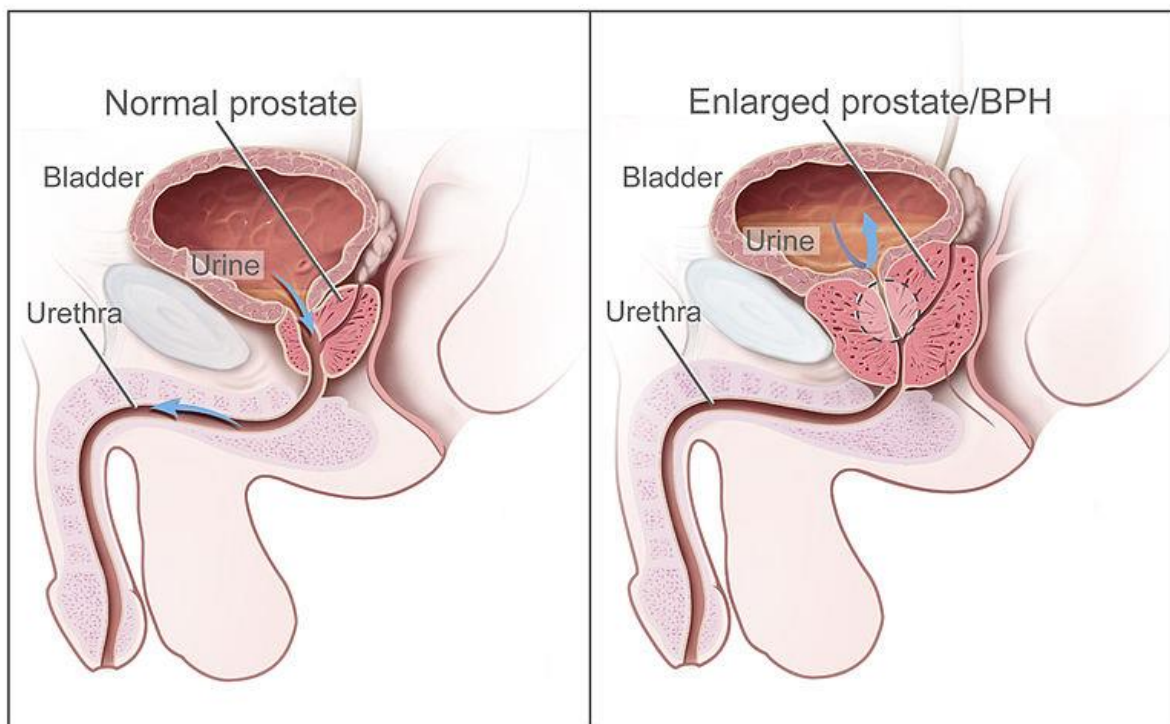
In Pubmed werden in eerste instantie de volgende zoekopdracht gegeven "(saw palmetto OR *Serenoa repens* OR *Sabal serrulate*) AND (benign prostatic hyperplasia OR BPH) NOT cancer". Dit leverde 264 artikelen op waarvan 68 clinical trials en 166 Engelse titels die betrekking hadden op mensen. Er waren 64 review artikelen met mensen, waarvan 44 in het Engels. Gestart werd met 7 review artikelen die als free full text beschikbaar waren. Deze werden aangevuld met enkele dubbel blind gerandomi-seerde onderzoeken, meta-analyses en reviewstudies.

2. Goedaardige prostaatvergroting

In dit hoofdstuk wordt aan de hand van de anatomie duidelijk gemaakt wat goedaardige prostaatvergroting is en hoe deze fysiologisch/biochemisch ontstaat. Tenslotte wordt nog kort ingegaan op de rol van de voeding op het behoud van een normale prostaat.

2.1 Anatomie

De prostaat of voorstandklier maakt in strikte zin deel uit van het voortplantingsstelsel maar is qua situering verbonden aan het uitscheidingsstelsel van urine zodat kan worden gesteld dat het een onderdeel is van het uro-genitaal stelsel. De prostaat is een walnootvormig orgaan dat onderaan de blaas ligt rond de urineleider (urethra). Het orgaan is bij de mens ca 3 cm lang en bestaat uit 30-50 kleine kliertjes die vocht aanmaken dat zich met het zaad vermengt en bij een ejaculatie in de urethra wordt geloosd. De zaadleiters komen boven in de prostaat binnen en verenigen zich met de urine-buis [6]. Het door de prostaat uitgescheiden vocht bevat substanties die voor de reproductie nodig zijn. Dit vereist een extreem hoge weefselconcentratie aan androgenen.



Figuur 1: normale en vergrote prostaat [9]

2.2 Fysiologie/Biochemie

BPH veroorzaakt plasproblemen en onvolledige blaaslediging langs mechanische weg door hypertrofie van het prostaatweefsel en langs een functionele weg veroorzaakt door α 1-adrenoceptor veroorzaakte hypertonie van het zachte prostaatspierweefsel. Het behoud van een constant aantal cellen is één van de basisfuncties van homeostase. In een normale volwassen prostaat is er een delicate balans tussen apoptose en proliferatie. In een prostaat met BPH is dit evenwicht verstoord [2].

Testosteron, dat voor 95% in de testikel en voor 5% in de bijnieren wordt geproduceerd, reguleert de groei en functie van o.a. de prostaat. De plasmaconcentraties aan testosteron nemen langzaam af met de leeftijd [10]. Een ander steroïdhormoon dat bij prostaatvergroting betrokken kan zijn is DTH (5α -dihydrotestosteron). Dit is immers de enige factor die een belangrijke rol speelt in de regulatie van een normale prostaatgroei. De androgeen receptor wordt geactiveerd door of interacteert met testosteron of DTH en is dan in staat om de expressie te reguleren van specifieke 'target' genen. Het is goed om te beseffen dat de prostaat functioneert binnen een multihormonaal milieu en dat de progressie van goedaardige prostaatvergroting nog een mysterie is. Duidelijk is wel dat het enzym 5α -reductase de normale groei van de prostaat ondersteunt door de irreversibele omzetting van testosteron naar DTH. Deze laatste stap in de biosynthese van androgenen wordt gekatalyseerd door nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat (NADPH) [11]. In figuur 3 en 4 van par. 4.2. worden een deel van de hierboven vermelde omzettingen schematisch weergegeven

Finasteride en andere hoogspecifieke 5α -reductaseremmers zoals esteride, dutasteride en turosteride zijn in de negentiger jaren ontwikkeld vanuit de vooronderstelling dat de 5α -gereduceerde testosteron metaboliet dihydrotestosteron (DTH) nodig is voor prostaatgroei [6, 11]. Hoewel er geen consistent bewijs is dat hyperplastisch weefsel meer DTH bevat dan normaal weefsel [12].

Naast deze middelen om BPH te behandelen zijn de meer effectieve α 1-adrenoceptor antagonisten (α -blokkers) als terazosin, alfuzosin, doxazosin en tamsulosin ontwikkeld [13].

Er worden 2 typen 5α -reductase iso-enzymen onderscheiden, type 1 en 2 die door 2 verschillende genen worden gecodeerd. Type 1 iso-enzym komt met name in de lever en de huid voor, type II in eerste instantie in de prostaat [11]. terwijl beide typen in de prostaat tot uitdrukking komen. Hun verhouding en precieze fysiologische rol en bijdrage tot de productie van DTH blijft vooralsnog onbepaald.

De activiteit van 5α -reductase hangt af van vetzuren die een belangrijk bestanddeel vormen van de celmembranen [12].

Het prostaatweefsel en epitheel zouden stimulerende en remmende diffuse proteïnen afscheiden die lokale controle uitoefenen die niet afhangen van androgenen [12]. Van de andere kant wordt disregulatie van de omzetting van testosteron in DTH door 5α -reductase als een sleutelstap gezien in de ontwikkeling van BPH. Verhoogde DTH niveaus correleren met ziekte en progressie van androgeen-afhankelijke ziekten zoals prostaatkanker en BPH. BPH zou gerelateerd zijn aan de langdurige blootstelling van de prostaat aan DTH en wellicht aan oestrogenen[10].

2.3 Rol van voeding

Hoewel de rol van voeding niet in strikte zin onderdeel uitmaakt van het onderwerp van deze paper is het in het kader van de opleiding wel relevant en sluit ook aan bij hetgeen in par. 2.2. is vermeld. Volstaan wordt met een compacte samenvatting van het onderzoek dat op dit terrein is uitgevoerd [7]. Een dieet dat vetrijk is wordt geassocieerd met een verhoogd risico op BPH hetgeen kan worden verminderd door de inname van fruit. Overdreven veel calorieën en verzadigde vetten speciaal uit zuivelproducten en rood vlees bevorderen obesitas maar ook groei van de prostaatcellen door verhoging van de productie aan 'insulin growth factor type-1'(IGF-1) en ontstekingsbevorderende bijproducten van arachidonzuur.

