

Autogene Vakzination bei Therapie-resistenten bakteriellen Infektionen

Alternative Behandlungsoption in Zeiten zunehmender antimikrobieller Resistenzproblematik

Oliver Nolte, Nußloch

Die Behandlung von Infektionen mittels autogenen Vakzinen (syn. Autovakzine, Vakzinetherapie) stellte in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine allgemein akzeptierte Methode in der Behandlung von Infektionskrankheiten dar, verlor aber durch die Einführung der ersten Antibiotika nach und nach an Bedeutung. Das Prinzip der homologen Autovakzinierung besteht darin, den für eine gegebene Infektion ätiologisch verantwortlichen Erreger in Reinkultur zu isolieren und nachfolgend schonend abzutöten. Der so hergestellte Ganzzellimpfstoff wird dem Patienten in Intervallen mehrfach appliziert, um das Immunsystem wie mit einem Impfstoff zu modulieren. Diese Behandlungsalternative könnte im Zuge zunehmender Antibiotika-Resistenz und bei Therapie-resistenten Infektionen wieder an Bedeutung gewinnen und wird daher mit der vorliegenden Arbeit zur Diskussion gestellt.

Schlüsselwörter: Autogene Vakzine, Autovakzine, Therapie-resistente Infektionen, Immunmodulation, therapeutische Vakzine

Chemother J 2009;18:18-23.

Die Geschichte der Bekämpfung von Infektionskrankheiten begann lange vor Einführung antiinfektiv wirkender Substanzen mit der Entwicklung von prophylaktischen Impfstoffen. Erst das tiefere Verständnis von Infektionskrankheiten führte zu gezielten Möglichkeiten der Therapie – die ersten Ansätze blieben jedoch immunmodulatorischer Natur.

Nachdem Robert Koch *Mycobacterium tuberculosis* als die ätiologische Ursache der Schwindsucht beschrieben hatte, versuchte er, filtrierte Kulturüberstände von *M. tuberculosis* zur Therapie der Tuberkulose einzusetzen. Der Therapieversuch war bekanntermaßen ein tragischer Fehlschlag, markierte aber dennoch den Beginn einer neuen Therapieform, namentlich der Vakzinetherapie. Impfstoffe, hergestellt aus den die Infektion auslösenden Erregern, wurden zur Therapie eingesetzt, das Prinzip der aktiven Immunisierung wurde primär nicht zu prophylaktischen, sondern vor allem zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Vakziniert wurde mit Extrakten abgetöteter Erreger, die zuvor von dem erkrankten Patienten isoliert worden waren [29]. Hieraus leitete sich die zweite Bezeichnung, die der autogenen Vakzine oder der Autovakzine, ab [2]. Alternativ wurde auch mit Vakzinen aus Gemischen häufig isolierter Stämme der infizierenden Erregerart geimpft (Lagervakzinen [2], Übersicht in [16]). Nach einer Phase intensiver Nutzung der Vakzinetherapie in der Humanmedizin er-

losch das Interesse an Autovakzinen nach Einführung der Antibiotika relativ schnell. Alleine in Osteuropa, in Italien, aber auch in Deutschland gilt die autogene Vakzination als bekannte Therapieform. Antibiotika, zunächst die Sulfonamide als Chemotherapeutika im engeren Sinn, dann das Penicillin als Vertreter der antibiotisch wirksamen Naturstoffe, waren anders als autogene Vakzinen sofort, auch im Akutfall, verfügbar und breit einsetzbar.

Schnell nach Einführung der Antibiotika traten resistente Erreger auf [15]. Heute stellen Resistenzen gegen die wichtigsten Antiinfektiva-Klassen eines der größten Probleme der modernen Medizin dar. Gerade unter den gramnegativen Bakterien sind Erreger bekannt, die gegen alle derzeit zugelassenen Antibiotika resistent sind.

In einem Aufsatz zeichnet Casadewell [5] daher das Bild einer neuen Phase der antiinfektiven Therapie: Nach der präantibiotischen und der antibiotischen Ära sieht er die Zeit der Immunmodulation gekommen. Damit schließt sich gewissermaßen der Kreis zurück zur Vakzinetherapie,

Priv.-Doz. Dr. Oliver Nolte, Medizinisches Labor Brunner, Mainaustr. 48 a/b; 78464 Konstanz, E-Mail: o.nolte@labor-brunner.de

Eingang des Manuskripts: 1. Oktober 2008

die letztlich nichts anderes als eine frühe Form der Immunmodulation darstellte. Es macht daher Sinn, im Licht der zunehmenden Resistenzproblematik und eines sich ankündigenden Paradigmenwechsels in der antiinfektiven Therapie einen Blick auf die auch heute noch wenig genutzte Vakzinetherapie zu werfen und ihren Wert zu hinterfragen. Möglicherweise kann gerade die vertiefte Betrachtung dieser Behandlungsmethode Wege in und Möglichkeiten für das Zeitalter der Immunmodulation aufzeigen. Die vorliegende Arbeit soll daher als Anreiz zu einer kritischen Diskussion der sogenannten autogenen Vakzine, dem heutigen Pendant zur Vakzinetherapie, dienen.

