

Aspergillus ruber und die Heuschnupfen-Behandlung

Zur Therapie mit dem SANUM-Präparat RUBERKEHL

von Dipl.-Biologe Joachim Hartmann

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 25/1993, Seite 2 - 7

Beschreibung des Pilzes

Aspergillus ruber

Der lateinische Name des Pilzes gibt das wieder, was man unter dem Mikroskop und auf der Agarplatte sehen kann: Aspergillus = der Wedel, ruber = rot. Die wedelförmigen Strukturen, die man elektronenmikroskopisch sehr schön sehen kann (Bild 1), stellen die sogenannten Konidienträger dar, Vermehrungsorgane, welche Sporen absondern und der asexuellen Vermehrung dienen. Die rostrote Färbung der Pilzkolonien auf Würzeagar tritt erst in einem bestimmten Reifestadium auf, in dem die speziellen, roten Fruchtkörper (Kleistothezien) entstehen, die die Ascosporen beherbergen und die sexuelle Wuchsform des Pilzes darstellen. In der älteren systematischen Literatur wurden die verschiedenen Wuchsformen mit unterschiedlichen Bezeichnungen belegt: Aspergillus ruber für die asexuelle, Eurotium herbariorum für die sexuelle Wuchsform.

Aspergillus ruber ist in seinen Wachstumseigenschaften osmophil - er benötigt über 20% Zuckeranteil im Substrat - und xerophil, d.h. er wächst schon bei relativer Luftfeuchte von < 70%. Diese Eigenschaft läßt ihn gut im Hausstaub wachsen, so daß seine Sporen ein wichtiges Aeroallergen sind.

In der Landwirtschaft ist der Pilz ein gefürchteter Saatgutverderber, indem er Getreide, Reis, Mais, Erbsen o.ä. in feuchten Sommern befällt und zersetzt. In der bäuerlichen Bevölkerung existiert das Syndrom der „Farmer-Lunge“, das z.B. in England,



Bild 1: Konidienträger von *Aspergillus ruber* (1500-fache Vergrößerung)



Schottland, Manitoba und Wyoming ca. 10% aller Farmer aufweisen. Dieses Krankheitsbild tritt wenige Stunden nach Inhalation von Sporen aus feuchtem Heu auf und ist gekennzeichnet durch die Symptome Husten, Dyspnoe, Fieber und grippeähnliche Symptome. Interessanterweise wurden in Fällen von „Farmer-Lunge“ Antikörper gegen *Aspergillus ruber* nachgewiesen.

Zum Krankheitsbild Heuschnupfen

Das Krankheitsbild Heuschnupfen läßt sich folgendermaßen beschreiben:

- Die Definition lautet: „Rhinitis allergica“ = eine chronische, durch IgE vermittelte, entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhäute, die vorwiegend durch Aeroallergene hervorgerufen wird und meist saisonal auftritt.
- Sie weist eine deutliche Erkrankungshäufigkeit in den ersten 30 Lebensjahren, übereinstimmend mit allergischem Asthma, auf.
- Sie beruht auf einer allergischen Sofortreaktion bei Allergenkontakt über die Atemluft durch Freisetzung von Mediatoren, vor allem Histamin, durch die Mastzellen; die allergische Spätreaktion erfolgt 6-12 Stunden nach Allergenkontakt und bedingt die stark erhöhte Reagibilität der Schleimhaut.
- Folgende Entzündungs-Symptome werden beobachtet: Vermehrter Tränenfluß, Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe, behinderte Nasenatmung, bis zu Ermüdung, depressive Verstimmung, Anorexie.
- Die Diagnose erfolgt über den Nachweis des Allergens mittels des Hauptprovokationstests, der aber nur etwas aussagt über eine stattgefundene Sensibilisierung, d.h. er kann falsch positiv sein.
- In Labortests werden die spezifischen IgE-Antikörper mit dem

Haut-Prick-Test nachgewiesen, aber diese sind bis zu 20% bei Personen ohne allergische Symptome vorhanden. Der in-vitro-Nachweis der spezifischen IgE-Antikörper erfolgt mittels des Radio-Allergo-Sorbent-Tests (RAST). Die Quantifizierung der Reagibilität der Nasenschleimhaut erfolgt durch „anteriore Rhinomanometrie“ zur Bestimmung der nasalen Strömungswiderstände.

