

Stabilisierung eines Prostata-CA Patienten mit *Amanita phalloides*:

Intervalle mit 5-alpha-Reduktase Inhibitoren und Melatonin um Resistenzen zu vermeiden

Fachbeitrag von Dr. Isolde Riede

In jedem Gewebe kann ein Tumor entstehen, auch die Prostata kann davon betroffen sein. Verschiedene Wachstumsgeschwindigkeiten sind möglich, je nach der Ursache der Krankheit. Langsame benigne Erkrankungen können klinisch völlig still bleiben, ein aggressiver maligner Tumor kann Miktionsprobleme, erektile Dysfunktion und Schmerzen verursachen. Metastasen können die Symptomatik verschlimmern. Prostata-CA entwickelt sich vor allem bei Männern über 50, es ist eine der häufigsten Tumorarten. Die Diagnose erfolgt über die Symptomatik, einem Tastbefund, durch PSA Screening und letztendlich durch die Gewebsanalyse einer Biopsie.

Zusammenfassung

Amanita phalloides enthält alpha-Amanitin, das die RNAPolymeraseII (RNAP) hemmt. Durch die erhöhte Expression von Switch Genen in Tumor Zellen wird dort die RNAP ausgelastet. Eine teilweise Hemmung von ihr kann also das Tumor-Zell-Wachstum hemmen, ohne normale Zellen zu beeinflussen. Ein Patient mit einem diagnostizierten Prostata-CA wurde sechs Jahre lang erfolgreich mit *Amanita* behandelt, der PSA (Prostata spezifisches Antigen) Level stieg langsam an. Allerdings war die zur Stabilisierung notwendige Dosis ständig gestiegen. Um eine weitere Gewöhnung oder Resistenzentwicklung zu verhindern, wurde Anfang 2015 die Behandlungsstrategie geändert: Andere Therapien wurden in Intervallen eingesetzt. Inhibitoren der 5-alpha-Reduktase wurden in *Amanita* Pausen eingesetzt. Sie konnten den PSA Level weiter stabilisieren. Allerdings trat nach einigen Monaten auch hier ein Gewöhnungseffekt auf, und das Therapeutikum musste wieder gewechselt werden. Zudem zeigten sich schwere Nebenwirkungen. Melatonin wurde zusammen mit *Amanita* verabreicht. Allerdings konnte damit kein Nutzen für diesen Patienten erzielt werden.

Durch Experimente mit der Taufliege *Drosophila melanogaster* konnten vier Klas-

sen von Genen identifiziert werden: Proliferative Gene schließen den Zellzyklus kurz und erlauben die Replikation unmittelbar nach der Zellteilung. Eine einzige proliferative Mutation reicht aus, um einen Tumor zu induzieren.^[1] Mutationen in Onkogenen und Tumor Suppressor Genen sind sekundäre Ereignisse, die zur Dedifferenzierung von Zellen beitragen. Auf der Suche nach zentralen Ereignissen, also möglichen Angriffspunkten für Therapien, wurden Switch Gene gefunden, die das Tumorgeschehen an- oder abschalten können. Alle Switch Gene gehören zu sogenannten HOX Genen und nutzen die RNAP, um ihre Wirkung zu entfalten. Einige HOX Gene sind überexprimiert in Tumorzellen. Der Tumor schaltet sich selbst an.^[2] Durch dieses Hochschalten sollte die RNAP ausgelastet sein. In normalen Zellen ist das nicht der Fall. Eine teilweise Hemmung der RNAP sollte also die Zellaktivität des Tumors hemmen, ohne normale Zellen zu schädigen. *Amanita phalloides* enthält alpha-Amanitin, das die RNAP in allen Zellen hemmt. Hemmung von etwa 50% der RNAP hemmt das Tumorwachstum. Das Immunsystem erkennt nun diese Tumorzellen und baut sie ab.

