



Granatapfel (Punica granatum)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	3
2.1 Beschreibung	3
2.3 Zusammensetzung	3
2.4 Anwendung	3
2.5 Geschichte	3
2.6 Indikationen	4
2.7 Wirkmechanismen	4
2.8 Verbreitung	4
2.9 Zulassung	5
2.10 Kosten	5
3 Wirksamkeit	5
3.1 Prävention und Therapie von Krebserkrankungen	5
3.1.1 Übersichtsarbeiten	5
3.1.2 Klinische Studien	6
3.2 Antiinflammatorische und antiinfektive Wirkungen	7
3.2.2 Klinische Studien	7
4 Sicherheit	7
4.1 Nebenwirkungen	7
4.2 Kontraindikationen	7
4.3 Interaktionen	8
5 Literatur	8
6 Controlled clinical trials of Pomegranate for cancer	10
10 Anschriften der Experten	12
11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	12
12 Mitwirkung	12

Granatapfel (*Punica granatum*)

Die Kapitel zu komplementären und alternativen Therapieverfahren wurden auf der Grundlage von Übersetzungen der evidenzbasierten Zusammenfassungen (CAM Summaries) des europäischen Projektes [CAM Cancer](#) erstellt. Diese sind strukturierte Übersichtsarbeiten, in denen Daten zu Grundlagen und Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren in Form von kurzen Monographien aufbereitet wurden.

Stand: September 2017

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Karen Pilkington (Englische Originalversion: CAM-Cancer Consortium. Pomegranate (*Punica granatum*) [online document]. <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Herbal-products/Pomegranate-Punica-granatum> - January 16, 2013).

Übersetzung und Ergänzungen durch KOKON - Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie.

1 Zusammenfassung

Granatapfel (*Punica granatum*) ist eine essbare Frucht, die im Nahen Osten beheimatet und deren Saft weithin im Handel erhältlich ist. Verschiedene Teile der Frucht wie etwa der Saft werden traditionell zur Behandlung unterschiedlicher Leiden eingesetzt.

Der Saft und andere Extrakte haben in präklinischen Studien ein weites Spektrum an biologischen Effekten gezeigt, wie etwa eine antiinflammatorische, antiinfektive und antioxidative Wirkung.

Auf der Grundlage dieser Forschungen soll Granatapfel eine nützliche Wirkung gegen Tumore besitzen, insbesondere bei der Prävention und Behandlung von Prostatakrebs.

Bislang wurden wenige Studien zu malignen Tumorerkrankungen durchgeführt. In einer unkontrollierten Studie wurden zwar vielversprechende positive Auswirkungen hinsichtlich der PSA-Verdopplungszeit (PSA = prostataspezifisches Antigen) bei Patienten mit einem Prostatakarzinom gezeigt, in randomisierten, kontrollierten Folgestudien konnte jedoch kein Unterschied zwischen Granatapfel und Placebo gezeigt werden. In einer kleinen randomisierten kontrollierten Studie wurden keine Auswirkungen der Anwendung von Granatapfel auf das Risiko für ein Mammarkarzinom festgestellt.

Der Konsum von Granatapfelsaft ist seit vielen Jahren weit verbreitet. Granatapfelsaft wurde in Studien eingesetzt, die bis zu 3 Jahre dauerten, und sein Konsum scheint sicher zu sein. Es wurde von einer geringen Anzahl von Fällen allergischer Reaktionen und einer möglichen Wechselwirkung mit Warfarin berichtet, eine Kausalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Zu den Extrakten stehen beschränkte Sicherheitsdaten zur Verfügung. Bei der Anwendung des Extrakts aus der ganzen Frucht in sehr hohen Dosen wurde von Genotoxizität berichtet.

Die Nachweise aus klinischen Studien sind unzureichend, um Schlussfolgerungen über eine mögliche antitumorale Wirksamkeit zu ziehen, es scheint jedoch keine ernsten Bedenken hin-

sichtlich der Sicherheit von Granatapfelsaftextrakten in der üblichen therapeutischen Dosis zu geben.

2 Grundlagen

2.1 Beschreibung

Granatapfel (*Punica granatum* Lythraceaeis) ist die essbare Frucht des Granatapfelbaumes. Dieser kleine Baum ist heimisch in Teilen von Südostasien und wird in China, Indien, im Mittelmeerraum und in Teilen der USA angebaut [1, 2]. Die äußere, ledrige Fruchtschale (Perikarp) umschließt zahlreiche Samen, die jeweils von einem durchsichtigen Mantel umgeben sind, der den Saft enthält. Dünne Membranen mit bitterem Geschmack bilden ein Netzwerk durch die gesamte Frucht. Verschiedene Teile der Frucht können verwendet bzw. konsumiert werden; üblicherweise die Samen und der Saft [3]. Geläufige Namen sind unter anderem Grenadine oder Shi Liu Pi [3].

