

## Harnwegsinfekte

# Prophylaxe mit Autovakzinen

THOMAS ELLWANGER, ELKE HESSDÖRFER

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Ursachen für einen Arztbesuch. Mindestens jede vierte Frau zwischen 20 und 40 Jahren ist betroffen, die Rezidivrate liegt bei 20–50%. Als interessante Prophylaxemaßnahme könnte sich die Therapie mit AutoColiVaccinen erweisen. Diese Behandlung mit inaktivierten, körpereigenen Erregern ist schon seit Jahrzehnten in der Erfahrungsmedizin etabliert.

**D**ie seit 2010 in der S3-Leitlinie empfohlene Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis mit Fosfomycin oder Nitrofurantoin wird im klinischen Alltag bisher wenig umgesetzt. Wurden laut einem Survey des Robert-Koch-Instituts zur Verschreibung von Antibiotika bei akuter Zystitis 2008 noch Sulfonamide mit einer Häufigkeit von 61% und Fluorchinolone zu 21% verordnet, nehmen die Fluorchinolonverordnungen und somit auch die Fluorchinolonresistenzen zu. Fosfomycin und Nitrofurantoin werden nicht nur wegen ihrer niedrigen Resistenzrate gegenüber *Escherichia coli* empfohlen, sondern auch weil sie im Gegensatz zu Breitbandantibiotika keine Störung der bakteriellen Mikroflora des Darms (bis hin zur *Clostridium difficile*-bedingten Colitis) und der Vaginalflora verursachen und somit das Immunsystem nicht schwächen.

Die richtige Wahl des Antibiotikums reicht aber alleine oft nicht aus, um rezidivierende Harnwegsinfekte – also zwei und mehr Harnwegsinfekte in sechs Monaten oder drei und mehr in zwölf Monaten – zu verhindern. Die von der EAU-Leitlinie mit Empfehlungsgrad A als Prophylaxe empfohlene kontinuierliche (Breitband-)Antibiotikagabe muss kritisch gesehen werden, besonders vor dem Hintergrund zunehmender bakterieller Resistenzen.

Als Alternativen werden die Immunprophylaxe (Uro-Vaxom®, Grad B oder

StroVac®, Grad C) und Laktobazillen (Grad C) empfohlen; Cranberries sind laut aktueller Cochrane-Analyse nicht mehr als Prophylaxe geeignet.

Die Empfehlung der Laktobazillen ist ein Schritt in Richtung mikrobiologische Therapie. Sie besitzt seit Jahrzehnten in der Erfahrungsheilkunde einen bedeutenden Stellenwert und basiert auf den Interaktionen zwischen der körpereigenen Mikroflora und dem Immunsystem über die Schleimhäute des Darms. Die Bedeutung der Mikroflora für den Organismus erfährt in jüngster Zeit exponentielle Beachtung in Forschung, medizinischer Fachliteratur und nicht zuletzt auch auf dem diesjährigen EAU-Kongress [Stepanova N et al. Eur Urol Suppl 2013; 12: e892].

### Bedeutung der intestinalen Mikroflora für das Immunsystem

Die Oberfläche der menschlichen Darmschleimhaut ist enorm: Auf 400–600 m<sup>2</sup> leben ungefähr 100 Billionen Bakterien – ein Ökosystem, das aus zehn- bis hundertmal mehr Zellen besteht als der menschliche Körper. Von allen untersuchten mikrobiellen Ökosystemen hat die Darmflora die höchste Zelldichte. Wissenschaftler haben der Darmflora mit dem Begriff „Mikrobiota“ einen neuen Namen gegeben.