5-alpha-Reduktase katalysiert die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron. Letzteres Androgen ist für das normale und hyperplasmische Wachstum von Prostata-Zellen unabdingbar. Die Erb-

Dr. Isolde Riede



krankheit einer 5-alpha-Reduktase Defizienz führt zu einer sehr kleinvolumigen Prostata. Seit den 1990er Jahren werden 5-alpha-Reduktase Inhibitoren wie Finasterid genutzt, um Prostata Hyperplasien zu behandeln mit ihrer Kastrations-ähnlichen Wirkung.^[3,4] In einer neueren Studie wird gezeigt, dass Finasterid insgesamt den PSA Level um 40% senken kann, allerdings wurde in diesen Fällen das Prostata-Volumen nicht mit beeinflusst und korrelierte nicht mit dem PSA.^[5] Das Wachstum des Prostata-CA korreliert mit dem PSA Serum Spiegel. PSA kann aber auch durch eine Entzündung erhöht sein. In diesem Fall kann der PSA Spiegel auch durch Finasterid gesenkt werden.^[6] Zwischen verschiedenen 5-alpha-Reduktase Inhibitoren gibt es keinen wesentlichen Unterschied.^[7]

Melatonin wird in der Zirbeldrüse nachts produziert und koordiniert den zirkadianen Rhythmus in unseren Organen. Es greift damit zentral in viele physiologische Prozesse ein. Die Melatonin Synthese wird primär durch Licht synchronisiert, eine Störung des Prozesses führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Erkrankungen. Sehr viele Zellen exprimieren Melatonin-Rezeptoren, was zeigt, wie vielfältig dessen Wirkung ist.^[8] In einem Tiermodell für Mamma-CA wurde Melatonin eingesetzt, dies unterstütze probiotische Therapien. Melatonin verstärkt differenzierende, anti-proliferative und immunmodulatorische Aktivitäten.^[9] Ein Mangel aktiviert zelluläre Stressfaktoren und könnte lokal Zellwachstum oder ein malignes Geschehen unterstützen. Eine Störung der DNA Reparatur Mechanismen kann auch zu Tumorwachstum beitragen.^[10] Melatonin zeigt vielfältige anti-Tumor-Effekte *in vitro*. Es soll Zellen am Wachstum hindern und zudem Zelltod induzieren und eine Zellwanderung ausschließen. Zusammen mit der Steigerung von Abwehrmechanismen könnte Melatonin ein wirksames Therapeutikum für Krebspatienten sein.^[11]

Hier wird eine Pilotstudie zur Therapie eines Prostata-CA Patienten vorgestellt. *Amanita* wird als langfristige Basistherapie eingesetzt, unterbrochen durch Phasen

mit 5-alpha-Reduktase Inhibitoren und einem Intervall mit zusätzlichem Melatonin.

Fallbeschreibung

Der Patient wurde im März 1936 geboren. Seine Mutter starb 91-jährig an Magen-CA. Keine weiteren Risikofaktoren für eine Krebserkrankung konnten identifiziert werden. 1991 wurden Darmpolypen (Adenome) entfernt. 1997 wurde ein Adenom der linken Niere entfernt. 1998 wurde ein Gallenstein entfernt. 1999 konnten zwei Adenome entfernt werden. Eine Tastuntersuchung der Prostata blieb 2003 ohne Befund, 2004 wurde dabei eine Hyperplasie festgestellt. Im Juli 2004 wurde Prostata-CA festgestellt, 18 von 36 Gewebeproben zeigten eine Infiltration von Tumorzellen, mit einem Gleason Score von 3+4. Die Tumorzellen sind Hormon-abhängig. Zu dieser Zeit war der PSA Serumspegel bei 7,4 ng/ml. Es wurde nicht operiert, auch keine Strahlentherapie eingeleitet. Von August 2004 an wurde Enanton, Methotrexat und Leuporelinacetat appliziert. Der PSA sank auf 0,1 ng/ml. Der Patient litt unter den schweren Nebenwirkungen. Von 2006 bis 2008 wurden verschiedene Hormon Inhibitoren eingesetzt. 2006 wurden zwei Adenome und zwei benigne Warzen entfernt. 2007 wurden Gallensteine und ein Nierenstein entfernt. 2008 wurde das rechte Knie mit einem Meniskusriß operiert. Der Patient entschied sich 2008 dafür, alle Hormon-blockierenden Maßnahmen abzubrechen. Der PSA Wert stieg zu der Zeit von 0,1 auf 0,8 ng/ml (Abb.1).