Antimikrobielle Resistenz vs. Therapie-Resistenz

Das Auftreten von In-vitro-Resistenzen gegen Antibiotika bedeutet für den Arzt, der akut Erkrankte behandeln muss, eine unter Umständen massive Einschränkung seiner therapeutischen Optionen. Patienten mit Infektionen durch ESBL-produzierende Erreger beispielsweise weisen ein im Mittel 3,6-mal höheres Letalitätsrisiko auf als Patienten mit Infektionen verursacht durch Beta-Lactam-empfindliche Erreger – im Wesentlichen weil die adäquate Therapie aufgrund der Resistenz zu spät einsetzt [23].

Anders stellt sich die Situation bei Infektionen dar, die chronisch verlaufen oder ein (chronisch) rezidivierendes Auftreten zeigen, dabei die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich werden. Hier muss nicht die antimikrobielle Resistenz der Erreger ursächlich für das Ausbleiben des Behandlungserfolgs sein. Vielmehr tragen hier möglicherweise spezifische wirtsseitige Faktoren wie eine inadäquate Immunreaktion in Verbindung mit spezifischen Virulenzfaktoren der Erreger zum chronischen Krankheitsgeschehen oder zum wiederholten Auftreten der Erkrankung bei. Unter diesen Umständen kann auch die adäquate Behandlung einer Infektion mit einem gegen Standardantibiotika empfindlichen Erreger erfolglos verlaufen. In diesem Fall liegen Therapie-resistente Infektionen vor. So waren ein wesentlicher Teil von Escherichia-coli- und Pseudomonas-aeruginosa-Isolaten von Patienten mit Therapie-resistenten rezidivierenden Harnwegsinfektionen tatsächlich in vitro weitgehend empfindlich gegen verfügbare Standardantibiotika [Thrull, schriftliche Mitteilung 2007]. Vergleichbare Befunde wurden bei Furunkulose-Patienten erhoben. Eine Sammlung von 48 Staphylococcus-aureus-Isolaten von Patienten, die zwischen 2001 und 2004 eine Behandlung mit einer autogenen Vakzine wegen rezidivierender Furunkulose erhielten, wies nicht einen einzigen Methicillin-resistenten S.-aureus(MRSA)-Stamm auf. Bis auf die bei S. aureus weit verbreitete Penicillin-Resistenz zeigten die Isolate keine bemerkenswerten Resistenzen [17].

In der Entwicklung neuer therapeutischer Optionen zur Therapie von Infektionskrankheiten sollten daher beide Probleme Beachtung finden, sowohl die Antibiotika-Resistenz als auch die Therapie-Resistenz.

Insbesondere im Bereich der Therapie-resistenten Infektionen erscheinen immunmodulierende Maßnahmen eine vielversprechende Alternative zu sein.

Alternativen: Immunmodulierende Therapieansätze

Eine ganze Reihe sogenannter „alternativer“ Behandlungsmethoden ist in den letzten Jahren evaluiert worden, beispielsweise die oberflächliche Behandlung mit ätherischen Pflanzenextrakten wie dem Teebaumöl (äußerlich anwendbar, führt zu lokal stärkerer Durchblutung und wirkt dadurch hemmend auf Bakterien) [8, 11] oder die Phagentherapie (Einsatz Stamm-spezifischer oder Spezies-spezifischer Bakteriophagen oder Bakteriophagen-Cocktails) für die topische wie systemische Anwendung [1, 10, 12]. Bei der Phagentherapie handelt es sich um eine Therapieform, die in Osteuropa vorwiegend zum Einsatz kam und noch kommt und dort eine vergleichbare Stellung wie die autogene Vakzination einnimmt. In Mitteleuropa und den USA stieß diese Methode in den letzten Jahren auf zunehmendes Interesse, regulatorisch jedoch auch auf gewisse Unsicherheiten [27]. Daneben befinden sich in Deutschland immunmodulierende Präparate in der Anwendung. Zu nennen wären hier beispielsweise Gynatren[®], ein Bakterin aus acht verschiedenen Lactobacillus-Stämmen, eingesetzt zur Beeinflussung von rezidivierenden, unspezifischen bakteriellen Scheidenentzündungen. Das intramuskulär anzuwendende Präparat kann am ehesten als unspezifischer Immunmodulator angesehen werden. Ebenfalls als Bakterin, jedoch als orale Darreichungsform zur Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfekten kann Uro-Vaxom[®] beschrieben werden. Es besteht aus Stämmen von E. coli und stellt damit ein Antigengemisch dar, das im Prinzip einer therapeutischen Vakzine gleicht. Staphypan Berna besteht als Bakterin aus inaktivierten S. aureus, Staphylococcus epidermidis und Anatoxin und wurde beispielsweise zur Behandlung der Fibromyalgie eingesetzt [30].

