

Faktenblatt: Medizinische Pilze

September 2022

Diese Faktenblatt beinhaltet derzeit klinische Daten zu den Pilzen Coriolus, Maitake, Schizophyllum und Shiitake.

Methode/ Substanz

In der traditionellen Heilkunde werden in unterschiedlichen asiatischen Ländern jeweils nativ vorkommende Pilzarten eingesetzt. Hierzu gehören Agaricus blazei und brasiliensis, Coriolus, Hericium 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 (3 mg/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).

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 Placebo.

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).

Ein auf *Coriolus versicolor* basierendes Vaginalgel ist für die Behandlung von Frauen mit zervikaler high risk Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) erhältlich. Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Gels wurde eine longitudinale retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Frauen, die mit Vaginalgel auf *Coriolus versicolor*-Basis behandelt wurden, wurden mit Frauen verglichen, die nicht mit dem Gel behandelt wurden. Beide Gruppen wurden zu Studienbeginn und nach 6 Monaten mittels HPV-DNA-Test, Pap-Abstrich (Zytologie) und Kolposkopie auf HPV-Infektion überwacht. Insgesamt wurden 183 Hochrisiko-HPV-positive Frauen aufgenommen (97 behandelte und 86 Kontrollen). Nach 6 Monaten wurde der HPV-DNA-Test bei 67,0% der Behandelten negativ gegenüber 37,2% der Kontrollen

($p < 0,0001$). Darüber hinaus registrierten 76,1 % versus 40,8 % eine Verbesserung bei der Kolposkopie ($p = 0,0005$) und 60,4 % versus 40,8 % zeigten eine Remission ($p = 0,05$), jeweils für behandelte versus Kontrollen. Hinsichtlich der Zytologie registrierten 78,5 % der Behandelten gegenüber 37,7 % der Kontrollen eine Verbesserung, während 70,8 % der Behandelten gegenüber 34,8 % der Kontrollen eine Remission aufwiesen ($p < 0,0001$ für beide Variablen). Bei multivariaten Analysen, angepasst an Alter, Rauchgewohnheiten und Einnahme von Östroprogestin-Pillen, hatten Frauen, die mit dem Gel behandelt wurden, im Vergleich zu Kontrollpersonen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten eine Beseitigung der HPV-DNA zu erfahren (OR 4,81; 95 % 2,43–9,53) sowie eine Remission bei Kolposkopie (OR 2,30; 95 % 1,00–5,31) und bei Zytologie (OR 5,13; 95 % 2,40–10,96). Während der Nachbeobachtung wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet (Criscuolo, 2021).

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. doi:10.1007/s00262-014-1628-6
2. Jin X. (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016. doi:10.1002/14651858.CD007731.pub3
3. Fujimoto S. [Clinical efficacies of schizophyllan (SPG) on advanced gastric cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1989; 90(9): 1447-1450.
4. Fujimoto S, Furue H, Kimura T, Kondo T, Orita K, Taguchi T et al. Clinical evaluation of schizophyllan adjuvant immunochemotherapy for patients with resectable gastric cancer--a randomized controlled trial. *Jpn J Surg*. 1984; 14(4): 286-292.

5. Furue H, Uchino H, Orita K, Kimura T, Goto Y, Kondo T et al. [Clinical evaluation of schizophyllan (SPG) in advanced gastric cancer (the second report)--a randomized controlled study]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 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. doi:10.1007/BF01877381
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*. 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. doi:10.1006/gyno.1995.1073
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*. 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 et al. [Effect of lentinan for advanced prostate carcinoma]. *Hinyokika Kyo*. 1994; 40(2): 119-123.
12. Chay WY, Tham CK, Toh HC, Lim HY, Tan CK, Lim C et al. *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*. 2017; 23(8): 648-652. doi:10.1089/acm.2016.0136
13. 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. doi:10.1007/s00595-017-1555-1
14. Okuno K, Aoyama T, Oba K, Yokoyama N, Matsushashi N, Kunieda K et al. Randomized phase III trial comparing surgery alone to UFT + PSK for stage II

- rectal cancer (JFMC38 trial). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 81(1): 65-71. doi:10.1007/s00280-017-3466-7
15. Criscuolo AA, Sesti F, Piccione E, Mancino P, Belloni E, Gullo C et al. Therapeutic Efficacy of a *Coriolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women with Cervical Uterine High-Risk HPV Infection: A Retrospective Observational Study. *Advances in therapy.* 2021; 38(2): 1202-1211. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01594-6>
 16. Engdal S. inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytotherapy research.* 2009; 23(7): 906-912. doi:10.1002/ptr.2750
 17. Okamoto T, Kodoi R, Nonaka Y, Fukuda I, Hashimoto T, Kanazawa K et al. 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 et al. Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res.* 2006; 66(24): 12026-12034. doi:10.1158/0008-5472.can-06-2206
 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.* 2006; 36(12): 808-810. doi:10.1093/jjco/hyl108
 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 et al. Eosinophilia and gastrointestinal symptoms after ingestion of shiitake mushrooms. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101(5): 613-620. doi:10.1016/s0091-6749(98)70168-x
 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).* 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.* 2012; 50(6): 654-657. doi:10.3109/13693786.2012.658091
 24. Kai N, Ishii H, Iwata A, Umeki K, Shirai R, Morinaga R et al. [Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom cultivation: case

- report and review of literature]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008; 46(5): 411-415.
25. Suzuki K, Tanaka H, Sugawara H, Saito Y, Koba H, Tsunematsu K et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores associated with lung cancer. *Intern Med*. 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*. 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.