2.3 Zusammensetzung

Der Saft enthält Polyphenole, hauptsächlich Anthocyanidine und Tannine (unter anderem Ellagsäure, Punicalagin und Punicalin), sowie Mineralien [1, 4, 5, 39]. Er enthält außerdem Ascorbinsäure (Vitamin C), Zitronensäure, Oxalsäure und Weinsäure [1]. Die Samen enthalten Polyphenole und verschiedene Fettsäuren sowie nicht-steroidale, östrogenähnliche Substanzen [6]. Die Fettsäurekomponente macht 95% des Kernöls aus [1]. In der Fruchtschale sind Tannine zu finden [3]. Die Schale enthält außerdem erhebliche Mengen Phenolverbindungen wie etwa Flavonoide [1].

2.4 Anwendung

Generell besteht kein Konsens hinsichtlich der Dosierung [3]. In Studien zum Prostatakarzinom wurden Dosierungen entsprechend einer Saftmenge von 240 ml (insgesamt 570 mg des Polyphenols Gallussäure) bis 720 ml (24 Unzen; etwa 3.000 mg Polyphenolextrakt) täglich angewendet [7, 8]. Die höhere Dosierung wurde in Form von Kapseln verabreicht, wobei eine Kapsel 1 g Polyphenolextrakt, vergleichbar mit etwa 240 ml Saft enthielt [8]. Diese Dosierung war allerdings mit häufigeren Nebenwirkungen assoziiert, insbesondere Diarrhö (siehe Abschnitt „Sicherheit“). Auch andere Teile der Pflanze wurden eingesetzt. So wurden zum Beispiel zwei tägliche Dosen à 30 mg Kernöl (mit 127 g steroidalen Phytoöstrogenen pro Dosis) zur Behandlung von Frauen mit klimakterischen Symptomen verwendet [9].

2.5 Geschichte

Der Granatapfel wird in altertümlichen Texten beschrieben, unter anderem in der griechischen Mythologie, gilt in vielen Weltreligionen als heilig und ist in verschiedenen Heilkundewappen abgebildet [10]. Von seinem Ursprung, der wahrscheinlich in Iran und Afghanistan liegt, breiteten sich der Anbau und die Anwendung des Granatapfels über Asien, die Mittelmeerländer und Teile Amerikas aus [1, 10]. In vielen Kulturen gehört der Granatapfel zur Volksmedizin und in verschiedenen Medizinsystemen, unter anderem der ayurvedischen und der Unanimedizin, wird er für eine Vielzahl von Gesundheitsproblemen eingesetzt. [2]. Teile der Pflanze, wie die Rinde, die Blütenblätter und die Fruchtschale, werden im Nahen Osten, in Asien und Südamerika noch immer zur Behandlung verschiedener Beschwerden eingesetzt, angefangen bei Durchfall und Ruhr bis zu Zahnfleischerkrankungen [11, 12]. Granatapfel wird auf dem indischen Subkontinent zur Behandlung von Helminthen, Nasenbluten, Geschwüren und Halsschmerzen verwendet [12]. Im Westen nahm das Interesse am medizinischen Potenzial des Granatapfels in den

1990er Jahren allmählich seinen Anfang, stimuliert durch Forschungen in Israel, in deren Zusammenhang mit einem Nutzen für die kardiovaskuläre Gesundheit berichtet wurde [11].

2.6 Indikationen

Die antioxidativen, antikarzinogenen und antiinflammatorischen Eigenschaften des Granatapfels sind in den Fokus der Forschung gerückt [1, 12]. Granatapfel wird das Potenzial für die Behandlung und Prävention von Tumorerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Mund- und -Zahnkrankheiten, erektiler Dysfunktion, bakteriellen Infektionen und Antibiotikaresistenz nachgesagt [2]. Er findet orale Anwendung bei einer Vielzahl von Erkrankungen, darunter Atherosklerose, kongestives Herzversagen (CHF), Hyperlipidämie, Hypertonie, myokardiale Ischämie, Azidose, Hämorrhagie, HIV-Infektion und Helminthen [3]. Die östrogene Aktivität ist zwar schwach, führte jedoch zu einem Interesse bezüglich eines potenziellen Nutzens bei klimakterischen Symptomen [1, 9]. Das Hauptinteresse auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen liegt, aufgrund früher Berichte einer In-vitro-Aktivität, in der Prävention von Prostatakarzinomen. Granatapfel wird, wiederum aufgrund seiner Aktivität in vitro, außerdem für andere Krebsarten empfohlen, darunter Mammakarzinome, kolorektale Karzinome und Lebertumore [12].