Die genannten Bakterine, Uro-Vaxom[®], Gynatren[®] und Staphypan Berna, enthalten repräsentative antigenetische Varianten der häufigsten Erreger und entsprechen somit den früheren Lagervakzinen [2]. Es handelt sich um Arzneimittel, die auf Vorrat produziert werden und damit sofort verfügbar sind.

Davon abzugrenzen ist zur spezifischen Stimulierung der eigenen Abwehr die autogene Vakzine, die auf dem Infektions-verursachenden Erreger als Grundlage und damit der Patienten-individuellen antigenetischen Variante beruht. Diese individuellen Impfstoffe wie bspw. UniVaccin[®] benötigen für die Herstellung mehr als zwei Wochen. Ihr Vorteil liegt gegenüber den sofort verfügbaren Bakterinen in der außerordentlich hohen antigenetischen Spezifität.

Hinsichtlich der Immunmodulation spielen nur letztgenannte Verfahren eine Rolle, in beiden Fällen handelt es sich um therapeutische Impfstoffe.

Die Autovakzination

Definitionen

Derzeit liegt keine durchgängig akzeptierte Definition für die Methode der Autovakzination vor. Historisch wurde zunächst der Begriff der Vakzinetherapie (angelehnt an den englischen Begriff vaccine therapy) verwendet [29]. Die Vak-

Tab. 1. Vorschlag für einheitliche Definitionen (letzte Spalte) für Präparationen zur therapeutischen Impfung im deutschen (erste Spalte) und englischen (zweite Spalte) Sprachgebrauch. Die Zusammenstellung berücksichtigt nicht die auf einem homologen Prinzip beruhenden Tumorkvakzinen, die auch unter der Bezeichnung „antitumor autovaccine“ geführt werden.

Bezeichnung	Englische Bezeichnung	Definition
Autogene Vakzine	autogenous vaccine	Verwendung des homologen Erregers im Sinne einer Individualrezeptur zur Therapie rezidivierender oder chronischer Infektionen. Der für die Vakzineherstellung verwendete Erreger ist gleichzeitig der für die zu behandelnde Infektion/Erkrankung ätiologisch verantwortliche (= ätiopathogene) Erreger und ist patientenindividuell gewonnen
Autovakzine	autovaccine	Wird durch den Begriff „autogene Vakzine“ ersetzt
Autovaccine	autovaccine	Verwendung heterologer Erreger im Sinne einer unspezifischen Immunmodulation. Der verwendete Erreger (bspw. intestinale E. coli) stammt zwar vom Patienten selber, ist aber nicht der Infektions- bzw. Krankheitsauslösende Erreger
Bakterin	bacterin	Vorgefertigte Erregersuspensionen zur therapeutischen Immunisierung bei (rezidivierenden) Infektionen, die mutmaßlich von dem bzw. den als Antigen verwendeten Erreger/n ausgelöst wurden. Unter diese Definition, die teilweise mit dem alten Begriff des Lagervakzins übereinstimmt, würden solche Arzneimittel wie Urovaxom oder Gynatren fallen

zinetherapie fußte auf der therapeutischen Gabe von aus Infektionserregern hergestellten Ganzzell-suspensionen. Hierbei wurde weiter unterschieden zwischen der autogenen Vakzine (auch mit dem synonymen Begriff Autovakzine bzw. – aus dem Englischen entlehnt – mit Autovaccine belegt) und der Lagervakzine. Die Vakzinetherapie unter Verwendung der Lagervakzine bediente sich vorgefertigter Suspensionen, der verwendete Erreger war also nicht identisch, wohl aber von derselben Spezies oder nahe verwandt mit dem Infektionserreger [2]. Kam eine autogene Vakzine zur Anwendung, handelte es sich um Suspensionen, die aus dem von einem Patienten isolierten Erreger hergestellt und nur diesem Patienten auch wieder appliziert wurden. Der Unterschied begründete sich im Wesentlichen aus dem therapeutischen Erfordernis, bei akuten Infektionen schnell behandeln zu müssen, wohingegen bei chronischen oder chronisch rezidivierenden Erkrankungen genügend Zeit zur Zubereitung des individuellen Impfstoffs bestand [2, 16].

