

Neue Therapie-Strategie für Prostata CA:

Amanita phalloides wirkt am besten bei Patienten ohne Vorbehandlung (Studie, Vorschau)

Fachbeitrag von Dr. Isolde Riede

Amanita phalloides (Amanita) enthält Amanitin, das die RNA Polymerase II (RNAP) hemmt. Eine partielle Hemmung mit Amanita beeinflusst die Tumorzell-Aktivität, ohne normale Zellen zu schädigen. Patienten die damit behandelt werden, werden oft stabil, der Tumor wächst nicht weiter. Heute wird das Prostata Karzinom mit einer Vielfalt an Therapien behandelt. Diese Studie dient der Implementation der Amanita Therapie in diese Schemata.

Patienten mit diagnostiziertem Prostata-CA wurden mit Amanita behandelt. Das Prostata Spezifische Antigen (PSA) wurde als Tumormarker eingesetzt und diente als Parameter für Tumor Wachstum. Alle verfügbaren Daten bezüglich Vorbehandlungen wie Anti-Hormon Behandlungen, Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie und die Progression der Erkrankung wurden gesammelt, und in Relation zum Erfolg der Amanita Therapie gesetzt.

Einige Patienten konnten mit Amanita stabilisiert werden, ein ursprünglich steigender PSA stieg nicht mehr weiter an für mindestens sechs Monate. In einigen Patienten stieg der PSA weiter trotz der Amanita Therapie, unmittelbare Resistenz gegen Amanita trat auf. Die weitere Analyse ergab, dass der Erfolg der Amanita Therapie korreliert mit einem frühen Therapiebeginn; bereits metastasierte Krankheiten haben geringere Erfolgchancen (Chi-Quadrat 10,795). Die Korrelation zwischen tumorspezifischen Vorbehandlungen und dem Erfolg der Amanita Therapie ist signifikant: Alle Patienten ohne Vorbehandlung konnten erfolgreich behandelt werden (Chi-Quadrat 9,871).

Die Amanita Therapie kann folglich am besten eingesetzt werden in Patienten ohne Vorbehandlungen und ohne Metastasierung. Deshalb sollte die Amanita Therapie als erste Therapie eingesetzt werden. Anti-Hormone, Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation können auch noch später eingesetzt werden.

Einführung:

Ein Tumor kann in allen Geweben wachsen, auch die Prostata kann betroffen sein.

Es gibt sehr schnell wachsende Prostata-CAs, metastasierende oder langsam wachsende Tumore. Ein langsam wachsender Tumor kann symptomlos sein, ein schnell wachsender kann Miktionsbeschwerden, erektile Dysfunktion und Schmerzen verursachen. Meist taucht er bei Männern über 50 auf, als häufigste Krebsart. Die Diagnose wird gestellt nach einer Symptomatik aus einem Tastbefund, durch PSA-Screening oder Biopsie.

Die heutige Therapie sollte starten ab einem PSA über 10 ng/ml. Prostata Tumorzellen sind abhängig von Androgenen. Meist werden die Antiandrogene zuerst eingesetzt, in mannigfacher Variation, mit einem Wirkstoff oder mit Kombinationen. 5 alpha-Reduktase Inhibitoren werden mit unterschiedlichen Erfolgen eingesetzt seit den 1990er Jahren.^[1,2,3] Eine komplette dreifache Hormonblockade wird häufig eingesetzt.^[4] Diese ist mit mannigfachen Nebenwirkungen behaftet, und führt unausweichlich nach wenigen Jahren zu resistenten Zellen.^[5,6] Danach werden häufig Chemotherapien und Bestrahlungen eingesetzt. Verschiedene Immuntherapien sind in der Evaluation.

In einer genetischen Studie mit Drosophila melanogaster konnten vier Genklassen identifiziert werden, die in der Tumorbildung eine Rolle spielen. Die Proliferativen Gene bringen die Zelle in einen Kurzschluss: Sie erlauben die DNA-Verdopplung unmittelbar nach einer Zellteilung, was zur nächsten Zellteilung führt [7, Review]. Mutationen in Onkogenen und Tumor-Suppressor Genen sind sekundäre Ereignisse und führen zu Dedifferenzierungen der Zellen. Auf der Suche

Dr. Isolde Riede



nach zentralen Schaltstellen – den Zielen für eine erfolgreiche Therapie – konnten Switch-Gene (Schaltergene) identifiziert werden. Diese gehören zur Klasse der HOX Gene, die für RNAP-Transkriptions Faktoren kodieren. Solche HOX Gene sind in Tumorzellen hochgeschaltet.^[8] Dadurch wird die RNAP in Tumorzellen ausgelastet. Durch eine teilweise Hemmung kann an diesem Engpass das Tumorstadium gebremst werden. Mit Amanita, das die RNAP hemmt kann dies erreicht werden. Das Immunsystem erkennt die Tumorzellen und kann sie abbauen.

