

Faktenblatt: Medizinische Pilze

August 2024

Diese Faktenblatt beinhaltet derzeit klinische Daten zu den Pilzen Coriolus, Maitake, Schizophyllum, Agaricus, Reishi 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 u.a. Betaglucane. Es gibt sowohl Präparate für die orale als auch für die intravenöse Applikation. Sie wirken in vitro und in vivo 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 Basophilen 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, 1984; Inoue, 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.

Lentinan 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 (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 versicolor 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 Jahre) mit kolorektalem Karzinom (Kolon/Rektum 67,4%/32,6%) im Stadium IIB-IIIC adjuvant Uracil/Tegafur plus Leucovorin (UFT/LV; n=179) oder Uracil/Tegafur plus Protein-bindendes 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).

Zu einem auf *Coriolus versicolor* basierenden Vaginalgel zur Behandlung von 183 Frauen mit zervikaler high risk Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) 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. Nach 6 Monaten wurde der HPV-DNA-Test bei 67,0% der Behandelten negativ gegenüber 37,2% der Kontrollen ($p<0,0001$). Darüber hinaus zeigten 76,1% versus 40,8% eine Verbesserung bei der Kolposkopie ($p=0,0005$) und 60,4% versus 40,8% zeigten eine Remission ($p=0,05$). Hinsichtlich der Zytologie entwickelten 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 Endpunkte). Während der

Nachbeobachtung wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet (Criscuolo, 2021).

Wirksamkeit als supportive Therapie

Keine kontrollierten klinischen Studien.

Interaktionen

Über Wechselwirkungen mit einer Tumorthherapie ist wenig bekannt.

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

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

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; 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 allerdings bei eingeschränkter Studienqualität (Jin, 2016).

Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit.

Fazit

Die Datenlage zu den verschiedenen Medizinischen Pilzen ist unzureichend für eine klinische Bewertung. Aufgrund der möglichen immunologischen Effekte ist Vorsicht bei der Kombination mit Immuntherapien und bei Leukämien und Lymphomen geboten.

Insgesamt ist die Schaden-Nutzen-Bilanz derzeit eher als negativ einzuschätzen.

Literatur

1. Ampere A, Delhaes L, Soots J, Bart F, Wallaert B. Hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores. *Med Mycol.* 2012; 50(6): 654-657.
2. 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.
3. 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.
4. Engdal S. inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytotherapy research.* 2009; 23(7): 906-912.
5. 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.
6. Hanada K, Hashimoto I. Flagellate mushroom (Shiitake) dermatitis and photosensitivity. *Dermatology.* 1998; 197(3): 255-257.
7. 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.

8. Jin X. (Reishi mushroom) for cancer treatment. Cochrane database of systematic reviews. 2016.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Tari K, Satake I, Nakagomi K, Ozawa K, Oowada F, Higashi Y et al. [Effect of lentinan for advanced prostate carcinoma]. *Hinyokika Kiyo*. 1994; 40(2): 119-123.

19. Wesa KM. Maitake mushroom extract in myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2015; 64(2): 237-247.

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.