Im deutschen Sprachraum werden heute die Begriffe autogene(s) Vakzin(e) [26], Autovakzin(e) [16] und Autovaccine [22] verwendet. Hinter den drei Begriffen verbergen sich zwei unterschiedliche Ansätze. Während autogene Vakzine [26] und Autovakzine [16] den homologen Ansatz (der für die Herstellung der Erregersuspension verwendete Erreger stammt aus dem infektiösen Geschehen oder ist mit diesem identisch) der Vakzinetherapie meinen, verbirgt sich hinter Autovaccine [22] die Herstellung von Suspensionen aus E. coli der Darmflora eines betroffenen Patienten. Letztgenannter Ansatz beschreibt eher eine heterologe, von den Autoren auch als autolog bezeichnete Anwendung (verwendeter Erreger bzw. Antigensuspension entsprechen nicht oder nicht notwendigerweise dem infektionsverursachenden Erreger). Beim ersten Ansatz handelt es sich demnach um einen Patienten- und Erregervarianten-spezifischen Ansatz, wohingegen dem zweiten Ansatz eine klare Verbindung zwischen Ätiologie der Krankheit und dem als Antigen verwendeten Erreger fehlt.

Gerade wegen der mangelnden begrifflichen Schärfe werden an dieser Stelle Definitionen vorgeschlagen (Tab. 1), die künftig helfen sollen, die Ansätze präziser zu bezeichnen.

Die hier vorgeschlagenen Definitionen lehnen sich eng an für den veterinärmedizinischen Bereich vorgeschlagene an [28], sollen hier aber ausschließlich für die humanmedizinische Anwendung vorgeschlagen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Begriff „autovaccine“ auch Verwendung findet für Therapien mit Antikörpern gegen Zytokine oder für Tumor-basierte Präparationen in der Krebstherapie.

Herstellungs- und Applikationsverfahren

Die Herstellung einer autogenen Vakzine geht von der Isolierung des für die zu behandelnde Infektion/Erkrankung ätiologisch verantwortlichen Erregers aus und umfasst die Herstellung einer inaktivierten Keimsuspension in definierter Dichte, die dann in einer definierten Anzahl von Einzeldosen verabreicht wird. In Ermangelung von klaren Definitionen und als Ergebnis eines langen Zeitraums, in dem unterschiedliche Labore für ihre ‚Klientel‘ autogene Vakzinen hergestellt haben, liegt derzeit kein einheitliches Herstellungsschema vor. Zwar trifft das vorstehend skizzenhafte Herstellungsschema prinzipiell für alle dem Verfasser bekannten autogenen Vakzinen zu, im Detail ergeben sich aber zwischen den Protokollen der herstellenden Labore doch Unterschiede.

Die Unterschiede betreffen dabei die Konzentration der abgetöteten Erreger in der Vakzinsuspension ggf. die Verwendung geringer Zusätze von Konservierungsstoffen wie Phenol, Formalin oder Thiomersal. Moderne Herstellungsverfahren verzichten nunmehr auf chemische Zusätze, die Inaktivierung der Erregersuspensionen findet in Reinräumen unter thermischer Einwirkung statt. Daneben variiert die Anzahl der bereitgestellten Vakzineampullen. Hintergrund bei letztgenanntem Aspekt ist, dass im Rahmen der Autovakzinierung im Regelfall nicht nur einmal behandelt wird, sondern mehrfach. Die Anzahl der zu verabreichenden Dosen (Ampullen) innerhalb eines Behandlungsschemas reicht dabei von acht bis zu 16 oder mehr. Neben Applikationsprotokollen mit Ampullen einer immer gleichen Konzentration an abgetöteten Erregern sind auch solche bekannt, bei denen zwei verschiedene Konzentrationen, die geringere für die ersten Applikationen, die höhere für