Zur schulmedizinischen Therapie

Eine Vermeidung der Exposition gegenüber den Allergenen wird empfohlen (Beachtung des Pollenflugkalenders, Beseitigung von Feuchträumen und Blumentöpfen im Haus). Die Pharmakotherapie erfolgt, abhängig vom Schweregrad der Beschwerden, symptomatisch mit Antihistaminika und abschwellenden Nasentropfen, mit topisch wirksamen Kortikosteroiden bis hin zu zeitlich begrenzter Einnahme von oralen Kortisonen. Eine Allergieprophylaxe erfolgt mit DNCG (Dinatriumchromoglycinsäure) oder Nedocromil. Eine spezifische Hyposensibilisierung durch Allergenextrakte wird nur als letzte, individuelle Maßnahme und auf Wunsch des Patienten durchgeführt.

Homöopathische Therapie (nach Wiesenauer)

Die Basistherapie erfolgt mit *Formica rufa* D12 und/oder mit *Eigenblut* ab C7 wöchentlich für 4 – 6 Wochen. Weitere Therapeutika:

- *Galphimia glauca* ab D4, auch prophylaktisch mit D12 für die Rhino-Konjunktivitis
- *Sabadilla* ab D6
- *Sinapis nigra* ab D3
- *Cardiospermum* D3 für die Augen- und Nasensymptomatik.

Therapie mit *Aspergillus ruber* D5 (RUBERKEHL D5)

Mit dem Schimmelpilzpräparat RUBERKEHL D5 von SANUM-Kehlbeck wurde eine klinische Studie

durchgeführt mit der Fragestellung, ob dieses einen antiallergischen Effekt zeigt und symptomatisch wirkende Antiallergika eingespart werden können. Die Untersuchung war als prospektive, nicht vergleichende Studie bei niedergelassenen Ärzten (Allgemeinmediziner/Praktische Ärzte) angelegt. Es gaben 42 Patienten bei vier Prüfärzten in vier Prüfzentren ihre Zustimmung zur Teilnahme.

Prüfsubstanz und Dosierung

Aspergillus ruber D5 (RUBERKEHL Amp. wurde gemäß HAB 1 hergestellt und parenteral appliziert (eine Dosis: 1 Amp. zu je 1 ml i.m.). Die Häufigkeit der Anwendungen und die zeitlichen Intervalle zwischen den Applikationen oblag dem jeweiligen Prüfarzt. Die Dosierungsempfehlung lautete auf anfangs zwei- bis dreimal wöchentlich 1 Amp. der Prüfsubstanz i.m.

Ein- und Ausschlußkriterien

Eingeschlossen waren Patienten beiderlei Geschlechts mit akutem Heuschnupfen, das heißt die Patienten zeigten akute, allergisch bedingte Symptome an Auge, Nase, gegebenenfalls Lunge, die nicht länger als seit sieben Tagen bestanden. Wurde wegen akuter Symptomatik in zwischen antiallergisch behandelt, mußten folgende Zeiten vor Aufnahme in die Studie verstrichen sein:

- 24 Stunden nach Antihistaminika, Chromoglyzat oder Analoga einschließlich sogenannter biologischer Arzneimittel sowie nach lokaler Applikation von Steroiden,
- eine Woche nach Einnahme systemischer Steroide,
- acht Wochen nach Verabreichung von Depot-Steroiden.

Grundsätzlich von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die wegen sonstiger Erkrankungen mit Kortikoiden und/oder Antiallergika behandelt wurden. Die Patienten durften auch keine lokal wirkenden Heuschnupfen-Präparate an Auge oder Nase anwenden. Zur Begleittherapie

waren synthetische Antihistaminika mit systemischer Wirkung bei Bedarf erlaubt (keine Augen- und Nasentropfen), der Verbrauch war zu dokumentieren.