Patienten mit Prostata-CA konnten schon viele Jahre mit Amanita stabilisiert werden: Der PSA-Wert blieb stabil, keine Progression der Krankheit erfolgte, keine Symptome traten auf.^[9] Nach Jahren der Therapie wurden mitunter höhere Dosen Medikamente notwendig, weshalb Intervalle mit anderen Therapien erfolgten. Nach einem Intervall mit einem zweiten Medikament war die partielle Resistenz gegen das erste Mittel verschwunden.^[10] Hier wird eine klinische Studie mit Prostata-CA Patienten vorgestellt. Zu unterschiedlichen Stadien, mit verschiedenen oder keinen Vorbehandlungen setzte die Amanita Therapie ein. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet.

Methoden

Amanita phalloides ist ein altes Heilmittel und wird seit vielen Jahren eingesetzt. Die Indikation in der klassischen Homöopathie ist die Todesangst. Nach einer kompletten Anamnese wurden die Patienten mit Amanita phalloides (zert. Riede) D2 [Herbamed AG, CH] behandelt. Die durchschnittliche Dosierung war 4 x 10 Tropfen täglich, was einer Aufnahme von 50 ml monatlich entspricht. Mit 100 ml dieser Lösung werden etwa 50% aller RNAP inhibiert. Über den Abbau des Mittels kann keine Aussage getroffen werden.

Amanita bremst die Aktivität von Tumorzellen, ohne gesunde Zellen zu beeinflussen. Das Mittel bewirkt keine Nebenwirkungen bei kleineren Tumoren oder

Tabelle 1: Daten	Anzahl 1)	Stabiles PSA 2)	Progressiv 3)	Durchschnitt 4)
Ausgewertete	38	22	16	58%
Alter unter 50 5)	3	2	1	67%
Alter 50-59	8	4	4	50%
Alter 60-69	17	9	8	53%
Alter über 69	11	8	3	73%
Keine Metastasen	19	16	3	84%
Metastasen	19	6	13	32%
Gleason 6-7	8	6	2	75%
Gleason 8-9	6	3	3	50%
Keine Vorbehandlung	10	10	0	100%
Vorbehandlungen	28	12	16	43%
Nach Bestrahlung	6	1	5	17%
Nach Chemotherapie	5	1	4	20%
Nach Prostatektomie	13	7	6	54%
Nach Antihormonen	17	7	10	41%
Ohne Antihormone	21	15	6	71%
Mit genetischem Risiko	17	8	9	47%
Ohne genetisches Risiko	4	3	1	75%

- 1) 31 Patienten wurden nicht ausgewertet, da zuwenige Daten vorhanden waren. Angegeben ist die Anzahl der Patienten die das Kriterium erfüllt.
- 2) Patienten, die vorab ein steigendes PSA zeigten, und unter der Amanita Therapie eine stabiles PSA für wenigstens sechs Monate.
- 3) Patienten die vorab ein steigendes PSA und ein steigendes PSA unter der Amanita Therapie zeigten.
- 4) Angegeben ist der Prozentsatz stabiler Patienten die das Kriterium erfüllen.
- 5) Alter bei Beginn der Amanita Therapie

Leukämien. Bei der Therapie größerer Tumore können Schmerzen durch den Abbau von Tumorzellen entstehen. In diesen Fällen wird die Dosierung angepasst. Das Wachstum des Tumors wird mit der regelmäßigen Kontrolle des Tumormarkers kontrolliert. Der später folgende Zellabbau, durch den Angriff des Immunsystems auf den Tumor, kann mit der Laktatdehydrogenase (LDH) festgestellt werden. Dieses Enzym kommt bei Zellabbau vermehrt im Serum vor.

Um das Tumorwachstum zu monitoren wurde regelmäßig das PSA bestimmt. Die Beobachtungsdauer war bei mindestens sechs Monaten. Therapie Beispiele wurden veröffentlicht.^[9,10] Alle Patienten sollten zusätzlich zu Amanita mehr essentielle Fettsäuren zu sich nehmen. Dies erhöhen die Fluidität von Membranen und vermindert damit das Risiko einer Autoimmunität.