die Folgeapplikationen, Verwendung finden. Die Applikationsintervalle reichen von vier- bis fünftägig bis hin zu monatlich, wobei auch Behandlungsschemata bekannt sind, bei denen die Patienten die ersten vier Applikationen im Wochenrhythmus, die folgenden Applikationen dann aber in länger auseinander liegenden Intervallen bekommen. Schlussendlich sind Unterschiede in der Applikationsart beschrieben. Neben der subkutanen Applikationsform wird die intrakutane Applikationsform angewendet [3]. Die intramuskuläre Applikation wird ebenso [20] beschrieben. In Einzelfällen fanden auch orale oder topische Applikationen von hoch konzentrierten Suspensionen Anwendung [3]. Im Regelfall dürfte dem jeweils Verwendung findenden Applikationsschema sowie der Applikationsroute keine Studie zugrunde liegen, vielmehr scheinen Überlieferungen oder Erfahrungswerte das Applikationsschema zu beeinflussen.

Indikationen

Zur „Blütezeit“ der Vakzinetherapie in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts handelte es sich bei dieser Behandlung um die Standardtherapie bei Infektionskrankheiten, vergleichbar dem Status, den heute Antibiotika in der Medizin haben.

Anwendung fand die Vakzinetherapie demnach bei fast allen damals bekannten, durch Bakterien (und auch Pilze) ausgelösten Infektionskrankheiten. Monografien aus dem ersten Drittel des 20. Jahrhunderts [2, 9, 19] beschreiben detailliert die Anwendung autogener Vakzinen bei pyogenen Hautinfektionen, bei Infektionen des Respirationstrakts, einschließlich der Tuberkulose, oder bei Harnwegsinfektionen. Für jede einzelne der genannten Indikationen finden sich in den Schriften Schilderungen über die Wirksamkeit, ergänzt über Informationen zur Herstellung (Dichte der Keimsuspensionen) und zur Anwendung (Anzahl der Anwendungen und vor allem Anzahl der zu verabreichenden Erreger) [2].

Die Breite an möglichen Indikationen war sicher der fehlenden Behandlungsalternative geschuldet. Über die Jahrzehnte blieben einige Indikationsgebiete erhalten, von denen heute noch solche eine Berechtigung haben, in denen sich diese Therapieform als besonders wirksam gezeigt hat.

Zu den Hauptindikationen aus heutiger Sicht zählen mit Sicherheit die (rezidivierende), durch *S. aureus* ausgelöste Furunkulose [17] sowie lokal inflammatorische Läsionen der Haut und Weichteile, eingeschlossen postoperative Infektionen [20], und rezidivierende bzw. Therapie-resistente Harnwegsinfektionen mit gramnegativen Erregern als ätiologisches Agens. Weitere Indikationen homologer autogener Vakzinen sind die Acne vulgaris (ausgelöst durch *Propionibacterium acnes*) [21], die Sinusitis (diverse Erreger, hier jedoch Überlagerung durch prädisponierende und anatomische Faktoren) [18] sowie die Osteomyelitis (Autovakzination als „Monotherapie“, beispielsweise [6, 7], oder als adjunkte Therapie in Verbindung mit weiteren therapeutischen Maßnahmen wie antibiotischer Behandlung [4, 24]). Thrull [25] setzte die Methode bei Patienten mit beginnender Parodontitis ein. Darüber hinaus existieren Fallberichte aus diversen Indikationsgebieten.

Wirkprinzip und Wirkungsmechanismus

Über das Wirkprinzip liegen bislang keine detaillierten Untersuchungen vor. Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, mit dem begrenzten Verständnis des Immunsystems, wurden Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus angestellt, die im Wesentlichen auf den Opsoninen fokussierten (z. B. [2, 19]), die nach heutigem Verständnis möglicherweise mit spezifischen Antikörpern gleichzusetzen sind. Untersuchungen zeigten, dass es im Verlauf einer Autovakzinierung zu einer Normalisierung der Opsoningehalte im Serum der Patienten kam.

Obleich nach Wissen des Verfassers keine Arbeiten publiziert sind, die nach modernen Standards den Wirkungsmechanismus untersucht haben, lassen sich doch Parallelen aus Tierexperimenten ziehen. So zeigten Lee et al. [14] in einer Arbeit mit Kapselpolysacchariden von *S. aureus*, dass die Immunisierung von Mäusen mit Formalin-inaktivierten *S. aureus* (Ganzzellsuspensionen) zu weit höheren Antikörpertitern gegen die Kapselpolysaccharide führte als die Immunisierung mit den gereinigten Kapselpolysacchariden. Überraschenderweise waren gerade die Mäuse, die mit den Ganzzellsuspensionen geimpft waren, zu 100% gegen eine Infektion mit dem entsprechenden *S.-aureus*-Stamm geschützt, während der Schutz bei den mit gereinigten Kapselpolysacchariden immunisierten Mäusen nur partiell war. Die Daten deuten darauf hin, dass durch Verwendung mit Formalin inaktivierten Ganzzellsuspensionen ein belastbarer humoraler Schutz in der Maus erreicht werden kann. Ob diese Befunde so auf das Prinzip der autogenen Vakzination übertragbar sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Wirksamkeit