Vezels en anti-oxidanten zoals die in groenten en fruit worden gevonden, vooral in tomaten en kruisbloemige groenten, en fyto-oestrogenen o.a. uit soja-eiwit verhinderen daarentegen prostaataandoeningen [7]. Dat komt doordat deze de schade van vrije radicalen opvangen, de schadelijke effecten van IGF-1 en te hoge niveaus van sekshormonen tegengaan, het cholesterolgehalte in het serum reduceren en aromatase-activiteit voorkomen. Voedsel zoals graan, brood die de bloedsuikerspiegel verhogen en hyperinsulinemie als effect hebben, bevorderen IGF en daarmee prostaatcelgroei en BPH. Knoflook is vanwege de anti-inflammatoire werking en anti-oxidantwerking ook gebruikt om BPH te behandelen.

3. Behandeling van goedaardige prostaatvergroting in de reguliere gezondheidszorg

3.1 Inleiding

Van oudsher werden plasklachten bij oudere mannen verklaard door prostaatvergroting en de daarmee samenhangende obstructie van de plasbuis. Er is inmiddels uitgebreid bewijs dat prostaatvergroting slechts een ondergeschikte rol speelt bij het ontstaan van klachten bij het urineren (mictieklachten). Veel mannen met een prostaatvergroting blijken namelijk geen plasklachten te hebben en het omgekeerde komt ook voor. In de hedendaagse reguliere gezondheidszorg [14] wordt goedaardige prostaatvergroting dan ook als één van de mogelijke oorzaken gezien voor mictieklachten bij mannen. Deze klachten zoals het moeilijk op gang komen van de mictie, een zwakkere straal, een moeilijk te bedwingen aandrang, minder goed uitplassen, nadruppelen en toegenomen mictiefrequentie overdag en 's nachts zijn meestal multifactorieel bepaald. Hierbij kan worden gedacht aan leeftijdsspecifieke veranderingen zoals wijziging in de elasticiteit van de blaas, die de functionele blaasgrootte beïnvloedt, prostaatgrootte en veranderingen in bekkenbodemspieren, maar ook neurogene regulatie die tot een toegenomen of verminderde activiteit van de blaaspier kan leiden, comorbiditeit (aanwezigheid van andere aandoeningen zoals hartfalen, diabetes mellitus) en medicatie kunnen een rol spelen. Onder mannen van 40 jaar en ouder blijkt dat de prevalentie van matige tot ernstige mictieklachten varieert tussen de 20 en 25%. Internationaal worden deze klachten gedefinieerd als LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms).

3.2 Anamnese en diagnose

De grootste groep mannen heeft specifieke mictieklachten. Het diagnostisch proces [14] is gericht op het uitsluiten van specifieke oorzaken. Specifieke oorzaken voor mictieklachten kunnen zijn acute dan wel chronische prostatitis, acute cystitis, urethritis, uretrastrictuur, (acute) urineretentie, benigne prostaatvergroting en prostaatcarcinoom. De anamnese met o.a. lichamelijk onderzoek, vragenlijst, eventueel plasdagboek en aanvullend onderzoek (in de 1^e dan wel de 2^e lijn zoals urineonderzoek) stuurt dit proces. Als hulp bij het objectiveren en bespreekbaar maken van de ervaren klachten wordt veelal gebruik gemaakt van de **Internationale Prostaat Symptoom Score (IPPS)** (zie bijlage 2) wat een gestructureerde vragenlijst is. Ook geeft het inzicht in de relatie tussen de ernst van de klachten en de ervaren hinder waar een discrepantie tussen kan bestaan. Met het **Plasdagboek** wordt de mictiefrequentie overdag en 's nachts geobjectiveerd en wordt informatie verkregen over de urineproductie en functionele blaascapaciteit.

De mictiefrequentie neemt bij mannen toe met leeftijd van 5,7 (bij 50-54 jarigen) tot 7,0 bij 70 jarigen, wat beperkt is tot de nacht. De blaascapaciteit daalt met het toenemen van de leeftijd van 420 ml (bij 50-54 jarigen) tot 350 ml bij 70 jarigen. Een functionele blaascapaciteit van minder dan 300 ml is gerelateerd aan matige tot ernstige mictieklachten. Tweemaal nachtelijk plassen (nycturie) komt bij 30% van de 50 en 54 jarige mannen voor en bij 60% van de 70-78 jarige mannen. Voor driemaalige nycturie bedragen de percentages resp. 4 en 20%.

3.3 Behandeling

Bij specifiek mictieklachten wordt als niet medicatieve behandeling o.a. regelmatige lichaamsbeweging, adequate vochtinname en bekkenbodemoefeningen ter overweging gegeven [14].

3.3.1 Medicatie

Medicatie voor mictieklachten bij oudere mannen heeft volgens de richtlijn van het Nederlands Huisartstengenootschap (NHG) veelal een bescheiden en in de meeste gevallen niet klinisch relevant effect op de klachten waarschijnlijk doordat de werkingsmechanismen alleen gericht is op de prostaat- of blaasfunctie terwijl de oorzaken van de klacht multifactorieel zijn [14]. Wel blijkt er een aanzienlijk placebo-effect van de medicatie waarbij de symptoomscores 9-34% afnamen terwijl dat voor objectieve maten zoals geplast volume en verandering in piekstromsnelheid minder groot is.

Ook in de VS wordt het effect van medicatie niet als significant effectiever dan van een placebo beschouwd [15].

Medicamenten die in Nederland geregistreerd zijn voor de behandeling van mictieklachten zijn alfablokkers, 5-alfa-reductaseremmers en anticholinergica. Bij patiënten met hinderlijke klachten, die onvoldoende baat hebben bij niet-medicamenteuze adviezen, wordt volgens de richtlijnen van het NHG gestart met 6 weken een alfablokker. Deze zouden allen even veilig en effectief zouden zijn zoals het goedkope tamsulosine of alfuzosine dat een gereguleerde afgiftevorm heeft. Het effect dat hiervan verwacht mag worden is beperkt. Bij verbetering zou deze medicatie 3-6 maanden kunnen worden voortgezet waarna de medicatie op proef wordt gestopt. Bij terug komen van de klachten kan de medicatie weer voor 3-6 maanden worden voorgeschreven. Als geen verbetering wordt bereikt zou in de 2^e lijn bij patiënten met een fors vergrote prostaat de combinatie van een alfablokker met een 5-alfa-reductaseremmer (zoals finasteride en dutasteride) overwogen kunnen worden die zich vooral richt op het voorkomen van progressie van de klachten. Voor de toevoeging van anticholinergicum bij mannen met overwegend irritatieve klachten is geen onderbouwing. Fytotherapie en fosfodiesteraseremmers worden in richtlijn van het NHG niet aanbevolen [14].

In de VS heerst de opvatting dat non-selective alfablokkers wel tot een snelle verlichting van de symptomen van BPH kunnen leiden [15]. Finasteride zou de grootte van de prostaat langzaam doen verkleinen maar is niet zo effectief als alfablokkers. Dutasteride is een nieuwe 5-alfa-reductaseremmer.

Sommige α -blokkers (alfuzosin, doxazosin, prazosin, terazosin, tamsulosin) worden in verband gebracht met het krijgen van lage bloeddruk en 5 α -reductase remmers met seksuele disfunctie. Tamsulosin blokkeert de α 1-adrenogene receptoren dat tot een zachte ontspanning leidt in de prostaat en de hals van de blaas wat een verbetering van de urinestroomsnelheid tot gevolg heeft en daarmee een reductie van de symptomen van goedaardige prostaatvergroting.

3.3.2 Invasieve behandeling

Wanneer ondanks (niet-) medicamenteuze behandeling de klachten blijven bestaan die ernstige hinder geven kan in overleg met de uroloog worden besloten tot een operatieve ingreep zoals de transurethrale resectie van de prostaat (TURP) waarmee de meeste ervaring is opgedaan of een keuze worden gemaakt uit vele nieuwe technieken die de laatste jaren zijn ontwikkeld [14]. De invasieve behandeling richt zich op het wegnemen of doorgankelijker maken van een (veronderstelde of urodynamisch bewezen) obstruerende prostaat. TURP brengt enig risico mee t.a.v. seksuele dis-

functie, incontinentie en bloeding [15]. Onlangs beschikbaar gekomen technieken zijn gebruik van thermische microgolven en laserenergie om het hyperplastische prostaatweefsel te reduceren. Deze nieuwe technieken zijn minder kostbaar en belastend dan TURP, hebben minder complicaties maar herbehandeling is wat vaker nodig.