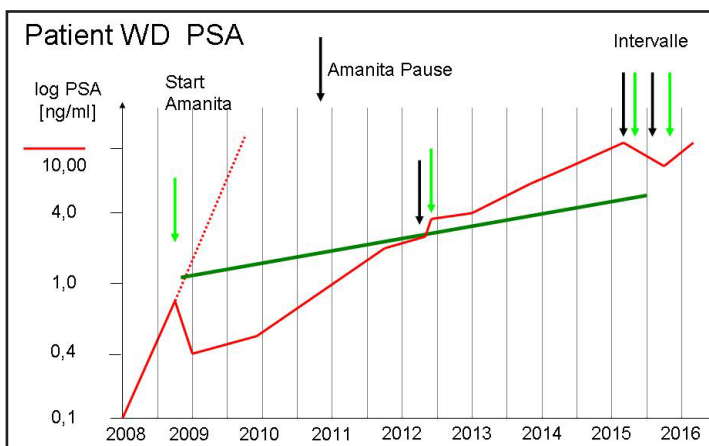


Abb. 1: Amanita Therapie. Gezeigt ist der PSA-Verlauf (rote Linie) während der Amanita Therapie von 2008 an (grüner Pfeil). Die gepunktete rote Linie erfolgt in Verlängerung des PSA Verlaufs während der Zeit, in der keine Behandlung stattgefunden hat. 2008 wurde 1 ml Amanita phalloides D2 täglich verabreicht. Unmittelbar fiel konsequenterweise der PSA Wert ab. Mit verschiedenen Dosierungen wurde eine weitere Stabilisierung erreicht. Im April 2012 unterbrach der Patient die Therapie, was zu einem schnellen Anstieg des PSA Wertes führte. Als grüne Linie wurde der erwartete altersspezifische Anstieg des PSA angezeigt

Amanita phalloides Dilutionen werden seit 300 Jahren eingesetzt. Die homoeopatische Indikation ist die Todesangst. Bei der Amanita Therapie wird Amanita phalloides (zert. Riede) [herbamed AG] verabreicht. Mit 100 ml der D2 werden etwa 50% aller RNAP inhibiert, was in den meisten Fällen zum Stillstand des Tumorzellwachstums führt. Über den Abbau von Amanita im Körper ist nichts bekannt. Mit verschiedenen Dosierungen kann das Tumorgehen über Jahre stabil gehalten werden.

Der Patient ist bei Therapiebeginn 110 kg schwer, dies blieb konstant während der Amanita Therapie Phasen. Während der Zeit mit 5-alpha-Reduktase Inhibitoren nahm er zu. Gleichzeitig mit der Amanita werden zusätzlich essentielle Fettsäuren gegeben. Diese erhöhen die Fluidität der Zellmembranen und erniedrigen damit die Gefahr, eine Autoimmunität zu entwickeln.^[12] Zink-Salbe wird dermal appliziert.

Um die Therapie zu steuern, ist die regelmäßige Messung von PSA und Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum notwendig. LDH ist in allen Zellen vorhanden, wenn der Serumspiegel steigt, zeigt dies Zellzerstörung an. Dies kommt beispielsweise vor nach einem Infarkt, einem Infekt oder wenn Tumorzellen abgebaut werden.