Dokumentation der Ergebnisse

Bei Aufnahme in die Studie wurden in einem Basisbogen die Initialen, das Geburtsdatum, das Geschlecht und eine kurze Anamnese eingetragen. Bei der Erst- und Abschlußuntersuchung sowie bei jeder Folgeuntersuchung (gleichzeitig mit den Injektionen) wurden Symptome, die sonstige Medikation sowie Nebenwirkungen erfragt und in einem standardisierten Verlaufsbogen (Bild 2) dokumentiert. Die Symptomanangaben des Patienten wurden durch Inspektion objektiviert und gemäß Ausprägungsgrad mittels einer vierstufigen Befindlichkeitsskala notiert: keine, leichte, mäßige, starke Beschwerden.

Bei der Erst- und der Abschlußuntersuchung wurden zusätzlich Laboruntersuchungen zentral durchgeführt (Orpegen GmbH, Heidelberg). Die Blutsenkung wurde in den Prüfenzentren der jeweiligen Prüfärzte bestimmt. Über die gesamte Beobachtungsdauer führte jeder Patient ein standardisiertes Tagebuch mit Angaben zum Befinden, zum Wetter und dem eventuell notwendigen zusätzlichen Medikamentenverbrauch.

Der Prüfarzt war angehalten, unerwünschte Wirkungen auf den Erhebungsbogen sorgfältig zu dokumentieren. Auftretende Nebenwirkungen oder hinzutretende Begleiterkrankungen waren mit etablierten Methoden zu behandeln.

Ergebnisse der Studie

In die Studie aufgenommen wurden 42 Patienten, von denen zwei die Studie frühzeitig abbrachen: Bei beiden Patienten waren keine Nebenwirkungen aufgetreten; sie wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Zahl der auswertbaren Patientendaten umfaßte 26 Frauen und 14

Männer mit einem Durchschnittsalter von 36,6 Jahren. Die eigene Erkrankung bestand im Mittel seit 10,9 Jahren, ein Allergie-Test war nur bei 14 Patienten durchgeführt worden. Fünf Patienten standen unter Dauermedikation wegen anderer Erkrankungen; zwei Patientinnen benutzten während der Dauer der Prüfung orale Antikonzepiva.

Bei 38 Patienten wurden jeweils zehn Injektionen verabreicht, bei zwei Patienten nur neun; der Abstand zwischen den einzelnen Applikationen betrug im Mittel 2,8 Tage, die Dauer der Behandlung - der Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Injektion - lag im Mittel bei 26,4 Tagen.

Einzelaussagen der Studie

Werden nur die Werte der Anfangsuntersuchung mit denen gegen Ende der Behandlung bzw. der Abschlußuntersuchung intraindividuell gegenübergestellt, so treten bei allen Symptomen signifikante Verbesserungen auf (Bild 3). Die Zahl der Patienten, die unter dem jeweiligen Symptom litten, halbierte sich in etwa bei den Symptomen Juckreiz der Augen, Niesreiz, verstopfte Nase, Fließschnupfen und Atemnot. Bei Augenrötung, Tränenfluß und Husten redu-

**Verlaufsbogen
RUBERKEHL-Studie
beim Heuschnupfen**

Ausprägungsgrad der Symptome:

0 = keine Beschwerden
1 = leichte Beschwerden
2 = mäßige Beschwerden
3 = starke Beschwerden

bei folgenden Symptomen:

- Juckreiz der Augen
- Augenrötung
- Tränenfluß
- Niesreiz
- Verlegte Nasenatmung
- Fließschnupfen
- Atemnot
- Husten

Bild 2

zierte sich die Zahl der betroffenen Patienten noch stärker.