4. Zaagbladpalm

4.1 Introductie plant, fytotherapeutische betekenis en samenstelling

Er zijn voor deze plantensoort verschillende namen in omloop. De belangrijkste Latijnse namen zijn *Serenoa repens* (Bartr.) en *Sabal serrulata* (Michx). De namen die in de Engelse literatuur het meest worden gebruikt zijn Saw palmetto, Sabal, Serenoa en American dwarf palm tree. Zoals in de inleiding als is vermeld wordt deze plant met verschillende Nederlandse benamingen aangeduid zoals zegepalm, zaagpalm, dwergpalm, sabal, zaagpalmetto, zaagtandpalm en **zaagbladpalm**. De laatste naam zal met ***Serenoa repens*** (dan wel de afkorting *S. repens*) overwegend in deze paper worden gebruikt. De plant is inheems op de Caraïben en de Atlantische kustgebieden van het zuid-oosten van Noord-Amerika maar komt inmiddels ook voor in andere gebieden met een overeenkomstig klimaat. Het is een groenblijvende lage winterharde waaierpalm, die vaak kolonies en daarmee bosjes vormt met een hoogte van 0,5 tot 2 meter. De plant produceert blauwzwarte op olijven of dadels gelijkende éénzadige vruchten (2 à 3 cm bij 1,5 cm), die ook wel bessen worden genoemd. Deze smaken zeepachtig scherp [5].

Bessen van zaagbladpalm worden sinds het begin van de 17^e eeuw als gebruikt door indianen in Florida als middel tegen testikelatrofie, erectieproblemen en prostaatvergroting [16] en daarnaast omwille van de spierversterkende en geslachtsdrift bevorderende effecten [5]. De indianen gebruikten een af-kooksel van de binnenschors voor een veelheid van klachten variërend van diarree tot slangenbeten.

Zaagbladpalm was in de periode 1906-1917 een officieel medicijn die vermeld stond in de Pharmacopeia van de Verenigde Staten. In 1926 werd het toegelaten tot de nationale lijst maar werd daaruit verwijderd rond 1950 omdat er geen actief werkingsmechanisme van het kruid bekend was [13].

Fytotherapie zou in Italië de helft uitmaken van de inzet bij BPH vergeleken met maar 5% voor α -blokkers en 5% voor α -reductaseremmers. In Duitsland en Oostenrijk zou fytotherapie de eerste behandeloptie zijn bij milde tot matige plasproblemen en meer dan 90% uitmaken van de medicatie die wordt voorgeschreven bij BPH [16]. In Duitsland zou de helft van de urologen bij de behandeling van BPH de voorkeur geven aan zaagbladpalm boven farmaceutische producten [7].

In 2005 zou de omzet aan kruidentherapieën in de VS \$ 18 miljard overschreden hebben en het aantal regelmatige gebruikers van zaagbladpalm circa 2,5 miljoen volwassenen zijn [18, 19]. Dit is een aanzienlijke stijging ten opzichte van de vermelde omzet van \$ 1,5 miljard in een publicatie van 1998 [16].

Door de Food en Drugs Administration (FDA) in de VS wordt het als alternatief voor medicatie aanbevolen voor de behandeling van goedaardige prostaatvergroting. Het te gebruiken extract dient volgens de Pharmacopeia in de VS 70-95% vetzuren en 0,2-0,5% sterolen te bevatten [19]. In eerdere publicatie uit 2000 [20] werd nog gesteld dat de FDA het gebruik van *S. repens* door de FDA voor de behandeling van BPH verwierp wegens inadequaat bewijs.

Er worden meer dan 100 verschillende producten van *Serenoa repens* vermarkt. Onderzoek aan 14 hiervan lieten duidelijke verschillen zien in samenstelling. Zo varieerde het gehalte aan vrije vetzuren tussen de 40,7 en 80,7%, Het gehalte aan methyl en ethylester varieerde tussen de 1,5 en 16,7%, ter-

wijl de gehalten aan langketenige esters tussen de 0,7 en 1,4% lagen en dat van het glyceride gehalte tussen 6,8 en 52,2% [21].

Voorbeelden van internationaal veel gebruikte extracten zijn Permixon[®] en Strogen S [22]. Permixon[®] is een in Frankrijk (Pierre Fabre Medicament, Castres) geproduceerd lipid-sterol extract van *Serenoa repens* en Strogen S een extract dat in Duitsland veel wordt gebruikt. Permixon[®] wordt door middel van hexaanextractie verkregen. De belangrijkste bestanddelen zijn vrije (90%) en veresterde vetzuren (7%) waarvan ongeveer de helft onverzadigde C18 vetzuren zijn, sterolen, polypreen bestanddelen, flavenoiden en andere substanties. In Australië wordt met CO₂-extractie Prostaserene[®] (Blackmore) geproduceerd [20, 22]. Verder is een in Italië (Indena, Milaan) geproduceerd extract Sabalselect van betekenis [2] waarvan ter informatie in bijlage 3 de vetzuursamenstelling is weergegeven.

4.2 Werkingsmechanisme in verband met goedaardige prostaatvergroting

Zaagbladpalm kreeg pas weer aandacht sinds de komst van moderne synthetische medicijnen. Pas in de tachtiger jaren van de vorige eeuw werden de eerste klinische onderzoeksresultaten met mensen gepubliceerd [13].

De vermeende werkingsmechanismen van zaagbladpalm namelijk remming van ontsteking, anti-androgeen effect, celafbraak en relaxatie van het gladde spierweefsel zijn volgens het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) nog niet bewezen [14].

Als gevolg van deze brede samenstelling is het precieze werkingsmechanisme nog niet helemaal duidelijk. Vermoedelijk worden er verschillende activiteiten uitgevoerd, niet alleen op een heel specifiek enkel molecuul target zoals finasteride [13]. Finasteride remt alleen 5 α -reductase II terwijl *Serenoa repens* beide betrokken iso-enzymen op een niet competitieve manier remt [2].

In celculturen met prostaatweefsel acteert Permixon[®] op het prostaglandinemetabolisme, moduleert het menselijk 5 α -reductase, oefent bij dieren een anti-edemische activiteit uit en bij mensen anti-oestrogene activiteit zo meldt de in 1996 gepubliceerde studie [12].

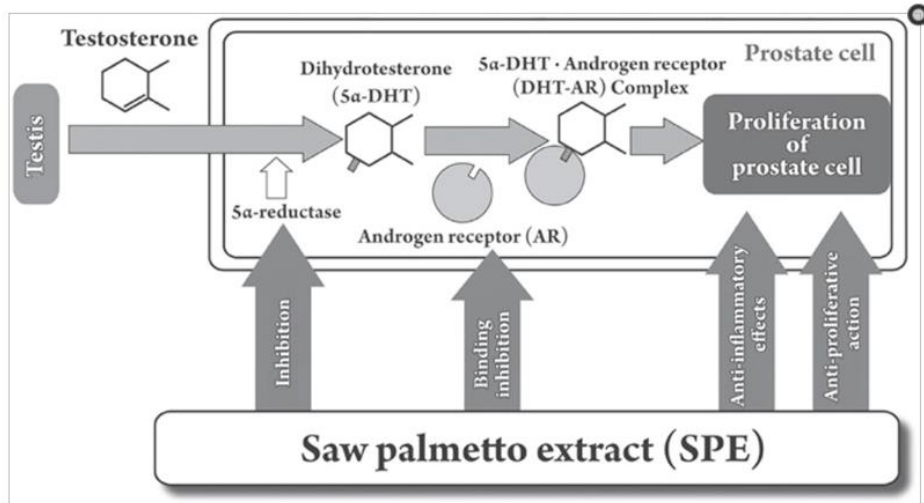
Voor de aanmaak van arachidonzuur is fosfolipase A2 nodig dat wordt geremd door *Serenoa repens* [22] (zie par. 2.3). In een review [2] wordt de verbetering van het plassen door gebruik van *S. repens* in verband gebracht met de binding aan farmacologisch relevante receptoren in de lagere urinewegen zoals α 1-adrenoceptoren, muscarine cholinereceptoren, 1,4-dihydropyridine receptoren en vanilloïde receptoren.

In zowel het stroma als epitheel in BPH weefsel is de apoptose niet verlaagd t.o.v. gezond/normaal weefsel maar de proliferatieindex is wel verhoogd. Na gebruik van 3 maanden van het *Serenoa repens* product Permixon[®] werd de proliferatieindex betrouwbaar verlaagd in zowel het stroma als epitheel [2]. De werking van *S. repens* wordt minstens voor een gedeelte in verband gebracht met de modulerende effecten van de lipiden op de enzymomgeving [12].