Die Bakterien und der Mensch leben in einer engen symbiontischen Beziehung zusammen, das heißt sie versorgen und prägen sich gegenseitig. So

stellt die Mikrobiota durch ihre Stoffwechselaktivität aus der Nahrung des Menschen die Energie zur Versorgung der Epithelzellen bereit. Zudem konkurriert sie mit Krankheitserregern um Nährstoffe und Bindestellen an der Darmschleimhaut. Damit hindert sie einerseits die (fakultativ) pathogenen Bakterien an der Kolonisation des Epithels, andererseits trainiert und moduliert sie, vermittelt über Toll-like-Rezeptoren (TLR), das mukosaassoziierte Immunsystem.

Untersuchungen aus dem Bereich der Gnotobiologie (Forschung an keimfrei gehaltenen Tieren) zeigen die enorme Bedeutung dieser lebenswichtigen Interaktion Mensch-Mikrobiota: Fehlt die physiologische Mikrobiota, bleibt die Mukosa der Tiere unreif und das Epithel verkümmert. Die Tiere sind anfälliger für Infektionen. Zudem verfügen sie über ein nicht oder kaum entwickeltes Darm-assoziiertes Lymphgewebe. Damit potenzieren sich die negativen Auswirkungen auf den Organismus.

### Intestinale Mikrobiota als Basis einer intakten Schleimhautabwehr

Für die lokale Abwehr von Krankheitserregern und Allergenen sind sekretorische Antikörper der Klasse A (sIgA) zuständig. Zunächst werden von Plasmazellen IgA-Antikörper gebildet. Sie erhalten im Anschluss eine sekretorische Komponente (IgA wird zu sIgA), die die Sekretion auf die Schleimhäute ermöglicht. Jeden Tag sondert der Mensch zwischen 5 und 15 g sIgA an den Schleimhäuten ab: Tränenflüssigkeit, Muttermilch, Speichel, der Schleim der Bronchien, des Urogenital- und des Magendarmtrakts enthalten dieses Immunglobulin. Die tägliche Produktion von sIgA übersteigt die jeder anderen Immunglobulin-Klasse bei Weitem.

Die Plasmazellen entstehen aus aktivierten B-Lymphozyten. Diese Aktivierung erfolgt über TLR durch die Darmmikrobiota. Nach ihrer Aktivierung haben die B-Lymphozyten einen weiten Weg vor sich: Sie wandern über das Lymphsystem in die mesenterialen Lymphknoten. Dort vermehren sie sich und wandeln sich zu Plasmazellen um. Diese treten über den Ductus thoracicus in den Blutstrom ein und verteilen sich über die Schleimhäute des Körpers. Der Großteil der Plasmazellen kehrt in die Darmwand zurück und lässt sich in der Lamina propria nieder. Dieser Vorgang wird als „Homing“ bezeichnet.

Etwa 20 % der aus dem Darm stammenden B-Lymphozyten kehrt nicht dorthin zurück. Sie lassen sich in den übrigen Schleimhäuten des Körpers, unter anderem auch im Urogenitaltrakt, nieder. Nach dem Homing beginnen die Plasmazellen mit der Synthese von IgA, das dann als sIgA durch die Epithelzellen auf die Schleimhautoberfläche sezerniert wird. So überträgt sich die Anregung der IgA-Produktion durch die intestinale Mikrobiota auf die übrigen Schleimhäute, auch die des Urogenitaltrakts. Das sIgA schützt alle Schleimhäute – und über die Muttermilch sogar das neugeborene Kind.

Nach dem zweiten Lebensjahr gleicht die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota der eines Erwachsenen. Sie ist jedoch keine feste Größe, im Laufe eines Lebens wandelt sich die Zusammensetzung der Mikrobiota. Manchmal ändert sie sich auch plötzlich, denn täglich sind die intestinale Mikrobiota und das Darmepithel einer Flut von schädlichen Noxen ausgesetzt: Allergene, Schadstoffe und Krankheitserreger wirken auf die Darmschleimhaut ein. Stress und Medikamente (vor allem Antibiotika!) können den Bakterien (und damit dem Gewebe) ebenfalls zusetzen und zu empfindlichen Störungen des Gleichgewichts führen. Die Folge ist eine teils erheblich gestörte Bildung von sIgA auf allen Schleimhäuten des Körpers, der dadurch anfälliger für Erkrankungen wird. Damit wird deutlich, dass die gestörte Darmmikrobiota auch die Entstehung von (rezidivierenden) Harnwegsinfekten begünstigt. Dies wird durch interne Daten des Instituts für

Mikroökologie untermauert, aus denen hervorgeht, dass bei rezidivierenden Harnwegsinfekten in den meisten Fällen eine gestörte Darmflora nachweisbar ist.