Immerhin 12 Patienten waren bei der Abschlußuntersuchung völlig beschwerdefrei. Die Zahl der Beschwerden ging unter der Behand-

RUBERKEHL D5 - Heuschnupfen / Symptome Anfang - Ende

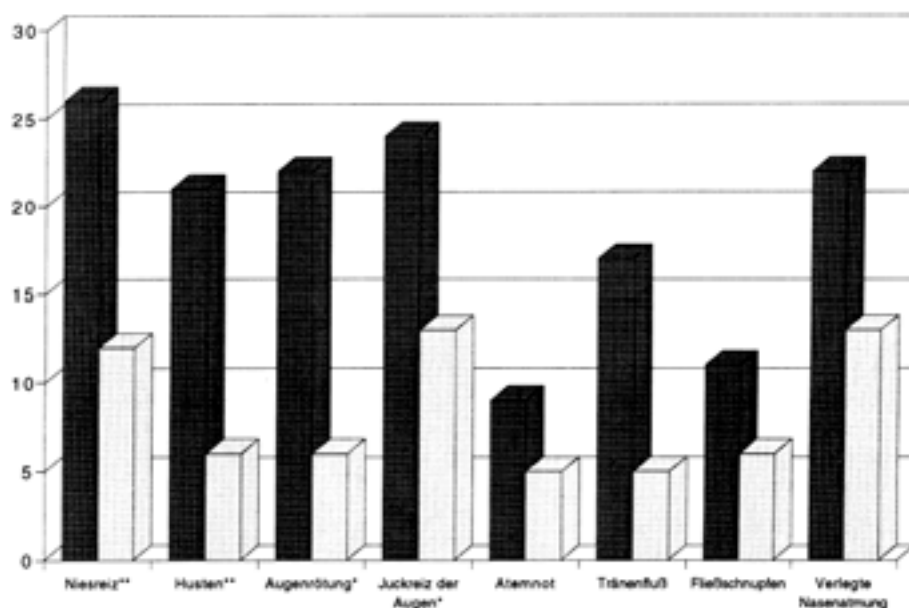


Bild 3



lung im Mittel von 3,9 auf 1,6 und der Gesamtscore von 6,9 auf 2,2 zurück (Bild 4). Von 38 Patienten hatten 12 am Tag der Abschlußuntersuchung keinerlei Beschwerden, bei 19 trat, gemessen am Gesamtscore, eine Verbesserung, bei 2 keinerlei Veränderung und bei 5 Patienten eine Verschlechterung der allergischen Beschwerden ein (Bild 5).

Werden die Symptome einzeln betrachtet, so wurden außer bei dem Symptom „Verstopfte Nase“ (46%) jeweils mehr als 50% aller Patienten, die unter dem jeweiligen Symptom litten, geheilt, d.h. die Symptome traten am Tag der Abschlußuntersuchung nicht auf. Im Mittel verschwanden in Zweidrittel der Fälle die Beschwerden, bei weiteren 10% trat eine graduelle Besserung der Beschwerden ein. Die besten Resultate wurden bei den Symptomen Augenrötung, Tränenfluß und Husten erzielt (Heilung zu jeweils etwa 75%, Besserung insgesamt in mehr als 80% der Fälle), die schlechtesten bei Juckreiz der Augen (immerhin noch 54% Heilungsquote und 7% graduelle Besserung) und bei einer verstopften Nase (Heilungsquote 46%, graduelle Besserung bei 21 %).

Sechsmal wurden Nebenwirkungen registriert: bei 2 Patientinnen wurden jeweils zu einem Termin Hautreaktionen vermerkt. Je eine Patientin klagte über Übelkeit bzw. „Druck auf die Augen“ (jeweils nach 2 Behandlungen). Bei einer Patientin wurde nach einer Injektion eine Lymphknotenschwellung dokumentiert. Eine Patientin litt nach der 9. Injektion unter Ödemen.

Allergische Beschwerden/Patientenprotokolle: Für die Zahl der beschwerdefreien Tage wurde bei allen Symptomkomplexen wie auch bei der völligen Beschwerdefreiheit Signifikanzniveau erreicht (Bild 6). Bei den aufaddierten Bewertungen der Beschwerden wurde ebenfalls bei allen erfaßten Lokalisationen eine signifikante Besserung der Beschwer-

den erreicht. Der Gesamtscore ging hochsignifikant zurück (Bild 7).