2.7 Wirkmechanismen

Die Hauptwirkmechanismen der Bestandteile von Granatapfelextrakten bestehen in der antiinflammatorischen, antioxidativen und antitumoralen Aktivität [1]. Die für die Tumörprävention relevanten Aktivitäten umfassen die Beeinflussung von Prozessen wie die Kanzerogenese, den Zellzyklus, die Differenzierung und Enzymaktivität einschließlich einer Hemmung der Carboanhydrase und Aromatase [1]. Zu der für die Behandlung von Tumoren relevanten Aktivität gehört die Wirkung auf die Angiogenese, Apoptose, Tumorzelleninvasion und Proliferation [1]. Granatapfelextrakte zeigen eine signifikante Antitumoraktivität gegen humane Prostatakarzinomzellen: kaltgepresstes Öl und Polyphenolextrakte von Saft und Perikarp (Schale) führen zu einer Suppression der Proliferation, Perikarp-Polyphenole und Kernöl zu einer Wachstumshemmung von Xenotransplantaten und verschiedene Extrakte zur Suppression der Invasion [13]. In einer nachfolgenden Tierstudie wurde eine ähnliche Tumor-Wachstumshemmung nachgewiesen [14]. Es wurde außerdem ein signifikanter Rückgang des Serum-PSA-Spiegels nachgewiesen. Bei Mammakarzinomzellen führten Verbindungen auf Ellagitannin-Basis zur Inhibition der Aromatase-Aktivität sowie der Zellproliferation [15]. Ellagitannine führten außerdem zu einer Reduktion der inflammatorischen Signalgebung der Zellen bei Kolonkarzinomen [1] und Quercetin führt durch seine Wirkung über den Zellzyklus und die Induktion der Apoptose nachweislich zur Wachstumshemmung von Bronchialkarzinomzellen [1]. Der Saft besitzt dem Anschein nach eine höhere Bioaktivität als die einzelnen gereinigten Wirkstoffe [16].

In präklinischen Studien wurde eine Reihe von Auswirkungen auf verschiedene Tumorzelllinien gezeigt, unter anderem auf Mamma-, Kolon- und Prostatakarzinomzellen [1]. Der Saft, die Schale und das Öl des Granatapfels stören nachweislich die Tumorzellproliferation, den Zellzyklus, die Zellinvasion und die Tumoriangiogenese [1]. In jüngsten Studien wurden zudem antiöstrogene Wirkungen [24] sowie mögliche Wirkungen in Hinblick auf die Sensibilisierung von Zellen auf das Tumormedikament Tamoxifen beschrieben [25]. Diese beiden Eigenschaften sind potenziell nützlich bei der Behandlung von Mammakarzinomen.

2.8 Verbreitung

Granatapfelsaft wird weithin als Getränk verzehrt. Eine Umfrage unter Patienten in einem Tumorzentrum in England ergab, dass bei 1,7% (7 von 422 Patienten) Granatapfel zur Anwendung kam [17]. Bei einer aktuelleren Umfrage, ebenso in Großbritannien, wurde eine Anwendung von 13,6% der Frauen mit einem Mammakarzinom festgestellt [18].

2.9 Zulassung

Granatäpfel und Granatapfelsaft sind in den meisten Ländern einfach erhältlich. Granatapfel-Kernöl und Kapseln oder Tabletten mit Granatapfelextrakt können in Reformhäusern und einigen Apotheken als Nahrungsergänzungsmittel bezogen werden. In Großbritannien dürfen Präparate, in denen Granatapfelrinde enthalten ist, nur über registrierte Apotheken und von einem Apotheker bzw. unter dessen Aufsicht verkauft werden [19]. Nachdem ein Hersteller Wirksamkeitsansprüche für Granatapfelpräparate aufgestellt hatte, obwohl keine ausreichenden Forschungsdaten verfügbar waren, wurde von der FDA eine Verwarnung ausgestellt [20].

2.10 Kosten

Die Kosten für Granatapfelprodukte variieren erheblich. Granatapfelsaft kann für 2 bis 16 Euro pro Liter gekauft werden, je nach Qualität und Herkunft. Die Kosten für Granatapfel-Kernöl variieren zwischen 5 und 15 Euro pro 10 ml. Tabletten oder Kapseln mit Granatapfelextrakt kosten 4 bis 20 Euro oder mehr à 30 Stück.

3 Wirksamkeit

3.1 Prävention und Therapie von Krebserkrankungen

3.1.1 Übersichtsarbeiten

Ein Review beinhaltete „eine systematische Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Granatapfelpräparaten in der Behandlung von Karzinomen sowie eine weitere Übersichtsarbeit zur Sicherheit“ [30]. Es wurden vier klinische Studien zur Wirksamkeit von drei Granatapfelpräparaten identifiziert: zwei kontrollierte Studien [31, 32], eine Dosisfindungsstudie [33] und eine nicht kontrollierte, unverblindete Studie [22] (weitere Einzelheiten sind Tabelle 1 zu entnehmen). Die Studien wurden anhand einer Reihe von Kriterien aus früheren Reviews bewertet und infolgedessen als qualitativ minderwertig beurteilt.