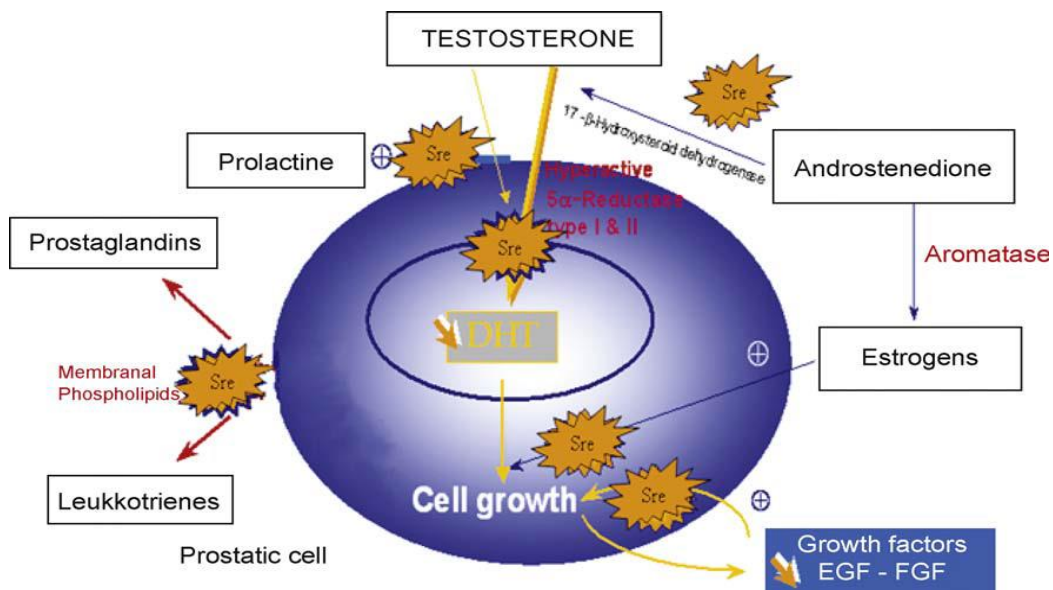
In de figuren 2 en 3 is schematische de werking van zaagbladpalmextract weergegeven.

In een literatuuroverzicht dat in 2009 werd gepubliceerd [21], waarvoor financiële ondersteuning werd gegeven door de producent van Permixon, wordt stil gestaan bij de verschillende mogelijke werkingsmechanismen van het *Serenoa repens* product Permixon t.a.v. het biologisch gedrag van de prostaat. Gesteld wordt dat de laatste paar jaren het begrip van de cellulaire en moleculaire basis van prostaat-ziekten sterk is toegenomen. Hierbij is duidelijk geworden dat er geen enkelvoudig mechanisme in zijn geheel verantwoordelijk is voor het ontstaan van BPH. Het onderliggende proces is cumulatief waarbij androgene stimulatie is betrokken evenals oxidatieve stress en inflammatie. Door de brede samenstelling van Permixon[®] kan de toepassing hiervan als een combinatietherapie worden gezien. T.a.v. de orgaanspecificiteit van *Serenoa repens* wordt gesteld dat die exclusief is voor de prostaat en gekoppeld is aan de capaciteit van deze klier om hoge concentraties medicatie te accumuleren. De brede samenstelling van Permixon zou leiden tot activiteiten op vele niveaus van het biologisch spectrum en een reeks van responses op cellulair en moleculair niveau triggeren. T.a.v. de anti-androgene activiteiten van *Serenoa repens* werd naar voren gebracht dat de groei van de prostaat en het behoud van diens structurele patroon en integriteit van diens functie afhangt van de constante voorziening van androgenen die hoofdzakelijk afkomstig zijn van de testis met als belangrijkste testosteron. Dit hormoon wordt omgezet in dihydrotestosteron (DTH) door de intracellulaire enzymen $\Delta 4, 3$ -ketosteroid, 5α reductase iso-enzymen. Deze enzymen komen voor op kernmembranen van zowel het stroma als het epitheel van de prostaat. DTH bindt aan een specifieke receptor waardoor de expressie wordt getriggerd van een brede range van hormoongevoelige genen. De expressie van 5α -R type II iso-enzym is significant verhoogd in prostaatweefsel met hyperplasie. T.a.v. de anti-inflammatoire eigenschappen van *Serenoa repens* wordt opgemerkt dat inflammatoire cellen zoals macrophagen en lymphocyten de prostaat infiltreren en dat hun verschijnen gerelateerd kan zijn aan de inflammatoire reacties die gepaard gaan met BPH. Dit leidt tot afscheiding van groeifactoren zoals fibroblast groeifactor (FGF), cytokines zoals IL- en 6 en TNF- α . Deze stoffen komen met hun receptoren in hoge concentraties voor bij BPH. De anti-inflammatoire eigenschappen van *Serenoa repens* is in verschillende onderzoeken aangetoond. Tenslotte wordt nog ingegaan op de proapoptotische eigenschappen van *S. repens*. Het begin van prostaatvergroting gaat gepaard met een reductie in geprogrammeerde celdood. In enkele onderzoeken is aangetoond dat *Serenoa repens* zowel in het stroma als epitheel van de prostaat het apoptose/proliferatie patroon weer kan omkeren.

Bij zaagbladpalmextract Permixon[®] zou naast activiteit tegen het vergroten van de prostaat een niet competitief remmend effect van 5α -reductase type 1 en 2 aan de orde zijn. Dat er geen effect is van tamsulosin en Permixon op het PSA-(Prostaat Specifiek Antigen)niveau suggereert dat deze middelen geen of weinig effect hebben op andere androgeenafhankelijke processen die afhangen van de binding van deze androgenen aan hun receptor. Dit is in tegenstelling tot 5α -reductase remmers als finasteride, die naast remming van enzymactiviteiten het niveau van PSA-expressie lijken te veranderen. Dat gebeurt door remming van het complex gevormd tussen de androgeen receptoren en de steroid receptor in de promotor regio van het PSA-gen [23]. Door de complementaire anti-androgene, anti-prolifererende en anti-inflammatoire activiteiten van *Serenoa repens* extracten zouden deze een voordeel kunnen hebben t.o.v. α -blokkers bij de behandeling van ernstige goedaardige prostaatvergroting waar zowel obstructie als irritatie aan de orde zou zijn [24].



Figuur 2. mechanismen van farmacologische acties van zaagbladpalmextract [2].



Figuur 3. Schematisch diagram met doelen van *Serenoa repens* extract (SrE) op het niveau van de prostaatcel. DHT = dihydrotestosteron, EGF = epidermale groeifactor, FGF = fibroblast groeifactor [21]

4.3 Effectiviteit t.o.v. placebo en medicatie

4.3.1 Algemeen

In de NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen wordt het gebruik van fytotherapie niet aanbevolen. Gesteld wordt dat er 30 botanische stoffen bekend zijn ter verlichting van mictieklachten waarvan de bekendste *Serenoa repens* (dwerg- of zegepalm) is. Het onderzoek naar de effectiviteit hiervan zou in het algemeen van slechte kwaliteit zijn [14]. Hierbij wordt t.a.v. *S. repens* verwezen naar slechts 2 publicaties waaronder een in 2010 gepubliceerde meta-analyse [25, die verkeerd in hun literatuurlijst is vermeld] en een in 2011 gepubliceerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek [26].

Als onderbouwing van het standpunt van het NHG wordt bij noot 52 t.a.v. geciteerde meta-analyse [25] alleen vermeld dat het extract van *Serenoa repens* t.a.v. de IPSS score niet effectiever is dan de placebo, finasteride of tamsulosin. Dat het effect op de frequentie van nachtelijk plassen bij 9 proeven van *Serenoa repens* significant groter was (-0,78) dan bij de placebo, wat door een gevoeliger analyse niet meer significant was, wordt in de richtlijn niet vermeld. T.a.v. deze parameter deed *Serenoa repens* opnieuw niet onder voor tamsulosin en finasteride. Ook t.a.v. de piek-urine-stroom (2 studies) en de prostaatvang (2 studies) werd volgens de samenvatting geen significant verschil gevonden tussen *Serenoa repens* en de toegepaste placebo. Echter de volledige data t.a.v. de piek-urine-stroom laten een wat genuanceerder beeld zien waarbij er bij 10 te poolen studies er geen significant verschil gevonden werd tussen *Serenoa repens* en de toegepaste placebo. Echter in 2 niet te poolen studies was een verbetering van 12 en 5,2% door gebruik van *Serenoa repens* terwijl in een andere studie het effect van de placebo significant groter was. In totaal maakten 5222 mannen met BPH afkomstig van 30 gerandomiseerde proeven die 4 tot 60 weken (gemiddeld 19,1 week) duurden deel uit van deze meta-analyse. Veelal werd twee maal daags 160 mg *Serenoa repens* toegepast. In 5 studies werd de combinatie van 160 mg *Serenoa repens* en 120 mg *Urtica dioica* toegepast. Deze review beperkte zich tot artikelen die in de Engelse taal werden gepubliceerd en er werd bijvoorbeeld geen in het Duits gepubliceerd onderzoek meegenomen.