Eine bewährte Strategie, der gestörten intestinalen Mikrobiota und den sich ergebenden Folgen für Schleimhäute und Immunsystem therapeutisch zu begegnen, gehorcht den Prinzipien der Mikrobiologischen Therapie. Es handelt sich dabei um ein Behandlungsverfahren mit bakteriellen Präparaten und Autovakzinen (auch: Autovaccine), das sich in jahrzehntelanger Praxis bewährt und seine Wirksamkeit in klinischen Studien unter Beweis gestellt hat. Dank intensiver Forschung werden das Zusammenspiel von intestinaler Mikrobiota und Immunsystem und die Wirkung der von außen zugeführten Bakterien auf das Immunsystem schrittweise klarer.

### Mikrobiologische Therapie

Ziel der Mikrobiologischen Therapie ist es, das Mukosa-Immunsystem dauerhaft zu modulieren und stabilisieren sowie damit die Immunität als Ganzes zu stärken. Sie ist nebenwirkungsarm und auch zur Behandlung von Kindern geeignet.

Bei der Mikrobiologischen Therapie nimmt der Patient oral oder parenteral Präparationen mit lebenden oder abgetöteten Mikroorganismen auf. Auch einzelne Bestandteile und Stoffwechselpro-

dukte der Mikroorganismen können enthalten sein. In der Regel gehören die in Probiotika enthaltenen Mikroorganismen zur natürlichen Mikrobiota des Darms: Nicht pathogene E.-coli-Stämme, Enterokokken, Laktobazillen und Bifidobakterien sind dabei besonders geeignet. Unter anderem stimulieren sie das Immunsystem nachhaltig, indem sie die Bildung von sIgA an den Schleimhäuten anregen.

Ein zweites Element der Mikrobiologischen Therapie sind die Autovakzinen – Impfstoffe aus inaktivierten, körpereigenen Bakterien oder Pilzen des Patienten. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Impfstoffen führen die Autovakzinen nicht zu einer Schutz-, sondern zu einer Heilimpfung. Der Patient wird therapeutisch immunisiert. Je nach Krankheitsbild können unspezifische oder erregerspezifische Autovakzinen eingesetzt werden. Die unspezifischen Autovakzinen enthalten nicht pathogene E.-coli-Stämme aus der patienteneigenen Darmflora. Um die spezifischen Autovakzinen herzustellen wird dagegen ein Krankheitserreger direkt aus dem Infektionsherd isoliert und deaktiviert. In der Therapie von rezidivierenden Harnwegsinfekten, wird in der Regel die unspezifische AutoColiVaccine, gewonnen aus dem Stuhl des Patienten, eingesetzt.