Ergebnisse

Von 69 Patienten mit Prostata-CA wurden 31 Dateien eliminiert für diese Studie, da zu große Datenlücken darin bestanden. Meist nahmen diese Patienten die Amanita

auch nur für wenige Wochen ein. 38 Patienten wurden ausgewählt für diese Studie.

Die Patienten wurden unterteilt in zwei Kategorien (Tabelle 1). Die erste Kategorie umfasst die Patienten, die erfolgreich mit Amanita behandelt werden konnten: Ein ursprünglich steigender PSA stieg nicht weiter an. Die zweite Kategorie umfasst Patienten, die eine Therapie-Resistenz aufwiesen: Ein steigender PSA konnte nicht stabilisiert werden. Jeder Patient wurde dann eingeordnet in die Kategorien Alter, Metastasierung, Gleason-Score, Vorbehandlungen und familiäres Risiko.

Bei dieser Anzahl von Patienten haben viele Kategorien nur wenige Fallzahlen, die keine statistische Erhebung erlauben. Es können dann nur Tendenzen angezeigt werden. Drei Kategorien erscheinen mit einer höheren Fallzahl und einem größeren Ungleichgewicht zwischen stabilen und resistenten Pati-

enten:

- 100% der Patienten ohne jegliche Vorbehandlung,
- 84 % der Patienten ohne Metastasen,
- 71 % der Patienten ohne Antihormonbehandlung konnten erfolgreich therapiert werden.

Um in diesen drei Fällen die statistische Signifikanz festzustellen, wurden die Zahlen einem Chi-Quadrat-Test unterzogen (Tabelle 2). Signifikant erscheint dabei der Zusammenhang zwischen Metastasierung und Therapieresistenz (Chi-Quadrat = 10,795). Ebenfalls signifikant ist der Zusammenhang zwischen Therapierbarkeit und dem Verzicht auf jegliche Vorbehandlung (Chi-Quadrat = 9,871). Hoch, aber noch nicht über der Signifikanzgrenze ist der Zusammenhang zwischen der Therapieresistenz und den Antihormon Vorbehandlungen. Weitere Tendenzen sind eine bessere Therapiewirkung in höherem Alter oder mit geringerem Gleason Score. Das familiäre Risiko spielt eher keine Rolle.

Diskussion

Alle Patienten ohne vorherige Tumorthera-pien konnten mit Amanita stabilisiert werden. Dies bedeutet, jede Vorbehandlung kann schon vorab zu einer Amanita Resistenz führen. Wie kann dies verstanden werden?

Tabelle 2: Statistische Auswertung

	Stabil	Progredient	SUMME
Metastasen			
Nein	16	3	19
Ja	6	13	19
SUMME	22	16	38
Chi-Quadrat 1)		10,795	sehr signifikant
Alle Vorbehandlungen			
Ja	10	0	10
Nein	12	16	28
SUMME	22	16	38
Chi-Quadrat		9,871	sehr signifikant
Antihormone			
Nein	15	6	21
Ja	7	10	17
SUMME	22	16	38
Chi-Quadrat		3,527	Nicht signifikant

- 1) Der Pearson Chi-Quadrat-Wert über den kritischen Wert von 3,841 zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Parameter an.

Jedes Mittel kann zu einer Resistenz durch Mutation führen. Mit einer Standard Mutationsrate von 1:106, wird diese Resistenz durch einen selektiven Druck innerhalb von wenigen Wochen erwartet. Dies ist der Fall, wenn man ein einzelnes Antihormon einsetzt (Beispiel in ^[10]).

Die Hormonblockade mit nicht steroidal-Androgenen plus Kastration mit Medikamenten oder durch Operation, blockiert die Hormonproduktion an verschiedenen Zielen im Androgen Stoffwechsel. Dies induziert einen hohen Selektionsdruck, Resistenz ist unausweichlich.^[11]

Nach Jahren der Amanita Therapie ist das Mittel beim einzelnen Patienten immer noch wirksam. Dies mag an der sehr niedrigen Konzentration der wirksamen Substanz liegen: Die Zellen werden nicht vergiftet, sie werden reprogrammiert. Das Tumorstadium wird ausgeschaltet. Hier wird nur ein geringer selektiver Druck ausgeübt.

Die Abbildungen (Abb.) 1 bis 4 illustrieren die Situationen in verschiedenen Therapie-Strategien. Abb. 1 zeigt, dass ohne selektiven Druck wohl auch keine Resistenz entwickelt wird. Ein niedriger Druck wird langsam zur Resistenz führen, und ein hoher Selektionsdruck zur rascheren Resistenzbildung.