Zusatzmedikation/ Patientenprotokolle

In der ersten Woche der Behandlung benutzten 19 Patienten zusätzliche Medikamente zur Behandlung ihres Heuschnupfens (Bild 8). Die Zahl der

Tage, an denen zusätzliche Medikamente benötigt wurden, betrug in der ersten Woche durchschnittlich 2,3 Tage. Werden bei der Mittelwertbildung nur Patienten berücksichtigt, die irgendwann in dieser Woche Medikamente nahmen, so beträgt das arithmetische Mittel 4,8 Tage. Die

RUBERKEHL D5 – Heuschnupfen / Signifikante Symptome

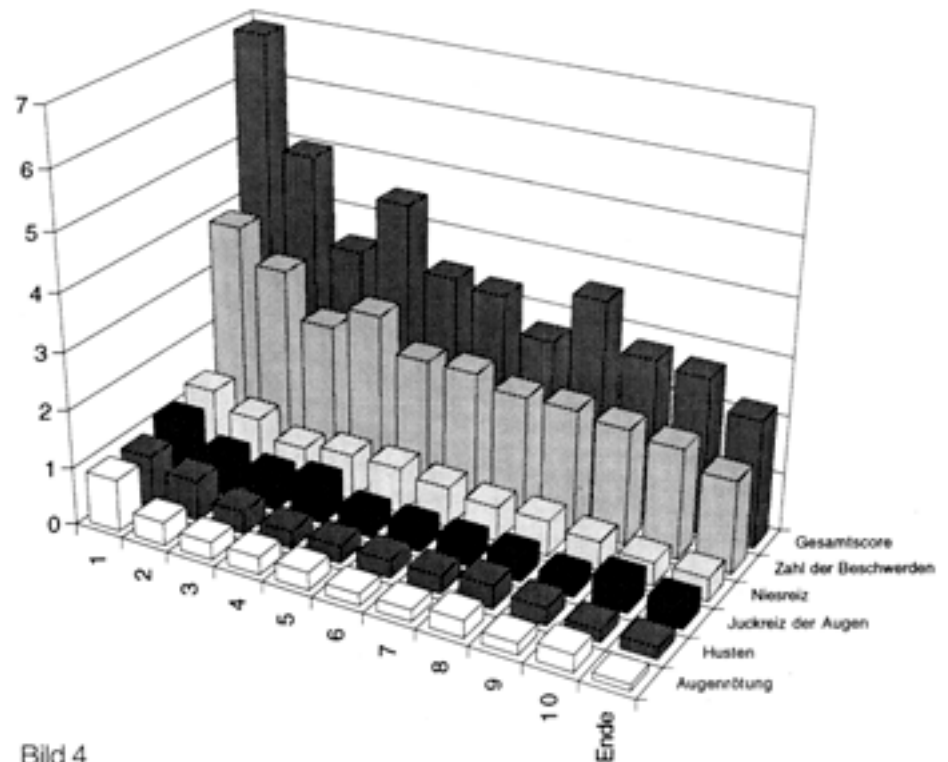


Bild 4

**RUBERKEHL D5 – Heuschnupfen
Symptombelastete Patienten Anfangs-/Abschlußuntersuchung**

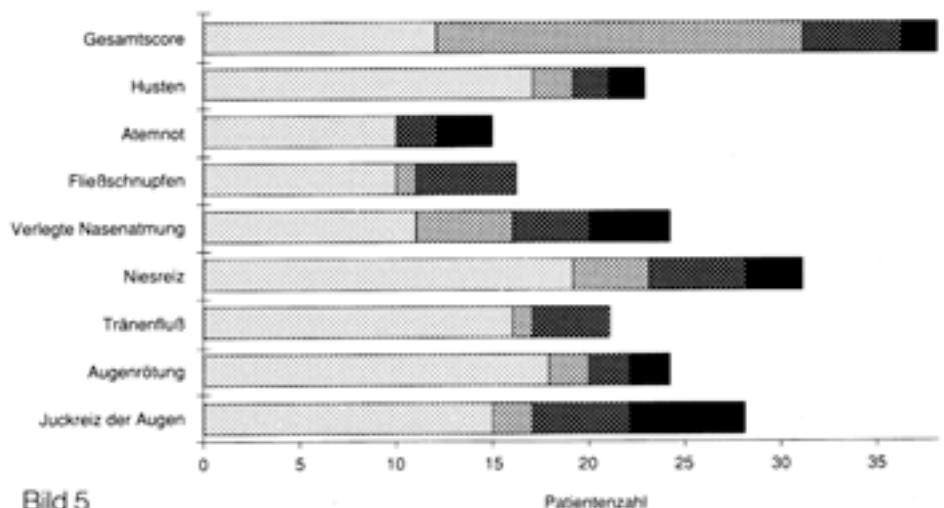


Bild 5

Zahl der Patienten, die zusätzliche Medikamente gegen Heuschnupfen benötigten, war in den letzten beiden Wochen der Beobachtung signifikant niedriger. In der vorletzten Woche gaben nur noch 11 Patienten an, andere Medikamente benutzt zu haben. In der letzten Woche waren dies noch 13 Personen, darunter 3, die in der ersten Woche keine zusätzliche Medikation benötigten. Somit gab es 9 Patienten, die im Gegensatz zur ersten Woche der Behandlung ohne zusätzliche Medikation auskamen.