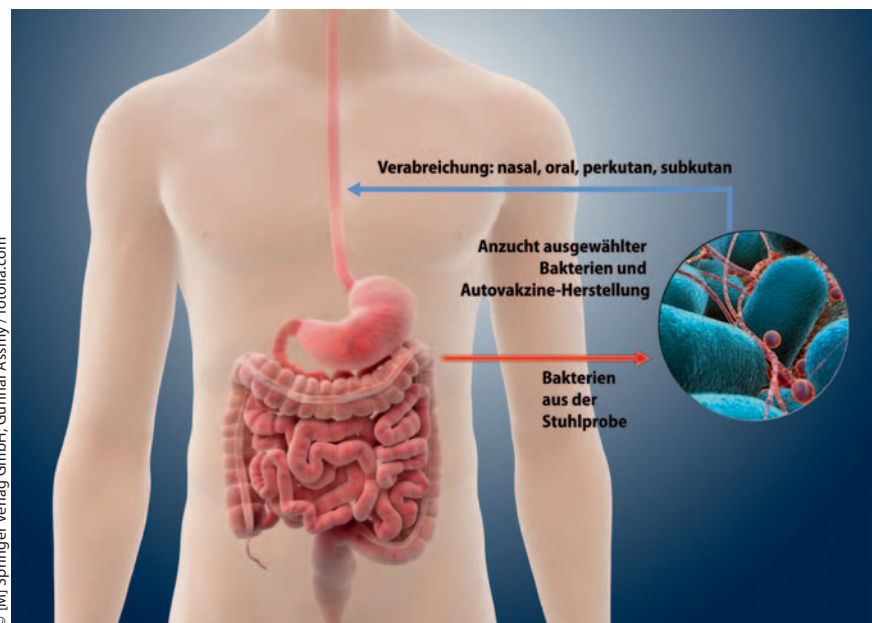


Abbildung: AutoColiVaccine – der Weg vom Darm zum Individualarzneimittel

### AutoColiVaccinen bei rezidivierenden Harnwegsinfekten

AutoColiVaccinen enthalten E.-coli-Fragmente aus dem Verdauungstrakt des jeweiligen Patienten. Für die Herstellung werden E. coli aus dem Stuhl des Patienten vermehrt, inaktiviert und anschließend zur AutoColiVaccine verarbeitet.

Der Einsatz von AutoColiVaccine in der Therapie von rezidivierenden Harnwegsinfekten ist nicht nur seit Jahrzehnten in der Erfahrungsheilkunde etabliert, sondern wird gestützt durch eine aktuelle Studie [Chen SL et al. Sci Transl Med 2013; 5: 184ra60]. Die Ergebnisse zeigen, dass sich E. coli-Arten zwischen dem Harntrakt und dem Darm der Patientinnen hin und her bewegen. Bisher war die Annahme gängig, dass sich uropathogene E. coli auf den Lebensraum Harnwege spezialisiert und damit die Fähigkeit zum Überleben im Darm verloren haben. Der Studie zufolge ist das nicht der Fall: Die untersuchten Erreger besiedelten Harnwege und Darm gleichermaßen. Demnach können sich die Erreger in den Darm zurückziehen, um von dort aus die Harnwege erneut zu besiedeln.

Die Therapie mit der Autovakzine dauert in der Regel sechs Wochen (zwei Anwendungen pro Woche), wobei zwischen den jeweiligen Applikationen mindestens zwei therapiefreie Tage liegen sollten. Ursprünglich wurden Autovakzinen nur oral oder parenteral (subkutan, perkutan) verabreicht. Seit Mai 2012 ist die AutoColiVaccine auch mit Sprühaufsatz erhältlich. Das ermöglicht die nasale Anwendung, die der Patient bequem zuhause durchführen kann. Da Wirkstoffe über die Nasenschleimhaut besonders gut resorbiert werden, ist die Wirkung der nasalen Autovakzine vergleichbar mit der Injektionsvakzine.

In Verbindung mit der probiotischen Therapie hat sich die Anwendung der Autovakzine in der Behandlung rezidivierender Harnwegsinfekte über Jahrzehnte als sehr gut wirksam und verträglich gezeigt.