Wie viele Studien der Review zur Beurteilung der Sicherheit umfasst, ist nicht ganz klar, jedoch wurden Tierstudien, klinischen Studien und Fallberichte herangezogen, die in narrativer Weise beschrieben wurden. Es wurde geschlussfolgert, dass Hinweise für eine antitumorale Wirkung bei Prostatakarzinomen vorliegen und dass die Anwendung von Granatapfel in hohen Dosen sicher ist. Scheinbar gibt es Widersprüche hinsichtlich der Wirkung auf die Leberenzyme: Im Abstract wird eine Induktion beschrieben, in der Diskussion jedoch eine Inhibition. Die Autoren berichteten darüber hinaus, dass der Anteil an koaktiven Bestandteilen bei handelsüblichen Granatapfelprodukten erheblich variiert. Aufgrund der Einschränkungen bei der Suche (ausschließlich PubMed, begrenzte Suchbegriffe) wird davon ausgegangen, dass relevante Studien möglicherweise nicht auffindig gemacht wurden, daher kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, dass dieser Review vollständig ist.

Ein detaillierter Review der Phytochemie und der pharmakologischen Wirkung aller Granatapfelbestandteile wurde 2007 veröffentlicht [1]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass „die Wirkung der Bestandteile von *Punica granatum* eine große Bandbreite klinischer Anwendungen für die Behandlung und Prävention von Krebs vermuten lässt...“. Dieses Fazit basierte jedoch auf den Ergebnissen von präklinischen Studien und nur eine klinische Studie wurde erwähnt. In einem anschließenden Review wurden die Forschungen hinsichtlich der Wirkung von Granatapfel bei der Prävention verschiedener Krebsarten, darunter Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom und Hauttumore zusammengefasst [21]. Es wurden zwar Forschungen beschrieben, die zum Nachweis einer Wachstumshemmung von Tumorzellen in

Kulturen und in präklinischen Tierstudien führten, aber es wurde wiederum nur eine klinische Studie genannt.

Der aktuellste narrative Review hatte die Zielsetzung, eine „umfassende Analyse der bekannten Einsatzgebiete und Mechanismen“ sowie eine Beurteilung des Potenzials der Granatapfel-polyphenole als antitumorale Wirkstoffe zu bieten [35]. Als stärkste Evidenz wurde diejenige in Zusammenhang mit Prostatakarzinomen erachtet, hier gab es einige Hinweise für positive Auswirkungen in Hinblick auf die PSA-Verdopplungszeit. Allerdings wurde auch das Risiko für Genotoxizität auf der Grundlage von Ergebnissen aus zwei Studien hervorgehoben – einer Studie zu hochdosiertem Extrakt aus der ganzen Frucht bei Mäusen und einer Studie zu den Auswirkungen des Extrakts aus den Fruchtschalen auf Mammakarzinomzellen (wobei letztere als positive Auswirkungen gelten). Die Autoren empfehlen eine sorgfältige Beurteilung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses, bevor irgendwelche Empfehlungen zum Potenzial hinsichtlich der Behandlung von malignen Tumorerkrankungen abgegeben werden können.

3.1.2 Klinische Studien

Seit der Publikation der oben genannten Reviews wurden drei weitere randomisierte klinische Studien veröffentlicht. Diese Studien sind nicht in den oben genannten Reviews einbezogen.

Prostatakarzinom

In der aktuellsten randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich von Granatapfelsaft mit Placebo in Hinblick auf den PSA-Wert wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede verzeichnet [36]. Das primäre Ziel dieser Studie war der Vergleich von Placebo, Granatapfelextrakt und Granatapfelsaft; aufgrund der langsamen Rekrutierung wurde die Studie jedoch ein Jahr nach ihrem Beginn in eine zweiarmige Studie (Granatapfelextrakt versus Placebo) umgewandelt. Die Power der Studie wurde Berichten zufolge durch diese Veränderung nicht beeinflusst, da die Stichprobengröße von 183 für den Vergleich von zwei Gruppen ausreichend war. Die meisten Teilnehmer waren weißer Hautfarbe, hatten eine Operation oder Strahlentherapie als Primärbehandlung erhalten und wurden zu Beginn als \leq T2c eingestuft. Die Gruppen waren zum Ausgangszeitpunkt vergleichbar, und obwohl nur 128 Teilnehmer die 12-monatige Behandlungsphase abschlossen, waren die Häufigkeit und die Gründe für eine vorzeitige Beendigung in beiden Gruppen ähnlich. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit dem Granatapfelprodukt in Zusammenhang stehend erachtet, die Ausnahme waren 3 Fälle gastrointestinaler Ereignisse, wie Übelkeit, Verstopfung und verminderter Appetit (definitiver Zusammenhang) sowie Zahnverfärbung und aufgetriebenes Abdomen (möglicher Zusammenhang). Eine vorab geplante Subgruppenanalyse bei Männern mit dem MnSOD-AA-Genotyp ließ vermuten, dass diese Gruppe möglicherweise sensibler gegenüber den Wirkungen von Antioxidanzien ist.