Durch die geringere Zahl von Patienten, die zusätzliche Medikamente nahmen, ging die durchschnittliche Zahl der Tage mit zusätzlicher Medikation leicht, aber nicht signifikant zurück. Wenn aber nur Personen mit Medikamentenkonsum berücksichtigt werden, bleibt der Wert unverändert. Das heißt, Medikamente werden dadurch eingespart, daß einige Patienten die ganze Woche keine benötigen, und nicht dadurch, daß mal ein Tag bei der Medikation „überschlagen“ werden konnte.

Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die subjektiven Beurteilungen der Wirkung durch den Patienten bzw. durch den Arzt stimmen sehr gut überein (Bild 9). In über 50% der Fälle wurde die Wirkung sowohl vom Arzt als auch vom Patienten übereinstimmend als gut bezeichnet, nur 6 Patienten bzw. fünfmal der behandelnde Arzt beurteilte den Behandlungserfolg als schlecht. Die Verträglichkeit wird nur von einem Patienten in Übereinstimmung mit seinem Arzt als mittelmäßig eingestuft. In allen anderen Fällen bezeichnen sowohl der Patient als auch der behandelnde Arzt die Verträglichkeit als gut.

Die subjektive Beurteilung sowohl durch den Patienten als auch durch den Arzt war unabhängig vom Geschlecht, vom Alter des Patienten, der Dauer der Erkrankung und vom

RUBERKEHL D5 – Heuschnupfen
Zahl der beschwerdefreien Tage pro Woche
(Patientenprotokolle)