Bislang liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit einer Therapie mit einer autogenen Vakzine vor. Die gute Wirksamkeit einer autogenen Vakzinierung bei chronisch rezidivierenden bakteriellen Infektionen zeigen jedoch über Jahrzehnte publizierte Fallbeschreibungen von Patientengruppen (wobei sich die Therapie der chronisch-rezidivierenden Furunkulose und der Harnwegsinfektionen als besonders wirksam erwiesen hat), allerdings ohne Betrachtung einer geeigneten Vergleichsgruppe. Das Fehlen von Studien schwächt die Therapie aus Sicht der evidenzbasierten Medizin. Das Argument, klinische Studien seien wegen der Individualität des Therapieprinzips prinzipiell nicht möglich, sollte nicht zählen. Insbesondere in den beiden Kernindikationen rezidivierende Furunkulose und Harnwegsinfektion sind Studien vorstellbar. Da es sich in beiden Fällen um Infektionskrankheiten mit Rezidivneigung handelt, würde sich als primärer Endpunkt die Reduktion der Rezidivhäufigkeit bei autogener Vakzinierung als Zusatzmedikation zur Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie allein anbieten. Im Fall der Furunkulose besteht die Standardtherapie aus der Inzision und Drainage der betroffenen Läsion. Ein Studienprotokoll könnte demnach vorsehen, einen Teil der Patienten mit einer autogenen Vakzine weiterzubehandeln. Vom Studiendesign her würde die Vorgeschichte des Patienten (= Rezidivhäufigkeit vor autogener Vakzinierung) als Vergleichsgröße für die Rezidivhäufigkeit nach Standardtherapie bzw. Standardtherapie in

Verbindung mit einer Behandlung durch autogene Vakzine dienen. Eine geplante Behandlung mit der autogenen Vakzine erfordert ohnehin in beiden Fällen primär die Standardtherapie, bei der Furunkulose die chirurgische Intervention, bei der Harnwegsinfektion die Behandlung der akuten Episode mit Antiinfektiva. Während die Standardtherapie läuft, muss die Vakzine erst hergestellt werden.

Als wichtiger Faktor bei neuen Studien dürften sich die Probandenanzahl und die mit der Studie verbundenen Kosten herausstellen. Geht man von einer (überaus günstigen) 50% „superiority“ zugunsten der Prüfbehandlung (= autogene Vakzine) bei einer mittleren Rezidivquote von 30% bei Standardbehandlung im Fall der Furunkulose aus ($\Delta = 15\%$), so benötigt man bei einer (moderaten) Power von $P = 80\%$ bereits ein Stichprobe von etwa 250 Individuen (1:1 Verteilung der Behandlungsgruppen)*. Für Hersteller von autogenen Vakzinen ist eine solche Studie ökonomisch eine große Herausforderung, für akademische Gruppen allein nicht zu realisieren. Da der Nutzen der Therapie über Fallbeschreibungen in großer Zahl sowie Anwendungsbeschreibungen über einen Zeitraum von über 100 Jahren empirisch beschrieben ist, sollte auch eine „proof of concept“-Studie mit vergleichsweise kleiner Anzahl an Patienten und damit schwächerer Aussagekraft einen wesentlichen Beitrag zur seriösen Neubewertung der Methode leisten.

Auch wenn der Wirkungsmechanismus an sich nur wenig verstanden ist, dürfte ein den Therapieerfolg stützendes Studienergebnis doch die Akzeptanz der Behandlungsmethode erhöhen.

Diskussion

Die Methode der autogenen Vakzination wurde in der vorliegenden Arbeit in Form eines Übersichtsartikels vorgestellt und im Zusammenhang mit aktuellen Trends hinsichtlich der Antibiotika-Resistenz diskutiert.

