

## Faktenblatt: Medizinische Pilze

September 2020

### Methode/ Substanz

In der traditionellen Heilkunde werden in unterschiedlichen asiatischen Ländern jeweils nativ vorkommende Pilzarten eingesetzt. Hierzu gehören *Agaricus blazei* und *brasiliensis*, *Coriolus*, *Hericius erinaceus*, Maitake, *Schizophyllum*, Shiitake.

Wirkstoffe der aus diesen Pilzen gewonnenen Extrakte sind Betaglucane. Es gibt sowohl Präparate für die orale als auch für die intravenöse Applikation. Sie wirken immunmodulatorisch und zum Teil direkt antitumoral und zytotoxisch.

*Da bekannt wurde, dass eine Reihe von chinesischen Studien, die als randomisiert publiziert wurden, nicht randomisiert nach wissenschaftlichem Standard waren, werden für die Auswertung sämtliche Publikationen aus China und Reviews, die diese einschließen, nicht berücksichtigt. Gleichmaßen werden Publikationen nicht bewertet, die als Kontrollgruppe einen Null-Arm eingeschlossen haben.*

### Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

#### **Maitake**

21 Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom mit Niedrig- oder Intermediär 1-Risiko erhielten oral ein Maitake- Extrakt (3mg/ kg 2x 7d) über 12 Wochen. Der Extrakt verbesserte die Funktion der basalen Neutrophilen und der Monozyten. 4 Patienten entwickelten eine asymptomatische Eosinophilie. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Hämoglobinwert (Wesa, 2015).

#### **Reishi (*Ganoderma lucidum*)**

Ein Cochrane Review fasst die Ergebnisse aus 5 randomisierten Studien zusammen. In Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie wird eine höhere Ansprechrate

als in der Kontrolle berichtet. Die Lebensqualität war in 4 Studien im Kombinationsarm verbessert. Die Autoren weisen auf die schlechte Qualität der Studien und die fehlenden Antworten der angeschriebenen Autoren hin (Jin, 2016).

### **Schizophyllum**

In den 80er- und 90er- Jahren wurden in Japan mehrere Studien mit Sizoferan, einem Präparat aus Schizophyllum, durchgeführt. Patienten mit Magenkarzinom und Ovarialkarzinom erhielten jeweils eine Chemotherapie und entweder das Pilzextrakt oder nichts. In allen diesen Studien wurde eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit bzw. Erhöhung der Überlebensrate beschrieben (Fujimoto, 1989; Fujimoto, 1984; Furue, 1985; Inoue, 1993; Nakano, 1993).

Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom führte die Kombination mit Sizoferan ebenfalls zu einem signifikant besseren Ergebnis einer Radiatio als die alleinige Radiatio (Miyazaki, 1995).

### **Shiitake**

Aus Shiitake wird u. a. das Extrakt Lentinan gewonnen, welches intravenös wie intramuskulär gegeben wird.

Shiitake wurde in kontrollierten Studien beim Magenkarzinom und Prostatakarzinom untersucht. Hierbei erhielten Patienten in Japan die damalige Standardtherapie sowie zusätzlich in der Verumgruppe Lentinan. Die 1- Jahres- Überlebensrate bzw. die Überlebenszeit wurden signifikant verlängert (Nakano, 1993; Nakano, 1999; Taguchi, 1987; Tari, 1994).

### **Champignon**

Bei einer Studien an Prostatakarzinompatienten zeigten 11% ein Ansprechen des PSA- Wertes auf 8- 12g eines Champignon- Extraktes (Twardowski, 2015).

## **Coriolus vesicolor**

In einer randomisierten Studie erhielten 15 Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom mit schlechter Leberfunktion oder die nicht für eine Standardtherapie geeignet waren im Verhältnis 2:1 Coriolus vesicolor oder Plazebo. Die mediane Zeit bis zum Progress (primärer Studienendpunkt) und das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben waren in beiden Armen gleich. Soziale und emotionale Funktionsscores waren in der Interventionsgruppe höher. Diese Patienten hatten weniger Appetitverlust und Schmerzen (Chay, 2017).

In einer randomisierten Non-Inferiority-Studie erhielten 357 Patienten (med. Alter 65 J.) mit Kolorektalkarzinom (Kolon/Rektum 67,4%/32,6%) im Stadium IIB-IIIC adjuvant Uracil/Tegafur plus Leucovorin (UFT/LV; n=179) oder Uracil/Tegafur plus Proteinbindendes Polysaccharid-K (UFT/PSK; n=178). Der primäre Endpunkt war das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben. Dieses betrug 82,3% im UFT/LV-Arm und 72,1% im UFT/PSK-Arm. Damit war die Nicht-Unterlegenheit von UFT/PSK nicht nachgewiesen (-9,06%, 90% CI -17,06 bis -1,06%). Das 3-Jahres-Overall-Survival lag bei 95,4% für UFT/LV vs. 90,7% für UFT/PSK (Miyake, 2018).