Der PSA Spiegel ist abhängig von der jeweiligen Population und steigt mit dem Alter an.^[13] Eine langfristige Therapie sollte einen gewissen Anstieg über die Zeit berücksichtigen. Der erwartete durchschnittliche Anstieg im

Alter zwischen 70 und 80 Jahren liegt bei 35% (Abb.1).^[14]

Eine langfristige Therapie sollte also nicht darauf ausgerichtet sein, den Level möglichst niedrig zu halten, sondern eher einen Anstieg zulassen mit einer minimalen Arzneidosis.

Die Amanita Therapie begann im November 2008 (Abb.1). Mit einer täglichen Dosis von 1 ml Amanita phalloides (zert. Riede) D2 konnten bis Fe-

bruar 2009 100 ml eingenommen werden. Bis November 2011 wurde mit 5 Tropfen der D4 täglich therapiert, bis Juni 2010 mit täglich 15 Tropfen der D3. Anschließend wurde immer die der D2 in verschiedenen Dosierungen gegeben. Im Oktober 2013 wurde ein Basaliom entfernt (CM D0). Im Dezember erfolgte eine Koloskopie ohne Befund. Im März 2014 wurde die eitrige Gallenblase entfernt. In Juni 2014 unterbrach der Patient die Amanita Therapie, was zu einer raschen Erhöhung des PSA Wertes führte, mit einer Steigung wie 2008, während der keine Therapie erfolgte. Er bemerkte einen Zeckenbiss, der ohne Erythema migrans blieb. Eine präventive Einnahme von 100 ml Terebinthina laricina D1 in 2 x 10 Tropfen täglich erfolgte. Diese Mittel verhindert eine Borreliose Infektion, die das Tumorzellwachstum unterstützen könnte.^[15]

50 ml der Amanita phalloides D2 reichten 2010, um den PSA über etwa ein Jahr zu bremsen. 2015 mussten 50 ml monatlich eingenommen werden, um zu stabilisieren. Ein Gewöhnungseffekt der Zellen tritt hier ein. Um eine weitere Resistenzbildung zu verhindern, wurde ab 2015 die Behandlungsstrategie geändert. Verschiedene Therapien wurden in Intervallen abgewechselt (Abb. 2). Der Gewöhnungseffekt auf Amanita sollte sich im Intervall mit einer anderen Therapie vermindern. Zuerst wurde der 5-alpha-Reduktase Inhibitor Finasterid (5mg täglich) gegeben. Der PSA konnte bis Mai 2015 stabilisiert werden und stieg dann wieder an.

Der Patient litt unter den Nebenwirkungen, war ständig müde und antriebslos und nahm zu. Ein Wechsel zu Dutasterid (0,5 mg täglich) brachte keine Änderung mit sich.

Im Juni 2015 begann ein Intervall mit Amanita (4x10 Tropfen der D2 täglich). Es wurde darauf geachtet, dass 50 ml so monatlich eingenommen werden. Eventuelle geringere Dosierung wurde nachgeholt durch eine doppelte Dosis täglich. Die LDH stieg unmittelbar an sowie der PSA. Dies korreliert mit einem Abbau von Tumorzellen, die zerstört werden und dabei ihr intrazelluläres PSA freisetzen.^[16]

Im August und September 2015 wurde zusätzlich zu Amanita, Melatonin (20 mg vor dem Schlafengehen) gegeben. Während dieser Zeit fällt die LDH und PSA steigt an (Abb. 2). Bei dieser Situation wird Tumorzellwachstum erwartet. In diesem Fall verstärkt Melatonin nicht die Amanita