Der Autor stellt folgende These, die er selber vertritt, und folgende Antithese zur Diskussion:

These

Die therapeutische Impfung unter Verwendung von autogener Vakzine stellt in solchen Fällen eine sinnvolle Alternative dar, in denen Patienten unter chronischen bzw. chronisch rezidivierenden Therapie-resistenten Infektionen leiden. Hierunter versteht der Autor das Auftreten von drei oder mehr Episoden innerhalb eines Jahres, ausgelöst durch den gleichen Erreger, trotz angemessener Standardtherapie. Das Indikationsspektrum umfasst Formen lokaler kutaner Entzündungen (Furunkel, Karbunkel, Follikulitis, Acne), Infektionen der ableitenden Harnwege sowie weitere Krankheitsentitäten, die einen dezidierten

Erregernachweis haben und sich als Therapie-resistent herausgestellt haben. Der gezielte Einsatz von autogener Vakzine bei sorgfältiger Diagnosestellung und -absicherung sowie klarer Indikationsstellung kann zu einer Reduktion des Einsatzes von Antibiotika beitragen. Therapeutische Erfolge reduzieren den Leidensdruck der Patienten und führen damit bei betroffenen Patienten zu einer gesteigerten Lebensqualität. Ein Wirksamkeitsnachweis im Sinne einer „proof of concept“-Studie sollte angestrebt werden. Ein entsprechender Nachweis sollte als Grundlage dienen, die Methode als Kassenleistung betroffenen Patienten zugänglich zu machen. Darüber hinaus lassen sich unnötige Kosten im Gesundheitssystem (z. B. operative Verfahren, teure Reserveantibiotika) einsparen.

Antithese

Die therapeutische Impfung unter Verwendung einer autogenen Vakzine entspricht nach heutigem Stand der Wissenschaft nicht evidenzbasierter Medizin und kann daher nicht als alternative Behandlungsmethode empfohlen werden. Die vorliegenden Daten zu dieser Behandlung reichen nicht aus, eine Wirksamkeit jenseits einer Placebo-Wirkung anzunehmen und/oder den zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus zu verstehen. Sofern außer Fallbeschreibungen therapeutischer Erfolge keine evidenzbasierten Daten aus klinischen Studien vorgelegt werden können, sollte die Methode weiter als IGELeistung bzw. als Methode ohne nachgewiesene Wirkung geführt werden.

Interessenkonflikt

Oliver Nolte hat von der Firma Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG ein Vortragshonorar erhalten.

Mit Herrn Dr. Thrull arbeitete er gemeinsam an einem Projekt, Firma Uni-Vaccin GmbH.

Autogenous vaccination for the treatment of therapy-resistant bacterial infections

Autogenous vaccination (autovaccination) was a well accepted method for the treatment of infectious diseases in the first half of the 20th century. Following invention of antimicrobial agents, autovaccines lost their importance in human medicine. The principle of homologous autovaccination is to isolate the disease causing microorganism from the site of infection. Following growth to pure culture, the organism is inactivated to produce an inactivated whole cell vaccine which is given to the patient in several intervals. The treatment aims at modulating the immune system in the way classical prophylactic vaccines do. Since we face the problem of rapidly growing rates of antimicrobial resistance, autovaccination may provide a treatment alternative at least in those patients which suffer from treatment refractory infections. The concept of autogenous vaccination is offered for discussion in the current paper.

Keywords: Autogenous vaccine, autovaccine, therapy refractory infections, immune modulation, therapeutic vaccine

Literatur

1. Alisky J, Iczkowski K, Rapoport A, Troitsky N. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *J Infect* 1998;36:5–15.
2. Allen RW. Die Vakzintherapie. Ihre Theorie und praktische Anwendung. Nach der vierten Auflage des Originals. Dresden und Leipzig: Verlag von Theodor Steinkopff, 1914.
3. Bindewald A. Untersuchungen zur Autovakzination bei bakteriellen Infektionskrankheiten des Menschen. Heidelberg: Dissertation Medizinische Fakultät der Universität 2001.
4. Boloczko S, Bładowski K. Autovaccine used in comprehensive treatment of staphylococcal inflammation of bone. *Medycyna Doswiadczalna I Mikrobiologia (Warszawa)* 1994;46:51–7.
5. Casadevall A. The third age of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:1414–6.