In een eerdere in 1998 gepubliceerde systematische reviewstudie [16] werd de effectiviteit en veiligheid onderzocht van de toepassing van zaagbladpalm op BPH. Hierbij waren 18 gerandomiseerde studies meegenomen waaraan 2939 mannen deelnamen. Hierbij werd *S. repens* alleen of in combinatie met een ander fytotherapeutisch middel toegediend en de controlegroep een placebo of een farmacologisch middel waarbij de behandelduur minstens 30 dagen was, met een gemiddelde studieduur van 9 weken (range 4-48 weken). T.o.v. de placebo hadden mannen die met *S. repens* waren behandeld in 1 studie een betrouwbaar verminderde score voor urine-kanaalsymptomen en in 10 studies een significante daling van de frequentie van het nachtelijk plassen met -0,76 en een significante verbetering van de eigen beoordeling van de plasproblemen. In 6 studies verbeterde hierdoor de risicoratio en in 8 studies de piek-urinstroomsnelheid met 1,93 ml/sec. Ten opzichte van de mannen die finasteride kregen was de verbetering t.a.v. de urinekanaalscore en Internationaal Prostraat Symptoom Score gelijk in 2 studies evenals de piek-urinstroom (ook 2 studies). De nadelige effecten van *S. repens* waren mild en niet frequent. Door finasteride kwam betrouwbaar vaker erectiestoornissen voor (4,9%) dan bij *S. repens* (1,1%). De auteurs concludeerden op basis van hun studie dat met de kanttekening van o.a. de korte duur van de toepassing, de variabiliteit van de uitgevoerde studies en de toegepaste middelen *S. repens* de urologische symptomen en stroom metingen verbetert op een vergelijkbare wijze als finasteride en wel met minder bijwerkingen. Aanbevolen wordt om

langer durend onderzoek uit te voeren naar de effectiviteit met gestandaardiseerde bereidingen van *S. repens*.

In een in 2004 gepubliceerde meta-analyse [27], waarbij 14 gerandomiseerde proeven werden meegenomen waarbij 4280 mannen waren betrokken, werd als *Serenoa repens* extract Permixon® vergeleken met een placebo in 8 studies dan wel finasteride in 4 studies dan wel tamsulosin in 1 studie. De duur van het onderzoek varieerde tussen de 21 (wat wel heel kort is) en 720 dagen. De piekstroomsnelheid van de urine verbeterde sterker t.o.v. de placebo door de toepassing van Permixon wat betrouwbaar het geval was voor de vermindering in nachtelijk plassen (placebo -0,63, Permixon -1,00). De IPSS score daalde bij Permixon ook iets sterker dan bij de placebo. T.a.v. de beschikbare data wordt opgemerkt dat een deel van het materiaal dateert uit de tijd dat deze nog niet voldeden aan de 'Good Clinical Practise guidelines' die de laatste 5 jaar zijn ontwikkeld.

In een recent (2012) gepubliceerde reviewstudie [28], door grotendeels dezelfde auteurs als die eerdere reviewstudies hadden uitgevoerd [16,25], werd getracht de effectiviteit en mogelijke schade door de toepassing van *Serenoa repens* bij de bestrijding van BPH vast te stellen. Hierbij hanteerde men als selectiecriteria dat het onderzoek gerandomiseerd moest zijn, een duur van minimaal 30 dagen moest hebben, uiteraard mannen met BPH moest betreffen en *Serenoa repens* als monotherapie preparaat vergeleken moest zijn met een placebo. Hieraan voldeden 17 onderzoeken met 2008 proefpersonen die als monotherapie 320 mg /dag *Serenoa repens* kregen, bij 8 proeven in de vorm van Permixon®. De lengte van de onderzoeken varieerde tussen de 4 en 72 weken. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 64,3 jaar. De studie legde vervolgens de focus op 3 onderzoeken [19,26,27] waar met de AUASI /IPSS-index is gewerkt (American Urological Association Symptom Index, deze is vergelijkbaar aan de IPSS score zoals in bijlage 2 is weergegeven). In deze 3 studies werd geen verbetering in deze scores gevonden door de toepassing van *Serenoa repens*. Wel werd gemiddeld over 9 studies een significante daling van het aantal malen dat er 's nachts moet worden geplast (-0,79 keer/nacht, 95 CI -1,28 tot -0,29) al was er wel flinke heterogeniteit. Tenslotte wordt door de auteurs nog een relativerende opmerking gemaakt t.a.v. de generaliseerbaarheid van de conclusies naar proprietaire producten van *Serenoa repens* extracten zoals Permixon® en Prostagutt® vanwege het ontbreken van standaardisatie bij fytotherapeutische producten. Een belangrijk kritiekpunt t.a.v. deze reviewstudie kan zijn dat de meeste van de geïncludeerde studies een loopduur had van minder dan 3 maanden.

4.3.2 Vergelijking met placebo

In een in 2001 gepubliceerd onderzoek [29] werden de resultaten beschreven van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek waarbij bij 85 mannen die 45 jaar of ouder waren betrokken. Na de toepassing van de placebo gedurende een maand werd gedurende 6 maanden door de helft van de groep de placebo verder gebruikt en door de andere helft 2 maal daags 160 mg van het commercieel beschikbare zaagbladpalmproduct dat geproduceerd wordt door Nutraceuticals, Ogden, Utah dat gestandaardiseerd is op 85-95% vetzuren en sterolen. De IPSS symptoom score was na 6 maanden bij de groep die het zaagbladpalmextract hadden ontvangen betrouwbaar sterker gedaald (-4,4 ± 5,9) dan bij de placebo-groep (-2,2 ± 5,4). De verbetering van de levens-kwaliteitscore was ook sterker voor de groep die zaagbladpalmextract had gebruikt dan bij de placebogroep maar dat verschil was niet betrouwbaar. Er trad in beide groepen geen verbetering op in seksuele functies en de lichte verbetering in piek-urine-stroomsnelheid was voor beide groepen niet betrouwbaar.

T.a.v. deze laatste uitkomst werd nog opgemerkt dat in deze studie 20-25% van de deelnemers aan het begin van het onderzoek een piek-urine-stroomsnelheid hadden van > 15 ml/sec.

In een Australisch onderzoek, dat in 2003 werd gepubliceerd, werd gedurende slechts 12 weken bij 100 mannen het effect vergeleken van de toepassing van 320 mg S. repens (verkregen met CO₂-extractie) met een placebo. Hierbij trad geen significant verschil op tussen de behandelingen in IPSS, piek-urine-stroomsnelheid of erectiele functies [22]. Het verschil in resultaat met in 1998 gepubliceerde meta-analyse [16], wijten de onderzoekers o.a. aan het geringe aantal deelnemers, de korte duur van de studie en het relatief lage niveau van de IPPS van de deelnemers.

Een dubbelblind in de VS uitgevoerd onderzoek [19] dat in 2006 werd gepubliceerd betrof 225 mannen met een leeftijd ouder dan 49 jaar met matige tot ernstige symptomen van goedaardige prostaatvergroting. Hierbij werd de behandeling gedurende 1 jaar nagegaan van de toepassing van een zaagbladpalmextract vergeleken met een placebo. Het extract was verkregen met proprietaire CO₂-extractie en bevatte 92,1% totale vetzuren aan het begin van de studie (halfweg 90,7% totale vetzuren en 0,33% sterolen) en werd 2x daags gebruikt (totaal 320 mg/dag). De resultaten lieten geen verschillen zien tussen de scores van de 2 objecten t.a.v. de AUASI en de maximale urine-stroomsnelheid. Dat was evenmin het geval voor veranderingen in de afmetingen van de prostaat, restvolume na plassen, levenskwaliteit en PSA-niveau. Dat in eerdere studies wel effect werd gevonden wijten de auteurs aan o.a. het niet adequaat blinderen gezien de sterke geur van zaagbladpalm.

Effect dosering

In een recent uitgevoerde gerandomiseerde dubbelblind studie [26] werd het effect vergeleken met een placebo van een dosering van 320 mg zaagbladpalmextract (goed gedefinieerd verkregen met alcoholextractie) die gedurende 24 weken werd gegeven. Na die tijd werd de dosering verdubbeld en na 48 weken nam deze toe tot 960 mg/dag tot week 72. Aan dit langdurige onderzoek dat op 11 locaties in de VS werd uitgevoerd namen 369 mannen deel die oudere waren dan 45 jaar, met een piek-urine-stroomsnelheid van minimaal 4 ml/sec. en een AUASI index tussen de 8 en 24. Zowel bij de placebo-groep als bij de groep die zaagbladpalmextract had gebruikt namen de AUASI index gedurende deze 72 weken van het onderzoek betrouwbaar af van 14,42 naar 12,22 punten voor het extract en van 14,69 naar 11,70 punten voor de placebo. Ook t.a.v. de andere vastgestelde parameters zoals frequentie nachtelijk plassen, hinder bij het plassen, piek-urinestroom, restvolume, PSA-waarde, beoordeling door deelnemers, incontinentie, seksuele functie, kwaliteit van slaap en prostatitis symptomen waren er geen verschillen tussen de 2 objecten.

In een nog recentere publicatie uit 2013 [30] focussen de deels overeenkomstige auteurs op de PSA-waarde die als belangrijke handvat voor patiënten met urinekanaalsymptomen wordt beschouwd. Dit omdat serum PSA gecorreleerd is met BPH, prostaatgrootte en een voorspellende marker is voor de progressie van prostaatkanker. In de samenvatting van dit artikel beschrijven de auteurs dat de veranderingen in PSA-waarde niet verschilt tussen de groep mannen die de placebo hadden gebruikt t.o.v. de groep die zaagbladpalmextract hadden gebruikt. Men vermeldt hierbij niet dat er wel een kleine maar wel significant daling was van de toepassing van 640 mg zaagbladpalmextract in de periode tussen week 24 en week 48 omdat deze waarschijnlijk niet van klinische betekenis is en omdat er geen effect was van andere doseringen.