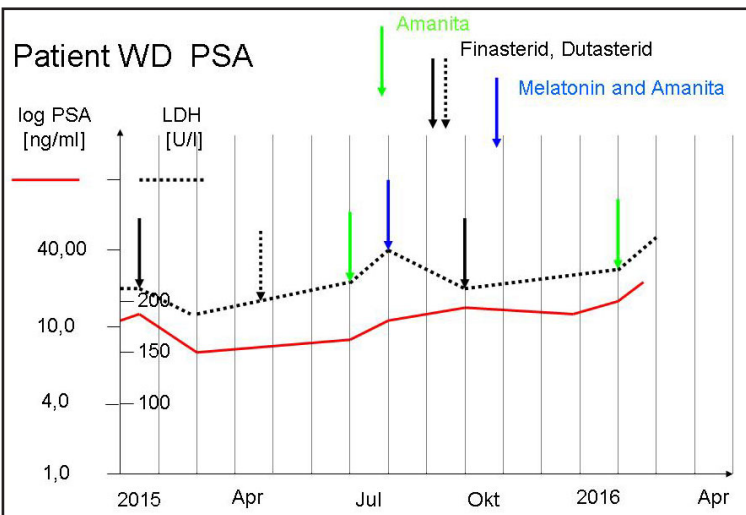


Abb. 2: Intervall Therapien. Die *Amanita phalloides* (grüne Pfeile) oder Finasterid, Dutasterid (schwarze Pfeile) Therapien wechseln sich ab. *Amanita* und Melatonin (blauer Pfeil) wurden für zwei Monate zusammen verabreicht im August und September 2015. PSA (rote Linie) und LDH (schwarze unterbrochene Linie) Verlauf sind angegeben

Wirkung, sondern untergräbt sie. Da kein Vorteil für diesen Patienten entstand, wurde die Melatonin Gabe beendet und auch nicht wiederholt.

Ab September 2015 erfolgte wieder die Intervalltherapie mit einer 5-alpha-Reduktase Hemmung. Vier Monate später muss diese unterbrochen werden, da der PSA wieder anstieg. Seither wird der Patient wieder mit *Amanita phalloides* (zert. Riede) D2 behandelt, bislang mit gutem Erfolg. Weitere Intervalle mit anderen Therapien sind in Planung.

Diskussion

In vielen Fällen konnte *Amanita phalloides* das Tumorwachstum über Jahre erfolgreich verhindern. Die Patienten bleiben am Leben und im Leben, ohne dass die Lebensqualität beeinflusst wäre. Es ist kein Krankenhausaufenthalt notwendig, kein medizinisches Gerät wird gebraucht. Die Arznei ist bei Raumtemperatur stabil und kann einfach überallhin mitgenommen werden.

Amanita bremst das Wachstum von Tumorzellen ohne die Körperzellen zu schädigen. Das Immunsystem bleibt aktiv und erkennt nun die Tumorzellen, es baut sie ab. Allerdings steigt die dazu erforderliche Dosis über die Jahre. Um diesen Gewöhnungseffekt zu bremsen, werden in Intervallen andere Therapien angewendet. Ein anderer Selektionsdruck sollte resistente Zellen auswachsen lassen.

5-alpha-Reduktase ist das notwendige Enzym, um Dihydrotestosteron zu synthetisieren, das unbedingt notwendig ist für

das Wachstum von Prostata Zellen. Inhibitoren dieses Enzyms werden bei Prostata-Vergrößerungen eingesetzt und dienen hier dazu, weiteren PSA Anstieg für einige Monate zu verhindern. Nach einem solchen Intervall kann der *Amanita* Effekt unmittelbar wieder einsetzen: Die LDH steigt an zusammen mit der LDH, was auf Abbau von vermutlich Tumorzellen schließen lässt.

Die Wirkung von Melatonin in *in vitro* Experimenten verspricht eine gute Therapiemöglichkeit bei Tumorpatienten. Ein solcher Effekt konnte bei diesem Patienten nicht realisiert werden: Der PSA stieg an. Zudem erodierte der Zellabbau, der durch *Amanita* induziert wurde, sichtbar am hohen LDH.