*Für die Berechnung wurde beispielhaft angenommen, dass das Rezidivrisiko eines Patienten mit rezidivierender Furunkulose nach Standardbehandlung (= chirurgische Spaltung ohne antibiotische Medikation) bei 30% liegen würde, bei einer kombinierten Behandlung aus chirurgischer Spaltung (zusätzlich erforderlich zur Materialgewinnung für die Herstellung des Vakzins) in Verbindung mit der Prüfmedikation (=autogenes Vakzin) hingegen die Rezidivquote lediglich halb so hoch ist. Bei dem resultierenden Δ von 15% ergibt sich bei einer Power P von 80% und einem 95%-Konfidenzintervall in einer Placebo-kontrollierten Studie eine Anzahl von mindestens 250 Probanden

6. De Vito D, Mastrorillo G, Rizzo G. Trattamento con autovaccino delle osteomieliti croniche. *Igiene Moderna* 2002;118:267–74.
7. De Vito D, Rizzo G. Il ritorno di una pratica trascurata: la terapia con autovaccini. *Igiene Moderna* 1999;112:1245–51.
8. Flaxman D, Griffiths P. Is tea tree oil effective at eradicating MRSA colonization? A review. *Br J Community Nurs* 2005;10:123–6.
9. Fleming A, Petrie GF. Recent advances in vaccine and serum therapy. Philadelphia: P. Blakiston's Son & Co. Inc., 1934.
10. Gorski A, Weber-Dabrowska B. The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:511–9.
11. Halcon L, Milkus K. Staphylococcus aureus and wounds: a review of tea tree oil as a promising antimicrobial. *Am J Infect Control* 2004;32:402–8.
12. Huff WE, Huff GR, Rath NC, Balog JM, et al. Alternatives to antibiotics: utilization of bacteriophage to treat colibacillosis and prevent foodborne pathogens. *Poult Sci* 2005;84:655–9.
13. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus TA. PEG-Resistenzstudie 2004 – Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. www.p-e-g.org 2004.
14. Lee JC. Capsule and vaccine development. In: Honeyman AL, Friedman H, Bendinelli M (editors). *Staphylococcus aureus infection and disease*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001:39–47.
15. McGowan JE Jr. Resistance in non-fermenting Gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006;119:S29–36.
16. Nolte O. Autovaccine – Ein Überblick. *Mikrobiologe* 2001;11:11–6.
17. Nolte O, Haag H, Zimmermann A, Geiss HK. Staphylococcus aureus positive for the Panton-Valentine Leukocidin genes but methicillin susceptible in patients with furunculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:477–9.
18. Okrasinska-Cholewa B. Clinical evaluation of treating accessory nasal sinus disease in children using autovaccine. *Med Dosw Mikrobiol (Warszawa)* 1994;46:67–73.
19. Reiter H. *Vaccinetherapie und Vaccinediagnostik*. Stuttgart: Verlag von Ferdinand Enke, 1913.
20. Rizzo C, Brancaccio G, De Vito D, Rizzo G. Efficacy of autovaccination therapy on post-coronary artery bypass grafting methicillin-resistant Staphylococcus aureus mediastinitis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:228–9.
21. Rubisz-Brzezinska J, Wilk-Czyz R, Brzezinska-Wcislo L, Kasprovicz A. [Clinical evaluation of serious forms of acne treated with autovaccine.] *Med Dosw Mikrobiol (Warszawa)* 1994;46:5–9.
22. Rusch V, Ottendorfer D, Zimmermann K, Gebauer F, et al. Results of an open, non-placebo controlled pilot study investigating the immunomodulatory potential of autovaccine. *Arzneimittelforschung* 2001;51:690–7.
23. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, et al. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1257–62.
24. Sologub VV. [Experience in using an autovaccine in treating patients with chronic osteomyelitis.] *Lik Sprava* 1992;11:122–5.
25. Thrull RH. Parodontitis marginalis und kardiovaskuläre Erkrankungen: Autovaccine-Therapie. *Dtsch Arztebl* 2000;97:A-323/B-273/C-255.
26. Thrull RH, Lott R. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Stämme: Nebenwirkungsfreie Immunisierung. *Dtsch Arztebl* 2005;102:A-1069.
27. Verbeken G, De Vos D, Vaneechoutte M, Merabishvili M. European regulatory conundrum of phage therapy. *Future Microbiol* 2007;2:485–91.
28. Weiss H-E, Nolte O, Bracknies S, Pfefferle T, et al. Autovaccine (autogene Vakzination) in der Behandlung von Pferdekrankeheiten am Beispiel der Metritis. *Tierärztliche Umschau* 2007;62:659–66.
29. Wright AE. On therapeutic inoculations of bacterial vaccines, and their practical exploitation in the treatment of disease. *Br Med J* 1903;1069–74.
30. Zachrisson O, Colque-Navarro P, Gottfries CG, Regland B, et al. Immune modulation with a staphylococcal preparation in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: relation between antibody levels and clinical improvement. *Eur J Clin Microbiol Infectious Dis* 2004;23:98–105.