4.3.3 Vergelijking met medicatie

finasteride

In een in al in 1996 verschenen internationaal dubbelblind uitgevoerde studie [12] met 1098 patiënten met matige BPH werd de werking vergeleken van het extract van zaagbladpalm (Permixon) met finasteride. Hierbij kregen de patiënten gedurende 6 maanden 320 mg Permixon dan wel 5 mg finasteride (Proscar). Beide middelen leidden tot een daling van de IPSS van 37 en 39% en een toename van de piek-urinstroom van 25 en 30%. De verschillen tussen beide interventies waren niet betrouwbaar voor deze parameters. Finasteride verminderde het prostaatvolume met 18% en het PSA niveau met 41%, wat betrouwbaar meer was dan van Permixon (6% vermindering prostaatvolume en geen verandering van PSA). Permixon scoorde beter dan Finasteride qua seksuele functies en gaf minder klachten van verminderde libido en impotentie. De daling in PSA door de toepassing van finasteride zou gerelateerd kunnen zijn aan de lagere epitheel functie en de geringere prostaatklier grootte. Het glycoproteïne PSA wordt namelijk door de epitheelcellen van de prostaatklier afgescheiden. De auteurs vonden beide middelen even effectief maar ze hebben een verschillende werkingsmechanisme. Ze bepleitten de noodzaak om de afhankelijkheid van androgenen voor het ontstaan van BPH nader klinisch te onderzoeken.

tamsolin

In een door de producent van Permixon® meegefinancierde dubbelblind gerandomiseerde studie, die in 2002 werd gepubliceerd [23], namen vanuit 11 Europese landen 704 mannen met goedaardige prostaatvergroting (IPSS > 10) deel. Hierbij werd de werking vergeleken van tamsulosin (0,4 mg/dag) gedurende 12 maanden met een dosering van Permixon van 320 mg/dag. Voorafgaand aan de onderzoeksperiode was er een 4-weken durende placebo inloophase. De effecten van beide producten was gelijk t.a.v. de reductie van IPSS (-4,4 punten) waarbij twee derde van de mannen een daling van 3 of meer punten hadden. Ook de piek-urinstroomsnelheid verbeterde in gelijke mate waarbij 50% van de mannen een toename lieten zien van 20%. Na 6 weken was dit betrouwbaar meer toegenomen bij tamsulosin dan bij Permixon maar na 3 maanden was dit verschil niet meer meetbaar. Beide middelen hadden geen effect op de PSA-waarde. Het prostaatvolume nam licht af bij de Permixon-groep. Verstoringen in de zaadlozing werden iets vaker in de tamsulosin-groep (4,2%) gemeld dan in de Permixon-groep (0,6%).

De resultaten van een subset van 124 mannen uit de bovenstaande studie met aanvankelijk een IPSS score >19 werden door vrijwel dezelfde onderzoekersgroep nader geanalyseerd [24] in een in 2004 verschenen publicatie. Na 12 maanden werd de IPSS score net niet betrouwbaar ($P=0,051$) sterker gereduceerd door de toepassing van Permixon (-7,8) dan door de toepassing van tamsulosin (-5,8). De irriterende symptomen verbeterden betrouwbaar sterker en eerder door de toepassing van Permixon dan door tamsulosin.

5. Bijwerkingen en kosten behandelingen

5.1 Bijwerkingen

Als belangrijkste bijwerkingen van alfablokkers worden moeheid en duizeligheid genoemd. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door het gering bloeddrukverlagende effect [14, 15] al zouden deze effecten bij de meer selectieve alfablokker tamsulosin minder voorkomen [15].

In de systemische reviewstudie die in 2012 werd gepubliceerd [28] werden slechts milde effecten van de toepassing van *Serenoa repens* gemeld die niet verschilden van de placebo. De meest voorkomen-de waren buikklasten, infectie bovenste luchtwegen, diarree en hoofdpijn.

In par. 4.3 werden de bevinden beschreven van de systemische reviewstudie die in 1998 werd gepubliceerd waarin door toepassing van finasteride er betrouwbaar vaker erectiestoornissen voorkwamen (4,9%) dan bij *S. repens* (1,1%). De auteurs concluderen op basis van hun studie dat, met de kanttekening van o.a. de korte duur van de toepassing (gemiddeld 9 weken), de variabiliteit van de uitgevoerde studies en de toegepaste middelen, *S. repens* de urologische symptomen en stroom metingen verbetert op een vergelijkbare wijze als finasteride en wel met minder bijwerkingen. Aanbevolen werd om langer durend onderzoek uit te voeren naar de effectiviteit met gestandaardiseerde bereidingen van *S. repens* [16].

Bij een onderzoek van een database, gepubliceerd in 2005 [31], met daarin de gegevens van 3 dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken werd het seksueel functioneren van 2511 mannen vergeleken die werden behandeld voor BPH. In het 1^e onderzoek werden 553 personen gedurende 6 maanden behandeld met 160 mg van het zaagbladpalmextract Permixon[®] versus 545 personen met finasteride (5 mg). Bij de 2^e studie werd bij mannen tussen de 50 en 85 jaar oud gedurende 1 jaar 320 mg Permixon (350 mannen) dan wel tamsulosin (0,4 mg) (354 mannen) toegepast. En bij de 3^e studie werd gedurende 3 maanden met een uitloop van 2 weken de toepassing van 160 dan wel 320 mg/dag Permixon vergeleken bij in totaal 715 patiënten. Voor het beschrijven van het seksuele functioneren werd gebruikt gemaakt van de MSF-4 vragenlijst met 4 items namelijk a) de interesse van de patiënt in seks, b) de kwaliteit van de erectie, c) het bereiken van een orgasme dan wel van d) een zaadlozing.

Na 6 maanden gebruik was er een lichte toename in seksuele verstoringen door de toename van tamsulosin (+0,3) en finasteride (+0,8) terwijl die door het gebruik van Permixon licht was verbeterd (-0,2). Het meest gerapporteerd werden een verstoorde zaadlozing. Hoewel het gebruik van zowel finasteride als tamsulosin slechts een lichte impact op het seksuele functioneren had (speciaal de zaadlozing), was dat niet het geval door de toepassing van Permixon.

In een gerandomiseerde dubbel blind klinisch onderzoek dat in 2008 werd gepubliceerd [18], werd aan 225 mannen boven de 50 met matige tot ernstige symptomen van goedaardige prostaatvergroting gedurende 1 jaar 2x daags 160 mg extract van bessen van zaagbladpalm werd toegepast en vergeleken met een placebo. Hierbij werden data verzameld omtrent ernstige en niet-ernstige bijwerkingen, seksueel functioneren en laboratoriumonderzoek in bloed (o.a. PSA waarde) en urine uitgevoerd. Hierbij werden geen verschillen tussen de placebo en zaagbladpalm vastgesteld in risico met voor een paar parameters een klein nadeel voor de placebo. Er hoeft volgens de auteurs dan ook

geen zorg te zijn omtrent de klinische risico's t.a.v. de toepassing van zaagbladpalmextract gedurende 1 jaar. De auteurs maken uiteraard de beperking dat dit resultaat alleen geldt voor het extract waarmee zij gewerkt hebben. Zij bepleiten dat, net zoals bij farmaceutische producten grootschalig 'post-market' en toxicologisch populatieonderzoek uitgevoerd wordt om eventuele schade op het spoor te komen mede omdat er wel eens incidenten door de toepassing van zaagbladpalmextract worden gemeld.

In een in 2009 gepubliceerde reviewstudie [2] werden geen interacties gemeld met toegelaten medicatie hetgeen relevant is omdat de veelal oudere patiënten die met BPH kampen vaak medicatie gebruiken.

Relevant is zeker ook dat de toepassing van zaagbladpalm niet tot een verandering leidt van het PSA-niveau en daarmee de aanwezigheid van prostaatkanker zou kunnen maskeren hetgeen bij de toepassing van finasteride wel het geval is [13].

5.2 Kosten

De kosten aan medicatie voor 30 dagen worden op 50 \$ geschat voor tamulosin (Flomac) en op \$ 73 voor finasteride (Proscar) [15]. Over 5 jaar berekend zouden de kosten bij een benadering met medicatie \$ 6.294 bedragen en met TUMT (transurethral microwave thermotherapy) \$ 7.035 en van TURP (transurethral resection of prostate) \$ 7.334. De kosten van de toepassing van 2 maal daags 320 mg van zaagbladpalmextract bedragen afhankelijk van het merk slechts tussen de \$ 6 en \$ 20 per maand [17]. Omgerekend komt dit over 5 jaar uit op slechts \$ 360 tot \$ 1.200.