### Monotherapie ebenfalls erfolgreich

Interessant war jedoch für den Arbeitskreis Mikrobiologische Therapie e.V. vor einigen Jahren die Fragestellung, inwie-

weit im Sinne einer Therapievereinfachung auch die Monotherapie mit AutoColiVaccinen einen therapeutischen Effekt bei rezidivierenden Harnwegsinfekten hat. Dieser Frage wurde durch eine retrospektive Praxiserhebung in einer urologischen Facharztpraxis aus den Jahren 2006 bis 2008 nachgegangen. 21 Patienten erhielten eine Autovakzinentherapie. Zwölf Monate danach gaben 90% der nachuntersuchten 20 Patienten an, zwischenzeitlich keine weiteren Harnwegsinfekte gehabt zu haben. 14 Patienten wurden 24 Monate nach Abschluss der Autovakzinentherapie erneut befragt, alle waren weiter ohne urologische Symptome.

### Alternative Immuntherapie im Vergleich zur Autovakzine

Uro-Vaxom® enthält als orales Therapeutikum lysierte Fraktionen ausgewählter E. coli-Stämme und wird über einen Zeitraum von drei Monaten verabreicht. Drei Monate nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung wird eine Boosterung für weitere drei Monate jeweils an zehn Tagen pro Monat empfohlen. Damit ist diese Therapie im Vergleich zur Autovakzine einerseits ungleich länger, was oft zu Complianceproblemen führt, andererseits werden nicht patientenspezifische Keime verwendet. Darüber hinaus werden auch Fehler bei der Einnahme gemacht, die 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen sollte, damit die dünndarmlöslige Kapsel ihre Wirksamkeit entfalten kann.

StroVac® enthält als Injektionstherapeutikum eine Mischung aus fünf inaktivierten Bakterienspezies, die in der Regel für Harnwegsinfekte verantwortlich sind. Es wird innerhalb von drei bis sechs Wochen mit drei Injektionen verabreicht. Eine Boosterung wird nach einem Jahr empfohlen. Im Vergleich zur Autovakzine sind es damit zwar lediglich drei Applikationen, die jedoch per Injektion verabreicht werden müssen, was zu weiteren Besuchen in der Praxis führt. Zudem werden keine patientenspezifischen Keime eingesetzt. Nicht selten kommt es nach Injektion von StroVac® vorübergehend zu heftigen Immunreaktionen mit Fieber, Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Kreislaufkollaps oder lokalen Beschwerden beziehungs-

weise Parästhesien im Bereich der Injektionsstelle. Möglicherweise ist die Gabe von nur drei Injektionen zu wenig, um das Immunsystem langhaltig zu modulieren.

Die Autovakzine bietet im Vergleich zu den hier genannten Präparaten erstens den wichtigen Vorteil der Verwendung patientenspezifischer Keime, zweitens wird mit zwei unterschiedlichen Keimkonzentrationen immunisiert, beginnend mit der um eine Zehnerpotenz niedrigeren Keimmenge, um eine Überreaktion des Immunsystems zu vermeiden. Beides hat eine optimale Verträglichkeit der Autovakzine zur Folge. Außerdem ist die nasale Sprühvakzine unkompliziert im häuslichen Bereich anzuwenden und der Behandlungszeitraum mit sechs Wochen überschaubar, eine Boosterung ist nicht erforderlich. Eigene Erfahrungen der Koautorin bestätigen die Effektivität dieser Form der AutoColiVaccin-Therapie.

### Fazit

In der Therapie von rezidivierenden Harnwegsinfekten ist die AutoColiVaccine eine interessante und sehr gut verträgliche Alternative zu bereits etablierten Therapiemethoden. Dabei ist die Anwendung als Monotherapie genauso möglich wie in Kombination mit probiotischen Präparaten. Vergleichende Untersuchungen zwischen dem therapeutischen Outcome einer Monotherapie und der kombinierten Therapie wären zu empfehlen.

### Literatur bei den Verfassern

**Dr. med. Thomas Ellwanger**  
MVZ Institut für Mikroökologie GmbH  
Auf den Lüppen 8  
35745 Herborn

**Dr. med. Elke Heßdörfer**  
Blasenzentrum Westend  
Reichsstr. 1  
14052 Berlin  
E-Mail: info@blasenzentrum.de