In einer randomisierten Phase III Studie erhielten 111 Patienten nach Resektion eines Rektumkarzinoms im Stadium II entweder Uracil/Tegafur (UFT) und Polysaccharide-K (PSK) oder nur die Operation. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, der sekundäre Endpunkt das Gesamtüberleben. Die Studie wurde nach Rekrutierung von 20% der Teilnehmer aufgrund schlechter Rekrutierung trotz höherer Zentrenzahl (62) geschlossen. Das DFS lag nach 3 Jahren bei 76,0% und nach 5 Jahren bei 65,1% im UFT/PSK-Arm und bei 84,0% bzw. 77,2% im alleinigen OP-Arm ( $p=0,102$ ). Das Gesamtüberleben lag nach 3 und 5 Jahren bei 100% und 97,9% im UFT/PSK-Arm bzw. 100% und 93,4% im alleinigen OP-Arm ( $p=0,533$ ) (Okuno, 2018).

## **Wirksamkeit als supportive Therapie**

Keine kontrollierten klinischen Studien.

## Interaktionen

Agaricus hemmt Cytochrom- P- 450 3A4 (IC (50): 1324 µg/ ml) (Engdal, 2009).

Lentinan (aus Shiitake) hemmt CYP1A- Enzyme (Okamoto, 2004).

Champignons haben Antiaromataseaktivität. Wechselwirkungen mit Aromatasehemmern, die u. A. bei Brustkrebs eingesetzt werden, sind möglich, wurden aber bislang nicht beschrieben (Chen, 2006).

## Unerwünschte Wirkungen

Zu den Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö, Zytopenie.

Drei Einzelfallberichte beschreiben Patienten mit Karzinomen mit fulminanter, bei zwei Patienten tödlicher Hepatitis nach Einnahme von Agaricus blazei (Mukai, 2006).

Eine Einnahme von Shiitake- Pulver über einen längeren Zeitraum kann zu Dermatitis, Photosensibilität, Eosinophilie und Übelkeit, Diarrhö, Meteorismus, Kopfschmerzen, Fatigue, Wadenkrämpfen führen (Hanada, 1998; Levy, 1998; Spierings, 2007). Einzelfallberichte beschreiben eine Sensitivitätspneumonitis (Ampere, 2012; Kai, 2008; Suzuki, 2001).

Im Tierversuch der Colitis ulcerosa werden durch zusätzliche Gabe von Lentinan die hochgradigen Dysplasien verstärkt. Die Anämien nehmen durch mehr Blutungen zu (Mitamura, 2000).

Die Autoren des systematischen Reviews zu Reishi fanden nur wenige meist leichte Nebenwirkungen in den Studien, allerdings bei eingeschränkter Studienqualität (Jin, 2016).

## Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit.

## Fazit

Die Datenlage zu den verschiedenen Medizinischen Pilzen ist unzureichend.

## Literatur

1. Wesa KM. Maitake mushroom extract in myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2015;64(2):237-247.
2. Jin X. (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016.
3. Fujimoto S. [Clinical efficacies of schizophyllan (SPG) on advanced gastric cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. Sep 1989;90(9):1447-1450.
4. Fujimoto S, Furue H, Kimura T, Kondo T, Orita K, Taguchi T, Yoshida K, Ogawa N. Clinical evaluation of schizophyllan adjuvant immunochemotherapy for patients with resectable gastric cancer--a randomized controlled trial. *Jpn J Surg*. Jul 1984;14(4):286-292.
5. Furue H, Uchino H, Orita K, Kimura T, Goto Y, Kondo T, Sato S, Takino T, Taguchi T, Nakao I, et al. [Clinical evaluation of schizophyllan (SPG) in advanced gastric cancer (the second report)--a randomized controlled study]. *Gan To Kagaku Ryoho*. Jun 1985;12(6):1272-1277.
6. Inoue M. Improvement of long-term prognosis in patients with ovarian cancers by adjuvant sizofiran immunotherapy: a prospective randomized controlled study. *Biotherapy (Dordrecht)*. 1993;6(1):13-18.
7. Nakano T, Oka K, Sugita T, Tsunemoto H. Antitumor activity of Langerhans cells in radiation therapy for cervical cancer and its modulation with SPG administration. *In Vivo*. May-Jun 1993;7(3):257-263.
8. Miyazaki K. Activated (HLA-DR ) T-Lymphocyte Subsets in Cervical Carcinoma and Effects of Radiotherapy and Immunotherapy with Sizofiran on Cell-Mediated Immunity and Survival. *Gynecologic oncology*. 1995;56(3):412-420.
9. Nakano H, Namatame K, Nemoto H, Motohashi H, Nishiyama K, Kumada K. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement of quality of life. *Kanagawa Lentinan Research Group. Hepatogastroenterology*. Jul-Aug 1999;46(28):2662-2668.