In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie wurden die Auswirkungen auf spezifische Biomarker untersucht [37]. Die Interpretation der Ergebnisse war aufgrund der Beeinflussung durch das jeweilige Operationsverfahren erschwert.

Mammakarzinom

Es wurden keine Studien in Patienten mit Mammakarzinomen auffindig gemacht, jedoch liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, in der die Auswirkungen des Verzehrs von Granatapfelsaft auf das Risiko für ein Mammakarzinom beurteilt wurden [38]. 64 postmenopausale Frauen wurden entweder der Gruppe mit handelsüblichem Granatapfelsaft oder Apfelsaft, jeweils für drei Wochen, zugewiesen. Im Rahmen der Studie wurden die Serumspiegel von Östradiol, Estron, Testosteron, Androstendion und SHBG (sex hormone binding globulin) bestimmt, hierbei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Die Studie war klein angelegt und es ist nicht klar, ob die Größe ausreichend war, um Unterschiede aufzudecken. Eine weitere, vergleichende Auswertung von über-

gewichtigen und normalgewichtigen Frauen, die Granatapfelsaft verzehrten, erbrachte Hinweise auf eine statistisch signifikante Verringerung von Estron und Testosteron bei den normalgewichtigen Frauen. Der Estronspiegel war zum Ausgangszeitpunkt in dieser Gruppe jedoch höher als in der Kontrollgruppe, somit ist die Relevanz dieses Befunds unklar.

3.2 Antiinflammatorische und antiinfektive Wirkungen

3.2.2 Klinische Studien

In einem Review lag der Schwerpunkt auf den Auswirkungen von Granatapfelsaft in Hinblick auf die Plasmakonzentration des Entzündungsmarkers CRP (C-reaktives Protein) [34]. Hierbei wurden die Datenbanken SCOPUS und Medline sowie zwei iranische bibliografische Datenbanken nach prospektiven Studien durchsucht. Bei der Methodik des Reviews wurde scheinbar sehr genau vorgegangen: Die Extraktion der Daten wurde von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt, die zudem das Bias-Risiko der einzelnen Studien beurteilten. Es wurden fünf randomisierte klinische Studien mit insgesamt 432 Teilnehmern aufgenommen und eine Metaanalyse durchgeführt. Hierbei wurden keine Hinweise für relevante Auswirkungen auf die CRP-Plasmakonzentration festgestellt.

4 Sicherheit

4.1 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen gelten die Granatapfel Frucht und ihre Bestandteile aufgrund der mehrere tausend Jahre langen Verwendung als Nahrungsmittel als sicher für den menschlichen Verzehr. Bei oraler Einnahme ist Granatapfel generell gut verträglich, der Saft wird weithin getrunken und in den klinischen Studien wurde von keinen ernstlichen Nebenwirkungen berichtet, auch wenn Studien bei Tumorpatienten nur in begrenzter Zahl und Größe vorliegen [3]. In einer Studie wurden vergleichbare Raten an leicht- bis mittelgradigen unerwünschten Ereignissen unter der Anwendung von Granatapfelextrakt und Placebo festgestellt, von diesen wurden lediglich 3 Fälle von gastrointestinalen Beschwerden definitiv dem Extrakt zugeschrieben. Das unerwünschte Ereignis Zahnverfärbung wurde lediglich als möglicherweise mit dem Extrakt in Zusammenhang stehend erachtet [36]. In einer Studie wurde von den Patienten, die eine höhere Dosis (3g) einnahmen, häufiger von Diarrhö berichtet als von den Patienten, die eine niedrigere Dosis (1g) einnahmen [8]. Die Frucht oder die Samen können Allergien auslösen, insbesondere bei Menschen mit Allergien gegen andere Pflanzen [3]. Von allergischen Reaktionen wurde bei oraler und topischer Anwendung berichtet, in seltenen Fällen von Anaphylaxie [3]. Die getrocknete Schale kann ein potenzielles Toxin enthalten [3]. Es liegen vereinzelte Berichte von Genotoxizität vor, beispielsweise bei Mäusen, denen hohe Dosen wässrig-alkoholischen Extrakts aus der ganzen Frucht verabreicht wurden [35].

4.2 Kontraindikationen

Aufgrund des Potenzials einer Anaphylaxie wird geraten, dass Granatapfel von Personen mit einer Allergie gegen Granatapfel gemieden wird. Es liegen keine kontrollierten Studien zur Sicherheit von Granatapfelsaft während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Zudem gibt es nur unzureichend verlässliche Informationen über die Sicherheit von Granatapfelextrakt in der Schwangerschaft und Stillzeit, und in einer Tierstudie wurde von einer potenziellen Genotoxizität des Extrakts aus der ganzen Frucht berichtet [26].