6. Discussie

Er zijn grote financiële belangen gemoeid bij de aanpak van BPH.

Tot nu toe nemen fytotherapeutische middelen hierbij internationaal gezien een aanzienlijk deel in. Daar tegenover staan opvattingen zoals vermeld in een studie van uit de VS [25] is dat zolang er voor deze fytotherapeutische middelen er geen sterkere effectiviteit is gevonden dan voor de reguliere medicatie aan laatste de voorkeur gegeven dient te worden. Een dergelijke lijn wordt wellicht mede beïnvloed door lobby's vanuit de farmaceutische industrie overgenomen door gremia als de NHG. Hierbij gaat men voorbij aan de sterkere bijwerkingen en hogere kosten van de reguliere medicatie. Een dergelijke opvatting wekt nog meer verbazing aangezien het NHG zoals ook in par. 3.3 is weergegeven aangeeft dat van medicatie bij mictieklachten bij mannen in de meeste gevallen een bescheiden, niet klinisch relevant resultaat is te verwachten maar dat er een aanzienlijk placebo-effect van de toepassing van medicatie bestaat.

Het NHG gaat met een onderbouwing van slechts 2 studies (25, 26) voorbij een andere meta-analyses (o.a. 19) en RCT studies (o.a. 12, 23, 27) waarin wel positieve effecten van het gebruik van zaagbladpalmextract werden vastgesteld. De in par. 4.3. vermelde conclusie van het NHG dat het onderzoek van fytotherapeutische middelen overwegend van slechte kwaliteit zou zijn is veelal niet het geval voor de sinds 1999 uitgevoerde studies. Dat geldt ook voor de vrij recent uitgevoerde RCT-studie [26] waarin geen effectiviteit van zaagbladpalm werd aangetoond t.o.v. een placebo is. De enige kanttekening die kan worden geplaatst (ook door de auteurs) is dat slechts 1 extract (ethanol-extractie) is gebruikt.

In de recent (2012) uitgevoerde reviewstudie [28] waarin het effect van *Serenoa repens* met een placebo werd vergeleken werden een zeer breed spectrum van relevante criteria gehanteerd om te beoordelen of een studie al dan niet betrokken kon worden bij de review. Onbegrijpelijk is dat men geen behoorlijk criterium heeft gehanteerd voor de toepassingsduur van bijvoorbeeld minimaal 3 maanden, waaraan 10 van de 17 betrokken studies niet voldeden. Is dat vooropgezet om de toepassing van *S. re-pens* niet als effectiever dan van een placebo te kunnen beoordelen?

Daarnaast wordt in deze laatst gepubliceerde Cochrane systematische reviewstudie [28] wel erg de nadruk legt op 3 van de aanvankelijk 17 meegenomen studies waar t.a.v. één parameter (AUASI) geen verschil vond tussen placebo en *Serenoa repens*, ook al werd er geen declaratie van belangenverstremgeling afgegeven. Dit resultaat krijgt in de conclusies wel aandacht naast de milde bijeffecten maar niet de significante vermindering van het aantal malen dat er 's nachts moet worden geplast (gemiddelde van 9 proeven) met -0,79 keer per nacht dat beslist relevant is voor de levenskwaliteit van de betrokken mensen.

Een benadering zoals die o.a. in Duitsland/Oostenrijk wordt toegepast dat, zolang de effectiviteit van *Serenoa repens* niet betrouwbaar minder is dan van reguliere medicatie, deze de voorkeur heeft mede gezien de hogere kosten en grotere kans op ongewenste bijwerkingen van medicatie komt objectief sterker over dan de benadering van het NHG.

In de nieuwste biologische kruidensupplementen van Vitals wordt gebruikt gemaakt van de zogenaamde Phytoprevent extractiemethode, een gepatenteerde methode waarbij gebruik wordt gemaakt van een oplosmiddel bestaande uit water en alcohol in een steeds wisselende verhouding.

Hiermee wordt bereikt dat zowel de water-oplosbare als de vet-oplosbare bestanddelen geëxtraheerd worden waardoor in het eindproduct de eigenschappen van de oorspronkelijke plant zoveel mogelijk behouden blijven. Dat wordt wenselijk geacht omdat er nog veel onbekend is over welke stoffen verantwoordelijk zijn voor de werking van een kruid en omdat een deel van de werking mogelijk berust op synergie tussen de verschillende plantcomponenten [32]. Wellicht dat voor zaagbladpalm ook deze benadering toegepast zou kunnen worden.

7. Conclusies

1. Er is een aanzienlijke hoeveelheid onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van de toepassing van *Serenoa repens* bij goedaardige prostaatvergroting waarbij met name het extract Permixon® is onderzocht. In de NHG-standaard mictieklachten bij mannen is slechts een zeer (selectief) klein deel van de beschikbare literatuur t.a.v. de effectiviteit en veiligheid omtrent het gebruik van *S. repens* betrokken.
2. In een deel van het onderzoek was de effectiviteit van *S. repens* groter dan van de placebo maar bij een deel van het onderzoek was dat niet het geval.
3. De effectiviteit van *S. repens* deed veelal niet onder voor die van de meest toegepaste farmaceutische producten finasteride en tamsulosin en overtrof deze somtijds.
4. De bijwerkingen van de toepassing van *S. repens* zijn veelal mild en meestal geringer dan die van de toegepaste medicatie. Bovendien maskeert *S. repens* niet de aan prostaatkanker gekoppelde veranderingen in PSA-waarde wat wel het geval is bij de toepassing van finasteride.
5. Voor de op de Nederlandse markt verkrijgbare supplementen met *S. repens* is onvoldoende duidelijk 'of' en welk extract is toegepast.
6. Een bijstelling van de NHG-standaard in de richting zoals die in Duitsland wordt toegepast waarbij er een voorkeur is voor *S. repens* boven medicatie lijkt allereerst in het belang van de betrokken patiënten en daarnaast ook nog voor de kosten van de gezondheidszorg.

Literatuurlijst

1. http://www.merckmanual.com.professional/genitourinary_disorders/benign_prostate, 19-12-2014
2. Suzuki, M., Ito, Y., Fujino, T., Abe, M., Umegaki, K., Onoue, S., Noguchi, H. & Yamada, S. (2009). Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacolog Sin*, 30 (3), 271-281
3. Orthomoleculair Vademecum, Stichting Orthomoleculaire Educatie (SOE), versie 2013
4. Suppletierichtlijnen Stichting Educatie Atrium innovations, versie 2014
5. Verhelst, G. (2010). Groot Handboek Geneeskrachtige Planten, 4^e druk, BVBA MANNAVITA, België, 507-508
6. Buck, A.C. (1996). Phytotherapy for the prostate. *British Journal of Urology* (78), 325-336
7. Park, J., Shin, D.W. & Ahn, T.Y. (2008). Complementary and alternative medicine in men's health. *JMH* (5), 4, 305-313
8. Aalders, J., Ernest, D., Mol, E., Scholte, K., Verhoeven-Willockx, L. & Vermeer, J. (1986), Elseviers Medische Encyclopedie, Winkler Prins
9. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Benign_Prostatic_Hyperplasia_nci-vol-7137-300.jpg
10. Silbernagl, S. & Despopoulos, A. (2008), Sesam Leeratlas van de Fysiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany
11. Pais, P. (2010). Potency of a novel saw palmetto ethanol extract, SPET-085, for inhibition of 5 α -reductase II. *Adv Ther*, 27 (8), 555-563
12. Carraro, J.P., Raynaud, J.P., Koch, G., Chisholm, G.D., Di Silverio, F., Teillac, P., Calais Da Silva, F., Cauquil, J., Chopin, D.K., Hamdy, F.C., Hanus, M., Hauri, D., Kalinteris, A., Ma-rencak, J., Perier, A. & Perrin, P. (1996). Comparison of phytotherapy (Permixon[®]) with Finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *The Prostate* (29), 231-240
13. Maccagnano, C., Salonia, A., Briganti, A., Teillac, P., Schulman, C., Montorsi, F. & Rigatti, P. (2006). A critical analysis of Permixon[®] in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *European Urology Supplements* (5), 430-440
14. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-mictieklachten-bij-mannen#Richtlijnenendiagnostiek>, 27-3-2015, 51 p.
15. Dull, P., Reagen, R.W. & Bahnson, R.R. (2002). Managing benign prostatic hyperplasia. *American Family Physician* (66), 1, 77-84
16. Wilt, J., Ishani, A., Stark, G., MacDonald, R., Lau, J. & Mulrow, C. (1998). Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. *JAMA* (280), 18, 1604-1609
17. Gordon, A.E. & Shaughnessy, A.E. (2003). Saw palmetto for prostate disorders. *American Family Physician*, 67 (6), 1281-1283
18. Avins, A.L., Bent, S., Staccone, S., Badua, E., Padula, A., Goldberg, H., Neuhaus, J., Hudes, E., Shinohara, K. & Christopher, K. (2008). A detailed safety assessment of a saw palmetto extract. *Complementary Therapies in Medicine* (16), 147-154
19. Bent, S., Kane, C., Shinohara, K., Neuhaus, J., Hudes, E.S., Goldberg, H. & Avins A.L. (2006). Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine* 354 (6), 557-566
20. McPartland, J.M. & Pruitt, P.L. (2000). Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and an experimental case study. *JAOA* 100 (2), 89-96
21. Habib, F.K. (2009). *Serenoa repens*; the scientific basis for the treatment of prostatic benign prostatic hyperplasia. *European urology supplements* (8), 887-893