10. Taguchi T. Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: end point results of a four-year follow-up survey. *Cancer Detect Prev Suppl.* 1987;1:333-349.
11. Tari K, Satake I, Nakagomi K, Ozawa K, Oowada F, Higashi Y, Negishi T, Yamada T, Saito H, Yoshida K. [Effect of lentinan for advanced prostate carcinoma]. *Hinyokika Kiyo.* Feb 1994;40(2):119-123.
12. Twardowski P. A phase I trial of mushroom powder in patients with biochemically recurrent prostate cancer: Roles of cytokines and myeloid-derived suppressor cells for -induced prostate-specific antigen responses Mushroom Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *Cancer.* 2015;121(17):2942-2950.
13. Chay WY, Tham CK, Toh HC, Lim HY, Tan CK, Lim C, Wang WW, Choo SP. *Coriolus versicolor* (Yunzhi) Use as Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Poor Liver Function or Who Are Unfit for Standard Therapy. *J Altern Complement Med.* Aug 2017;23(8):648-652.
14. Miyake Y, Nishimura J, Kato T, Ikeda M. Phase III trial comparing UFT PSK to UFT LV in stage IIB, III colorectal cancer. *Surgery today (Tokyo, Japan).* 2018;48(1):66-72.
15. Okuno K, Aoyama T, Oba K, Yokoyama N, Matsushashi N, Kunieda K, Nishimura Y, Akamatsu H, Kobatake T, Morita S, Yoshikawa T, Sakamoto J, Saji S. Randomized phase III trial comparing surgery alone to UFT + PSK for stage II rectal cancer (JFMC38 trial). *Cancer Chemother Pharmacol.* Jan 2018;81(1):65-71.
16. Engdal S. inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytotherapy research.* 2009;23(7):906-912.
17. Okamoto T, Kodoi R, Nonaka Y, Fukuda I, Hashimoto T, Kanazawa K, Mizuno M, Ashida H. Lentinan from shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) suppresses expression of cytochrome P450 1A subfamily in the mouse liver. *Biofactors.* 2004;21(1-4):407-409.
18. Chen S, Oh SR, Phung S, Hur G, Ye JJ, Kwok SL, Shrode GE, Belury M, Adams LS, Williams D. Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res.* Dec 15 2006;66(24):12026-12034.

19. Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N. An alternative medicine, *Agaricus blazei*, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. Dec 2006;36(12):808-810.
20. Hanada K, Hashimoto I. Flagellate mushroom (Shiitake) dermatitis and photosensitivity. *Dermatology*. 1998;197(3):255-257.
21. Levy AM, Kita H, Phillips SF, Schkade PA, Dyer PD, Gleich GJ, Dubravec VA. Eosinophilia and gastrointestinal symptoms after ingestion of shiitake mushrooms. *J Allergy Clin Immunol*. May 1998;101(5):613-620.
22. Spierings EL, Fujii H, Sun B, Walshe T. A Phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. Dec 2007;53(6):536-539.
23. Ampere A, Delhaes L, Soots J, Bart F, Wallaert B. Hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores. *Med Mycol*. Aug 2012;50(6):654-657.
24. Kai N, Ishii H, Iwata A, Umeki K, Shirai R, Morinaga R, Kishi K, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Yamagata E, Kadota J. [Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom cultivation: case report and review of literature]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. May 2008;46(5):411-415.
25. Suzuki K, Tanaka H, Sugawara H, Saito Y, Koba H, Tsunematsu K, Abe S. Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores associated with lung cancer. *Intern Med*. Nov 2001;40(11):1132-1135.
26. Mitamura T, Sakamoto S, Suzuki S, Yoshimura S, Maemura M, Kudo H. Effects of lentinan on colorectal carcinogenesis in mice with ulcerative colitis. *Oncol Rep*. May-Jun 2000;7(3):599-601.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.