4.3 Interaktionen

Aufgrund der möglichen blutdrucksenkenden Wirkung von Granatapfel könnte es ein Potenzial für Wechselwirkungen mit Kräutern, Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln zur Senkung des Blutdrucks geben [3]. Es wurde auch davon berichtet, dass Granatapfelsaft eine ähnliche Wirkung hat wie ACE-Hemmer, weshalb bei Personen, die mit dieser Arzneimittelklasse behandelt werden, zu Vorsicht geraten wird [3]. Studien beim Menschen haben gezeigt, dass Granatapfelsaft keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit oder Pharmakokinetik der repräsentativen Substrate CYP2C9 und CYP3A4 hat [40, 41]. Es wurde von mehreren Einzelfällen einer potenziellen Wechselwirkung mit Warfarin berichtet [27, 28]. Allerdings waren in jedem dieser Berichte noch andere Variablen angegeben, die zu den Abweichungen der INR-Ergebnisse beigetragen haben können. Außerdem wurde von einem Fall berichtet, bei dem ein Patient mit Rosuvastatin (einem Statin) und Ezetimib behandelt wurde und eine Rhabdomyolyse entwickelte, nachdem er begonnen hatte Granatapfelsaft zu trinken [29]. Eine Kausalität konnte in diesem Fall nicht festgestellt werden, da bei dem Patienten vorbestehende Risikofaktoren vorlagen. Zudem könnte die Rhabdomyolyse auch durch eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Rosuvastatin und Ezetimib hervorgerufen worden sein.

5 Literatur

1. Lansky EP, Newman RA: Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 109:177-206, 2007. PMID:17157465
2. Jurenka JS: Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Altern Med Rev* 13:128-144, 2008. PMID:18590349
3. Natural Medicines Comprehensive Database: professional version. Pomegranate monograph. Stockton (CA): Therapeutic Research Faculty. Available at: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com> . Accessed: Sept 2012.
4. Schubert SY, Lansky EP, Neeman I: Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol* 66:11-17, 1999. PMID:10432202
5. Wang RF, Xie WD, Zhang Z, et al: Bioactive compounds from the seeds of *Punica granatum* (pomegranate). *J Nat Prod* 67:2096-2098, 2004. PMID:15620261
6. Moneam NM, el Sharaky AS, Badreldin MM: Oestrogen content of pomegranate seeds. *J Chromatogr* 438:438-442, 1988. PMID:3384891
7. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N et al.: Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12:4018-4026, 2006. PMID:16818701
8. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, Gillespie BK et al.: A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16: 50-55, 2013. DOI:10.1038/pcan.2012.20
9. Auerbach L, Rakus J, Bauer C et al.: Pomegranate seed oil in women with menopausal symptoms: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Menopause* 19:426-432, 2012. DOI:10.1097/gme.0b013e3182345b2f
10. Langley P: Why a pomegranate? *BMJ* 321(7269):1153-1154, 2000. PMID:11061746
11. Longtin R. The pomegranate: nature's power fruit? *J Natl Cancer Inst* 95:346-348, 2003. PMID:12618495

12. Ismail T, Sestili P, Akhtar S: Pomegranate peel and fruit extracts: A review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *J Ethnopharmacol* 143:397-405, 2012. DOI:10.1016/j.jep.2012.07.004
13. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J et al.: Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 7:274-283, 2004. PMID:15383219
14. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S et al.: Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(41):14813-14818, 2005. PMID:16192356
15. Adams LS, Zhang Y, Seeram NP et al.: Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro. *Cancer Prev Res (Phila)* 3:108-113, 2010. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0225
16. Seeram NP, Adams LS, Henning SM et al.: In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 16:360-367, 2005. PMID:15936648
17. Zavery B, Appleton L, Sandiford K et al.: Complementary and alternative medicine use amongst oncology patients attending a large cancer centre in England. *Progress in Palliative Care* 18: 89-93, 2010. DOI:10.1179/096992610X12624290276548
18. McLay JS, Stewart D, George J et al.: Complementary and alternative medicines use by Scottish women with breast cancer. What, why and the potential for drug interactions? *Eur J Clin Pharmacol* 68:811-819, 2012. DOI:10.1007/s00228-011-1181-6
19. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Prohibited or restricted herbal ingredients (2011). Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Herbalmedicinesregulation/Prohibitedorrestrictedherbalingredients/index.htm> . Accessed 4th October 2012.
20. US Food and Drug Administration (FDA). Pom Wonderful: Warning Letter. Available at: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm202785.htm> . Accessed 4th October 2012.
21. Adhami VM, Khan N, Mukhtar H: Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence. *Nutr Cancer* 61:811-815, 2009. DOI:10.1080/01635580903285064
22. Pantuck AJ, Zomorodian N, Belldegrin AS: Phase-II Study of pomegranate juice for men with prostate cancer and increasing PSA. *Curr Urol Rep* 7:7. 2006. PMID:16480662
23. Carducci MA, Paller CJ, Wozniak P et al.: A phase II study of pomegranate extract for men with rising prostate-specific antigen following primary therapy. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; 11).
24. Sturgeon SR, Ronnenberg AG: Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention. *Nutr Rev* 68:122-128, 2010. DOI:10.1111/j.1753-4887.2009.00268.x
25. Banerjee S, Kambhampati S, Haque I, Banerjee SK: Pomegranate sensitizes Tamoxifen action in ER- α positive breast cancer cells. *J Cell Commun Signal* 5:317-324, 2011. DOI:10.1111/j.1753-4887.2009.00268.x
26. Sánchez-Lamar A, Fonseca G, Fuentes JL et al.: Assessment of the genotoxic risk of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *J Ethnopharmacol* 115:416-422, 2008. PMID:18036756
27. Jarvis S, Li C, Bogle RG: Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J* 27:74-75, 2010. DOI:10.1136/emj.2007.055855
28. Komperda KE: Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. *Pharmacotherapy*. 2009 29(8):1002-1006, 2009. DOI:10.1136/emj.2007.055855

29. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD: Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol* 98:705-706, 2006. [PMID:16923466](#)
30. Vlachojannis C, Zimmermann BF, Chrubasik-Hausmann S: Efficacy and safety of pomegranate medicinal products for cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015:258598, 2015. [DOI:10.1155/2015/258598](#)
31. Freedland SJ, Carducci M, Kroeger N et al.: A double-blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer before radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)* 6:1120-1127, 2013. [DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0423](#)
32. Stenner-Liewen F, Liewen H, Cathomas R et al.: Daily pomegranate intake has no impact on PSA levels in patients with advanced prostate cancer - results of a phase IIb randomized controlled trial. *J Cancer* 4:597-605, 2013. [DOI:10.7150/jca.7123](#)
33. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ et al.: A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16:50-55, 2013. [DOI:10.1038/pcan.2012.20](#)
34. Sahebkar A, Gurban C, Serban A et al.: Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 23:1095-1102, 2016. [DOI:10.1016/j.phymed.2015.12.008](#)
35. Turrini E, Ferruzzi L, Fimognari C. Potential Effects of Pomegranate Polyphenols in Cancer Prevention and Therapy. *Oxid Med Cell Longev* 2015:938475, 2015. [DOI:10.1155/2015/938475](#)
36. Pantuck AJ, Pettaway CA, Dreicer R et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of pomegranate extract on rising PSA levels in men following primary therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 18:242-248, 2015. [DOI:10.1038/pcan.2015.32](#)
37. Nuñez-Sánchez MA, Dávalos A, González-Sarrías A et al.: MicroRNAs expression in normal and malignant colon tissues as biomarkers of colorectal cancer and in response to pomegranate extracts consumption: Critical issues to discern between modulatory effects and potential artefacts. *Mol Nutr Food Res* 59:1973-1986, 2015. [DOI:10.1002/mnfr.201500357](#)
38. Kapoor R, Ronnenberg A, Puleo E et al.: Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk. *Nutrition and cancer*. 67:1113-1119, 2015. [DOI:10.1080/01635581.2015.107375](#)
39. Zarfeshany A, Asgary S and Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res* 3: 100, 2014. [DOI:10.4103/2277-9175.129371](#)
40. Park SJ, Yeo CW, Shim EJ et al.: Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 41:339-344, 2016. [DOI:10.1007/s13318-015-0263-8](#)
41. Abdlekawy KS, Donia AM, Elbarbry F. Effects of Grapefruit and Pomegranate Juices on the Pharmacokinetic Properties of Dapoxetine and Midazolam in Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 42:397-405, 2017. [DOI:10.1007/s13318-016-0352-3](#)

6 Controlled clinical trials of Pomegranate for cancer

Source: Karen Pilkington, CAM-Cancer. Pomegranate (*Punica granatum*) [online document]. <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/xxx>, date 2017.