22. Willetts, K.E., Clements, M.S., Champion, S., Ehsman, S., & Eden, J.A., (2003). *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU International* (92), 267-270
23. Debruyne, F., Koch, G., Boyle, P., Calais da Silva, F., Gillenwater, J.G., Hamdy, F.C., Perrin, P., Teillac, P. & Vela-Navarrete, R. (2002). Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon®) with an α -blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: 1 1-year randomized international study. *European Urology* (41), 497-507
24. Debruyne, F., Boyle, P., Calais da Silva, F., Gillenwater, J.G., Hamdy, F.C., Perrin, P., Teillac, P. & Vela-Navarrete, R. (2004). Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMA study subset analysis. *European Urology* (45), 773-780
25. Tacklind, J., MacDonald, R. Rutks, I. & Wilt, T.J. (2011). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), 24 p.
26. Barry, M.J., Meleth, S., Lee, J.Y., Kreder, K.J., Avins, A.L., Curtis Nickel, J., Roehrborn, C.G., Crawford, E.D., Foster, H.E., Kaplan, S.A., McCullough, A., Andriole, G.L., Naslund, M.J., Williams, O.D., Kusek, J.W., Meyers, C.T., Betz, J.M., Cantor, A., & McVary, K.T. (2011). Effect of increase doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms. *JAMA* (306), 12, 1344-1351
27. Boyle, P., Robertson, C., Lowe, F. & Roehrborn, C. (2004). Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU International* (93), 751-756
28. MacDonald, R., Tacklind, J.W., Rutsk, I. & Wilt, T.J. (2012). *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systemic review. *BJU International* (109), 1756-1761
29. Gerber, G.S., Kuznetsov, D., Johnson, B.C. & Burnstein J.D. (2001). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* (58), 960-965
30. Andriole, G.L, Mc-Gullum-Hill, C., Sandhu, G.S., Crawford, E.D., Barry, M.J. & Cantor, A. (2013). The effect of increasing doses of saw palmetto fruit extract on serum PSA levels: analysis of the CAMUS randomized trial. *J. Urol.* 189 (2), 486-492
31. Zlotta, A.R., Teillac, P., Raynaud, J.P. & Schulman, C., C. (2005). Evaluation of male sexual function in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon®), Tamsulosin or Finasteride. *European Urology* (48), 269-276
32. *Vitals vademecum, onderdelen biologische kruiden*, 2015

Bijlage 1: Overzicht van aantal supplementen met zaagbladpalm op de Nederlandse markt voor ondersteuning prostaatfunctie/behoud normale prostaat

Firma (bron)	productnaam	zaagbladpalm*	overige ingrediënten*	dosering
AOV ⁽¹⁾	Prostanorm AOV1015	63 mg	Vit. E 10 mg, selenium 100 mcg, zink 10 mg, lycopen 50 mg, beta-sitosterol 200 mg, lijnzaadextract 50 mg, Cranberry 50 mg, pompoenzaadextract 20 mg	1 vegacaps/dag
A. Vogel ⁽²⁾	Prostaforce	460 mg		1 capsule/dag
A. Vogel ⁽²⁾	Sabal complex	9,3%	Delphinium staphisagria 0,5%, Echinacea purpurea 2%, Populus tremula 1,5%, Solidago virgaurea 3%	3x daags 10-15 druppels
Lamberts ⁽³⁾	Saw Palmetto Extract	320 mg		1 tablet/dag
Lamberts ⁽³⁾	Saw Palmetto Complex	160 mg	Vit. E 34 mg, vit. C 150 mg, thiamine 5 mg, riboflavine 5 mg, zink 7,5 mg, L-Alanine 70 mg, Glycine 70 mg, L-Glutaminezuur 70 mg, Quercitine 25 mg	1 capsule/dag
TS Products /Best Choice ⁽⁴⁾	Prostaatformule,	100 mg poeder + 150 mg extract (4 :1 extract)~	Pompoenpitpoeder 400 mg, beta-sitosterol 20 mg, vit. C 60 mg, vit. E 17 mg, selenium 50 mcg, zink 5 mg, lycopen 2 mg	3 tabletten/dag
Orthica ⁽⁵⁾	Prostaat Support	85 mg	Pompoenzaad 88 mg, koper 150 mcg, selenium 12,5 mcg, zink 2,5 mcg	1-2 softgels/dag

* hoeveelheid per tablet/capsule, ~ uit 750 mg poeder

Bronnen:

33. AOV Supplementenwijzer, Prostanorm (AOV1015), juni 2014
34. Biohorma Assortimentsgids 2010, 228, 230
35. Lamberts Technical Catalogue 2014/2015, 155-156
36. TS Products Therapeutisch Vademecum, editie 2013, 186
37. Orthica Catalogus 2014-2015, 167

Bijlage 2. Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS)

Er bestaan verschillende vragenlijsten, waarmee mictieklachten kunnen worden gecategoriseerd naar ernst. De werkgroep NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen adviseert het gebruik van de Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS). De IPSS is uitgebreid gevalideerd in de tweede lijn en het afnemen van de IPSS is vast onderdeel van de benadering van mannen met mictieklachten door urologen [NVU 2005].

De IPSS omvat 7 items en ieder item scoort 0 tot 5 punten met een totaalscore die dus varieert van 0 tot 35 (*kader*). Meestal worden de patiënten aan de hand van deze score in 3 categorieën ingedeeld (1 tot 7: lichte klachten, 8 tot 19: matige klachten en 20 tot 35: ernstige klachten). De vragen worden standaard gebruikt in combinatie met één vraag naar de mate van hinder (kwaliteit van leven score: variatie 0 tot 6). Met de IPSS kan geen orgaanspecifieke diagnose worden gesteld [Lepor 1993, Chai 1993].

In effectiviteitsonderzoeken worden meestal deelnemers geïncludeerd met een IPSS-score van 8 of hoger. Bij een lagere klachtenscore is daardoor niet bekend wat het effect van actieve behandeling is.

International Prostate Symptom Score (IPSS)

1. Hoe vaak had u de afgelopen maand het gevoel dat uw blaas nog niet helemaal leeg was nadat u geplast had?
2. Hoe vaak moest u de afgelopen maand binnen twee uur nadat u geplast had weer plassen?
3. Hoe vaak merkte u de afgelopen maand dat tijdens het plassen de straal enkele keren stopte en weer begon?
4. Hoe vaak had u de afgelopen maand moeite om het plassen uit te stellen?
5. Hoe vaak had u de afgelopen maand een zwakke urinestraal?
6. Hoe vaak moest u de afgelopen maand persen om de urinestraal op gang te brengen?
7. Hoe vaak moest u de afgelopen maand gemiddeld per nacht opstaan om te plassen, vanaf het moment dat u 's avonds naar bed ging totdat u 's morgens weer opstond?

Score vraag 1 t/m 6: nooit (0); minder dan 1 van de 5 keer (1); minder dan de helft van de keren (2); de helft van de keren (3); meer dan de helft van de keren (4); bijna altijd (5).

Score vraag 7: nooit (0); eenmaal (1); tweemaal (2); driemaal (3); viermaal (4); vijfmaal of meer (5).

Kwaliteit van leven vraag: wat vindt u ervan als de manier waarop u plast nooit meer zal veranderen?

Score: uitstekend (0); tevreden (1); overwegend tevreden (2); gemengd deels tevreden deels ontevreden (3); overwegend ontevreden (4); ongelukkig (5); zeer slecht (6)

Bron: NHH-Standaard Mictieklachten bij mannen, 2013, 20 [14]

Bijlage 3. Chemische samenstelling van Sabalselect®

Fatty acids	Content (%)	Fatty alcohols and sterols	Content (%)
Total fatty acids	93.5	Fatty alcohols	0.20
		Hexacosanol	0.017
Saturated	59.8	Octacosanol	0.146
Caproic acid	1.5	Tetracosanol	0.004
Caprylic acid	2.3	Triacosanol	0.003
Capric acid	2.5		
Lauric acid	30.2	Sterols	0.32
Myristic acid	12.0	Campesterol	0.07
Palmitic acid	9.5	Stigmasterol	0.03
Stearic acid	1.8	β -Sitosterol	0.22
Unsaturated	33.7		
Oleic acid	28.5		
Linoleic acid	4.6		
Linolenic acid	0.6		

Bron: brochure van Sabalselect®, Indena SpA, <http://www.indena.it/pdf/sabalselect.pdf> [2]