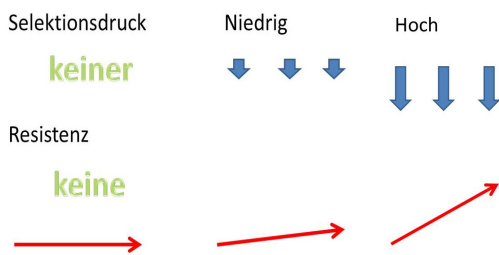
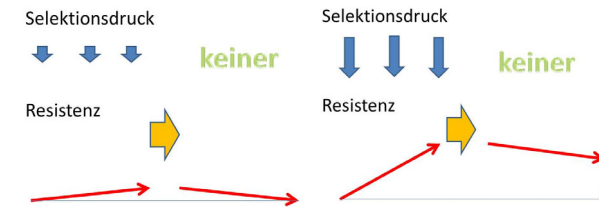


Abb. 1. Kein Selektionsdruck führt zu keiner Resistenzentwicklung. Ein niedriger Selektionsdruck wird zur langsamen Resistenzentwicklung führen, ein hoher Selektionsdruck führt zur schnellen Resistenzentwicklung.

Die Abb.2 zeigt eine Therapie, die der Resistenz entgegenwirkt. Nach einem Intervall mit einem niedrigen Selektionsdruck folgt ein Intervall ohne. In diesem Intervall kann sich die Resistenz zurück entwickeln. Im Falle dass man einen hohen Selektionsdruck ausgeübt hat, wird in einem folgenden Intervall diese sich nicht vollständig zurück bilden können.

Abb. 2. Ein niedriger Selektionsdruck gefolgt von einer Pause gibt die Gelegenheit zum Rückgang der Resistenz.



Ein Pause nach einem hohen Selektionsdruck lässt am Ende Resistenz übrig.

Die Abb. 3 zeigt eine ideale Therapie. Zwei Mittel, die auf verschiedene biochemische Ziele wirken und jeweils einen geringen Selektionsdruck ausüben werden in alternierenden Intervallen eingesetzt. Gegen das Mittel eins taucht im ersten Einsatz langsam eine Resistenz auf. Diese Mittel wird nun abgesetzt und das zweite Mittel eingesetzt. Während sich die Resistenz gegen das zweite Mittel aufbaut, kann sich die Resistenz gegen Mittel eins abbauen. Mit solchen Intervall Therapien kann ein Patient sehr lange stabil gehalten werden.

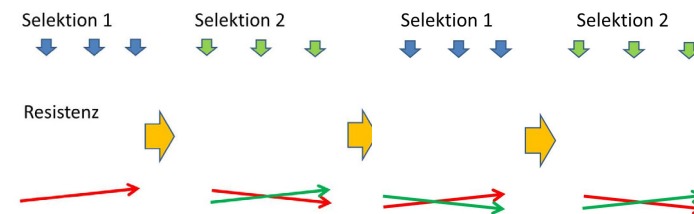


Abb. 3 Erfolgreiche Lanzzeittherapie durch Intervalle mit zwei Mitteln mit niedrigem Selektionsdruck. Nach einem Intervall mit Mittel 1 folgt ein Intervall mit Mittel 2. In diesem Intervall kann die Resistenz gegen Mittel 1 wieder abgebaut werden.

Die Abb. 4 zeigt, wie man Resistenzen züchten kann. Mit mehreren Mitteln gleichzeitig werden mehrere Selektionen ausgeübt, die entstehenden Resistenzen können letztendlich nicht mehr kontrolliert werden. Dies ist wohl mit den Patienten geschehen, die vorbehandelt waren und nicht mehr auf Amanita angesprochen haben.

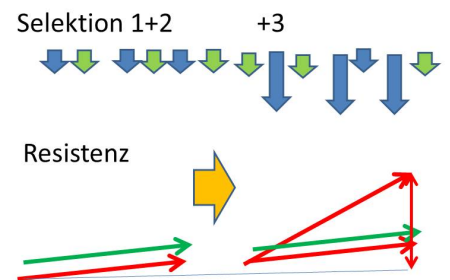


Abb. 4 Züchten von Resistenzen: Durch die Applikation von verschiedenen Mitteln gleichzeitig entstehen am Ende Resistenzen, die nicht mehr kontrollierbar sind.