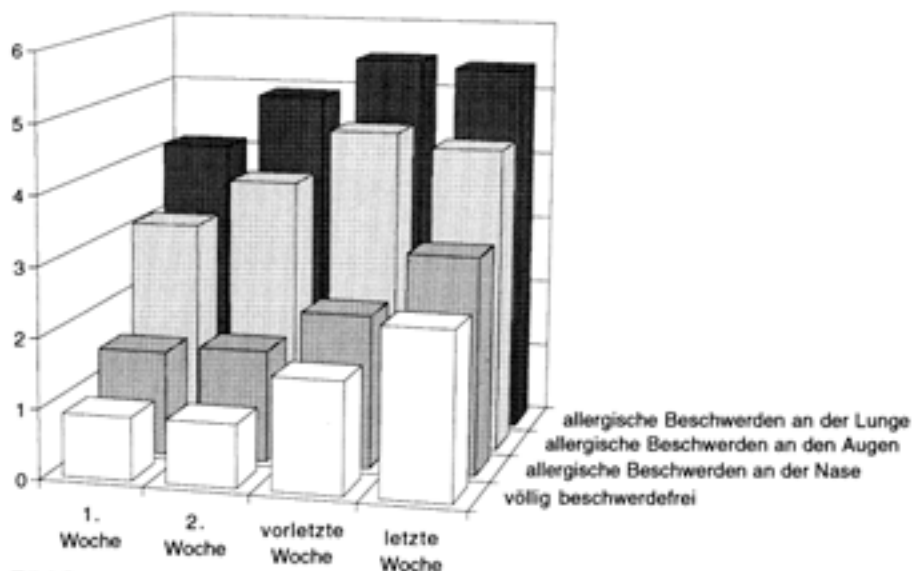


Bild 6

RUBERKEHL D5 – Heuschnupfen / Allergische Beschwerden

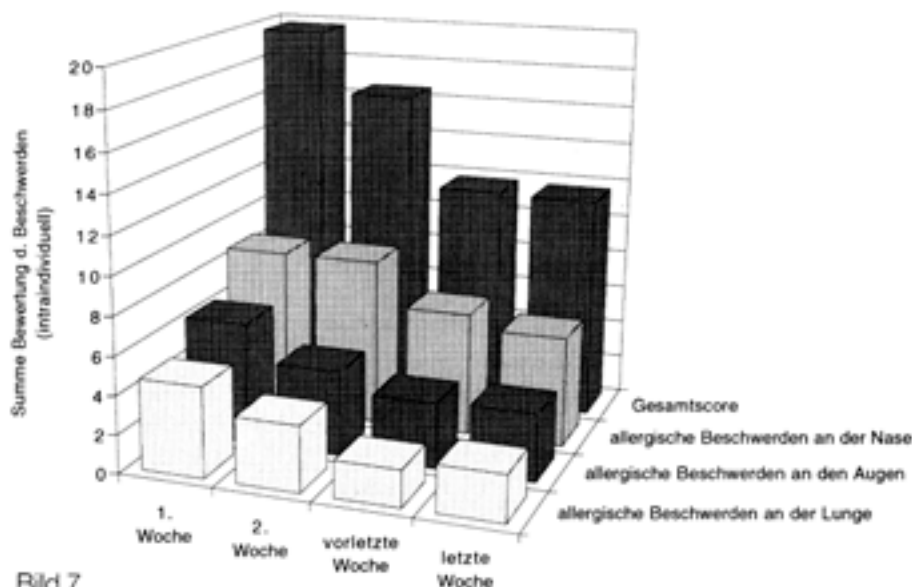


Bild 7

behandelnden Arzt. Diese Aussage trifft auch auf die Verlaufsdaten und die Eintragungen in die Patientenprotokolle zu. Die subjektive Beurteilung der Wirksamkeit korrelierte sehr gut mit der Veränderung der Symptome im Verlaufsbogen beziehungsweise den Angaben zu den allergischen Beschwerden im Patiententagebuch.

Zusammenfassung

In der Gegenüberstellung der Aufnahme- mit der Abschlußuntersuchung traten bei allen Symptomen signifikante Verbesserungen auf. Die Zahl der Patienten, die unter Juckreiz der Augen, Niesreiz, einer verstopften Nase, Fließschnupfen oder Atemnot litten, halbierte sich, wäh-



rend sich die Zahl der von Augenrötung, Tränenfluß oder Husten betroffenen Patienten noch stärker reduzierte. Von 38 Patienten, die am Tag der Aufnahmeuntersuchung Symptome des Heuschnupfens aufwiesen, hatten 12 bei der Abschlußuntersuchung keinerlei Beschwerden und bei 19 trat zumindest eine graduelle Besserung ein, während nur bei 2 Patienten keine Veränderung und bei 5 eine Verschlechterung ihrer allergischen Beschwerden dokumentiert wurde.

Auch der intraindividuelle Vergleich der Angaben zu den allergischen Beschwerden im Patiententagebuch zwischen den ersten und letzten Wochen der Studie zeigt den Erfolg der Behandlung: Sowohl die Zahl der mit Beschwerden erlebten Tage pro Woche als auch der Schweregrad der Beschwerden ging signifikant zurück. Auch die Zahl der Patienten mit notwendiger zusätzlicher Medikation nahm signifikant ab.