Table 1: Controlled clinical trials of Pomegranate for cancer

First author, year, (ref)	Study design	Participants	Interventions (experimental treatments, control)	Main outcome measures	Main results	Comments
Pantuck 2006 ²² (included in SR by Vlachojannis et al ³⁰)	Phase II clinical trial (open-label, single-arm)	46 men with rising PSA after surgery or radiotherapy (mean initial PSA 1.05 ng/ml; Gleason score of 7 or less)	6 to 8 ounces (180-240 mL) of pomegranate juice daily until disease progression	PSA doubling time (PSADT) Also serum-induced proliferation and apoptosis of prostate cancer cells, serum lipid peroxidation, and nitric oxide levels and safety	Mean PSA doubling time significantly increased with treatment from 15 months at baseline to 54 months post-treatment (P < 0.001). No serious adverse events reported; treatment well tolerated	Clinical effects were supported by in-vitro measures but lack of a control group limits the conclusions that can be drawn See Vlachojannis SR ³⁰ for further comments
Freedland 2013 ³¹ (included in SR ³⁰)	RCT	70 men with prostate cancer	Pomegranate extract (POMx; Pom Wonderful) two tablets, POMx or placebo, daily up to four weeks before radical prostatectomy	Intraprostatic urolithin A, a pomegranate metabolite, benign and malignant 8-OHdG, and cancer pS6 kinase, NF-kappaB, and Ki67	POMx was associated with 16% lower benign tissue 8-OHdG, an oxidative stress biomarker, (P = 0.095); difference was not statistically significant	Effects on biomarkers only See Vlachojannis SR ³⁰ for further comments
Stenner-Liewen 2013 ³² (included in SR ³⁰)	RCT	102 patients with advanced prostate cancer	500 ml of pomegranate juice or 500 ml of placebo beverage every day for a 4 week period; all patients received 250 ml of the pomegranate juice daily for another 4 weeks	PSA serum levels after one month of treatment	No differences between groups in PSA kinetics or pain scores. No grade 3 or higher toxicities reported within the study.	Randomised centrally with allocation concealed and the pomegranate juice and a placebo preparation were similar in taste and colour. Other ingredients may have also had an effect. See Vlachojannis SR ³⁰ for further comments
Paller 2013 ³³ (included in SR ³⁰)	Multi-centre RCT	104 men with recurrent prostate cancer, a rising PSA and without metastases (median age of 74.5 years with a median Gleason score of 7)	1 or 3 g of pomegranate extract for up to 18 months (using capsules each containing 1g of polyphenol extract)	6-month on-study increase in PSADT from baseline in each arm	Median PSADT in the ITT population lengthened from 11.9 months at baseline to 18.5 months after treatment (P < 0.001); no significant difference between dose groups (P = 0.554); adverse effects: diarrhoea in 1.9% and 13.5% of the 1- and 3-g dose groups, respectively	Effects of different doses rather than the effects of pomegranate per se. 42% of patients discontinued treatment mainly because of a rising PSA. See Vlachojannis SR ³⁰ for further comments
Kapoor 2015 ³⁸	RCT	64 healthy postmenopausal women	8 ounces of either 100% commercial pomegranate juice (intervention) or apple juice (control) for 3 weeks.	Serum levels of estradiol, estrone, testosterone, androstenedione, and sex hormone binding globulin (SHBG).	Women in the intervention group did not experience any significant decline in serum sex hormones or SHBG compared to women in the control group	Cancer risk not cancer
Nunez-Sanchez 2015 ³⁷	RCT	45 colorectal cancer patients	900 mg PE daily before surgery (35 patients) or no PE intake (10 control patients)	Effect on microRNAs (miRs) which are proposed as colorectal cancer (CRC) biomarkers	PE affects specific colon tissue miRs but also affected by surgery complicating interpretation	Effects on biomarkers only

First author, year, (ref)	Study design	Participants	Interventions (experimental treatments, control)	Main outcome measures	Main results	Comments
Pantuck 2015 ³⁶	RCT	183 men with rising PSA levels after primary therapy for prostate cancer	Pomegranate liquid extract versus placebo (extract N=102; placebo N=64; juice N=17)	Change in serum PSADT, safety and effect of a genotype	No statistically significant differences between groups in PSADT. Indication that men with MnSOD AA genotype may be more sensitive to antiproliferative effects. Majority of adverse effects mild or moderate.	Change from 3 arm to 2 arm trial due to poor recruitment. Power maintained. ITT analysis carried out. Groups matched at baseline and attrition similar. Pomegranate and matching liquid placebo provided by the study sponsor.

Legende:

8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

ITT: intention to treat (analysis)

MnSOD: manganese superoxide dismutase

PE: pomegranate extract

PSA: prostate-specific antigen

RNA: ribonucleic acid

SR: systematic review

10 Anschriften der Experten

CAM-Cancer Consortium

NAFKAM - The National Research Center
in Complementary and Alternative Medicine
UiT The Arctic University of Norway
NO 9037 Tromsø
nafkam@helsefak.uit.no

Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
Universitätsklinik der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
kokon@klinikum-nuernberg.de

11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

KOKON wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe.

CAM-Cancer erhält finanzielle Unterstützung von der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz für die deutschen Übersetzungen.

12 Mitwirkung

Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON koordinierte den Prozess der Fachübersetzung. Die englische Originalversion übersetzten Martha Bohus und Christa Heiß, Conference Consulting, Interpreting and Translations, Königsbrunn. Die Begutachtung und Bearbeitung der deutschen Version erfolgte durch KOKON und wurde durch CAM-CANCER freigegeben.

Die Übersetzung der englischen Aktualisierung (2017) wurde vom Übersetzungsbüro Nina-Maria Nahlenz durchgeführt und von CAM-Cancer freigegeben.