Eine Strategie der Tumor Therapie muss berücksichtigen, dass alle Tumorzellen auch menschliche Körperzellen sind. Alle

haben dieselbe menschliche Zellstruktur. Es gibt keine fremden Zellstrukturen, wie beispielsweise in Bakterien, die in anderen Zellen nicht vorhanden wären. Deswegen sollte eine Tumor Therapie keine Mittel einsetzen, die die anderen Zellen auch schädigen können. Alle Tumor Therapie, die einen hohen Selektionsdruck ausübt, züchtet Resistenz. Alle zellulären Prozesse greifen ineinander, weswegen alle Resistenzen verbunden sind.

Eine erfolgreiche Tumor Therapie benutzt Mittel, die einen geringen Selektionsdruck ausüben. Nur ein Mittel wird jeweils eingesetzt, in der minimal wirksamen Dosis, für eine maximale Dauer. Dies

implementiert das Monitoring der Erkrankung. Im Fall einer auftauchenden Resistenz kann ein zweites Mittel, das an einem anderen biochemischen Ziel ansetzt eingesetzt werden. In diesem Intervall verschwindet die ursprüngliche Resistenz wieder.

Fazit

Amanita reprogrammiert die Tumorzelle und vermindert deren Aktivität. Es ist die Therapie der Wahl, als erstes eingesetzt zu werden, vor allen anderen Tumortherapien. Der Patient bleibt am Leben im Leben ohne schwere Nebenwirkungen.

Referenzen:

- 1) Gormley CJ.: Role of 5 alpha-reductase inhibitors in the treatment of advanced prostatic carcinoma. Urol Clin North Am. 1991 Feb;18(1):93-8
- 2) Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C, Wang F, Zuo M, Hu K, Li Q.: Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. Am J Ther. 2015 Aug 28
- 3) Tammela TL.: Endocrine prevention and treatment of prostate cancer. Mol Cell Endocrinol. 2012 Sep 5;360(1-2):59-67. doi: 10.1016/j.mce.2012.03.002. Epub 2012 Mar 23
- 4) Angulo JC, Redondo C, Sánchez-Chapado M, Colás B, Ropero S, López JL.: Survival predictors in patients with prostate adenocarcinoma with hormonal blockad. Pathol Res Pract. 2016 Oct;212(10):899-903. doi: 10.1016/j.prp.2016.07.012
- 5) Flüchter SH1, Weiser R, Gamper C.: The role of hormonal treatment in prostate cancer. Recent

Results *Cancer Res.* 2007;175:211-37.*Urology.* 2017 Mar 13. pii: S0090-4295(16)31023-8. doi: 10.1016/j.urology.2016.12.033.

6) Crawford ED, Petrylak DP, Shore N, Saad F, Slovin SF, Vogelzang NJ, Keane TE, Koo PJ, Gomella LG, O'Sullivan JM, Tombal B, Concepcion RS, Sieber P, Stone NN, Finkelstein SE, Yu EY.: The Role of Therapeutic Layering in Optimizing Treatment for Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (RADAR II). *Urology.* 2017 Mar 13. pii: S0090-4295(16)31023-8. doi: 10.1016/j.urology.2016.12.033

7) Riede I.: Switch the Tumor Off: From Genes to Amanita Therapy.*American Journal of Biomedical Research* 2013; 1, no. 4: 93-107. doi: 10.12691/ajbr-1-4-5. <http://www.sciepub.com/ajbr/content/1/4>

8) Rozovskaia T, Feinstein E, Mor O, Foa R, Blechman J, Nakamura T, Croce CM, Cimino G, Canaani E.: Upregulation of Meis1 and HoxA9 in acute lymphocytic leukemias with the t(4 : 11) abnormality. *Oncogene* 2001 Feb 15;20(7):874-8

9) Riede I.: Tumor Therapy with Amanita phalloides (Death Cap): Long Term Stabilization of Prostate-Cancers. *J Integr Oncol* 2012 1:101doi:10. 4172/jio.1000101

10) Riede I.: Stabilization of Prostate Cancer with Amanita phalloides: Intervals With 5-Alpha-Reductase Inhibitors and Melatonin to Circumvent Resistance. Case Report *British Journal of Medicine and Medical research* 2016 17(5):1-6 DOI: 10.9734/BJMMR/2016/27895

11) Reyes EE, VanderWeele DJ, Isikbay M, Duggan R, Campanile A, Stadler WM, Vander Griend DJ, Szmulewitz RZ.: Quantitative characterization of androgen receptor protein expression and cellular localization in circulating tumor cells from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Transl Med.* 2014 Nov 26;12:313. doi: 10.1186/s12967-014-0313-z.

Autorin: Dr. Isolde Riede
Independent Cancer Research
Im Amann 7, D-88662 Ueberlingen
E-mail: riede@tumor-therapie.info