Über 50% der Patienten stufen in Übereinstimmung mit dem behandelnden Arzt die Wirkung der Behandlung als gut ein, nur 6 als schlecht. Der Erfolg der Behandlung war unabhängig von dem Geschlecht und Alter des Patienten, der Dauer der Erkrankung, dem behandelnden Arzt und dem Wetter.

RUBERKEHL D5 – Heuschnupfen / Zusatzmedikation (Patientenprotokolle)

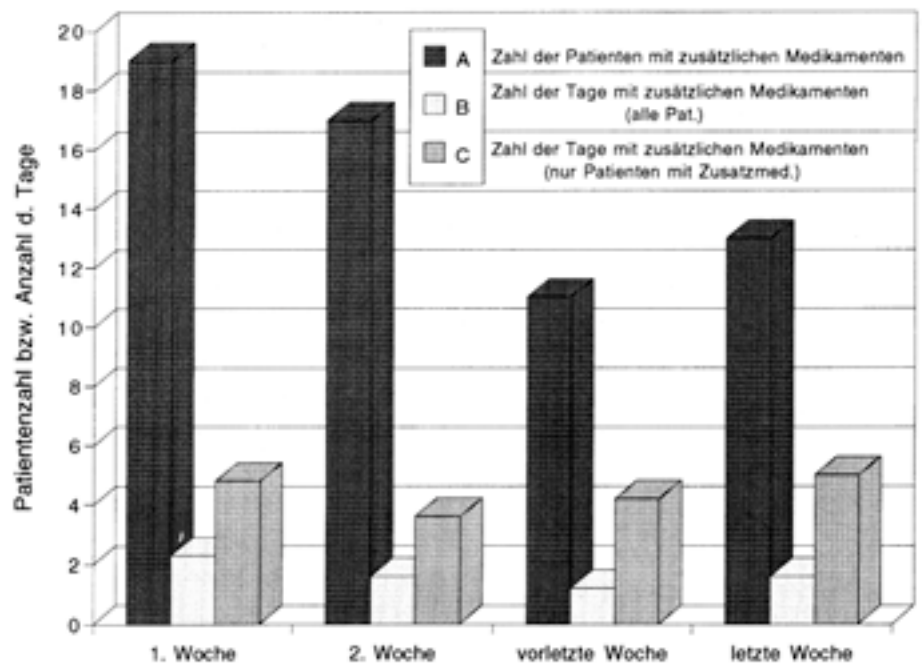


Bild 8

RUBERKEHL D5 – Heuschnupfen Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

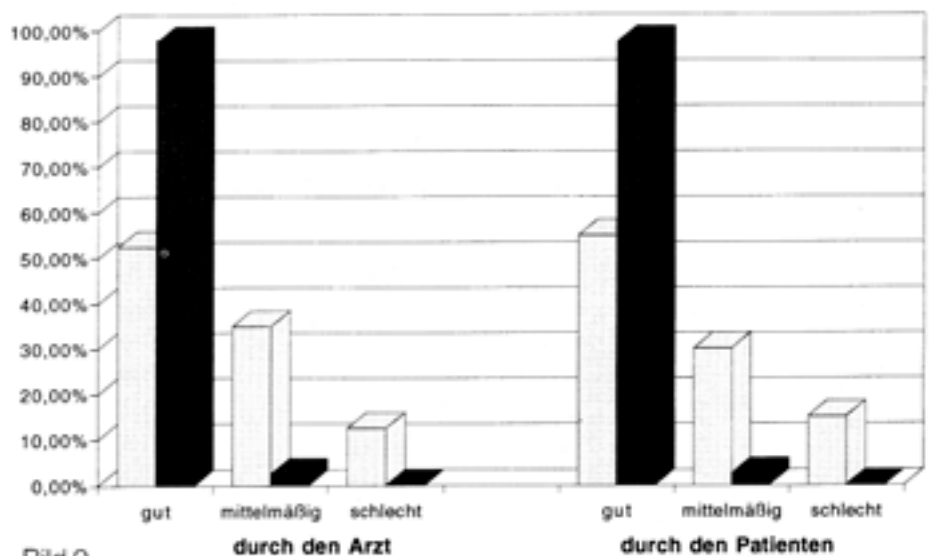


Bild 9