Folgerung

Jedes Medikament einer Tumorthherapie sollte alleine gegeben werden, in einer minimalen Dosis für eine maximale Dauer. Häufige Labortests sind dabei notwendig, um die Dosierung zu optimieren. Mit dieser Strategie bleiben viele Therapie Optionen, wie der Einsatz von *Chelidonium majus*, eine Bestrahlung, Operation oder Chemotherapie lange offen.

Der Patient hatte während der Therapie mit *Amanita* keine Nebenwirkungen. Bis heute zeigt er keine klinischen Symptome einer Prostata-Hyperplasie, noch andere Symptome einer Art. Diese hohe Lebensqualität reflektiert das Ziel einer guten Tumorthherapie.

References – Literatur

- 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>
- Rozovskaia T, Feinstein E, Mor O, Foa R, Blechman J, Nakamura T, et al.: Upregulation of Meis1 and HoxA9 in acute lymphocytic leukemias with the t(4:11) abnormality. *Oncogene* 2001 Feb 15;20(7):874-8
- Gormley GJ.: Role of 5 alpha-reductase inhibitors

in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1991 Feb;18(1):93-8

- Geller J, Sionit L.: Castration-like effects on the human prostate of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride. *J Cell Biochem Suppl.* 1992;16H:109-12
- Xu D, Ding J, Zhu Y, Qian X, Duan L, Qi J. The new insight of prostate-specific antigen reduction during finasteride therapy in aging men. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Jan 11
- Murtola TJ, Gurel B, Umbehrr M, Lucia MS, Thompson IM Jr, Goodman PJ et al.: Inflammation in Benign Prostate Tissue and Prostate Cancer in the Finasteride Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Mar;25(3):463-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0987. Epub 2015 Dec 29
- Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C et al.: Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2015 Aug 28. [Epub ahead of print]
- Claustrat B, Leston J.: Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015 Apr-Jun;61(2-3):77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002. Epub 2015 Apr 20
- Kassayová M, Bobrov N, Strojny L, Orendáö P, Demeëková V, Jendúlovsky Ret al.: Anticancer and Immunomodulatory Effects of *Lactobacillus plantarum* LS/07, Inulin and Melatonin in NMU-induced Rat Model of Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2016 Jun;36(6):2719-28
- Gutierrez D, Arbesman J.: Circadian Dysrhythmias, Physiological Aberrations, and the Link to Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 26;17(5). pii: E621. doi: 10.3390/ijms17050621
- Ma Z, Yang Y, Fan C, Han J, Wang D, Di S et al.: Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016 Apr 18. doi: 10.18632/oncotarget.8776. [Epub ahead of print]
- Riede I. Membrane Fluidity: About the Origin of Autoimmunity. *Open Journal of Immunology* 2014 4, 9-13. doi:10.4236/oji.2014.41002
- Borer JG, Sherman J, Solomon MC, Plawker MW, Macchia RJ. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol.* 1998 Feb;159(2):444-8
- Kobayashi T, Kinoshita H, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogawa O, Kamoto T.: Age-associated increase of prostate-specific antigen in a high level of men visiting urological clinics. *Int J Urol.* 2005 Aug;12(8):733-8
- Riede I.: *Borrelia* infection appears as Chronic Lymphocytic Leukemia: Therapy with *Amanita phalloides* and *Terebinthina laricina*. *BJMMR* 2015; 7(7): 630-637. DOI: 10.9734/BJMMR/2015/16449 <http://www.sciedomain.org/issue.php?iid=947&iid=12> BJMMR 2015
- Riede I.: Tumor Therapy with *Amanita phalloides* (Death Cap): Long Term Stabilization of Prostate-Cancers. *J Integr Oncol* 2012 1:101. doi:10.4172/jio.1000101. <http://omicsgroup.org/journals/tumor-therapy-with-amanita-phalloides-death-cap-long-term-stabilization%20of-prostate-cancers-2329-6771.1000101.php?aid=5941>.

Autorin:

Isolde Riede
Independent Cancer Research
Im Amann 7, D-88662 Ueberlingen