

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5 (1983) 61—65

Aus dem Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes in Berlin

Möglichkeiten der oralen Immunisierung gegen bakterielle Darminfektionen

Prof. Dr. med. Hansjürgen Raettig

Die bakteriellen Infektionskrankheiten des Darmes beim Menschen gehören zwei grundverschiedenen pathogenetischen Formen an. Der Typhus abdominalis und der Paratyphus sind zyklische, die Cholera, die bakterielle Ruhr, die Enteritis durch Salmonellen und die Dyspepsiecoli-Erkrankungen sind dagegen lokale Infektionskrankheiten. Diese infektiologische Vorbemerkung ist sehr wichtig, weil die verschiedene Pathogenese die immunologischen Konsequenzen der Infektionskrankheiten bestimmt. Die zyklische Infektionskrankheit hinterläßt eine langdauernde, allgemeine oder systemische „Krankheitsimmunität“, die eine Wiedererkrankung für viele Jahre verhindert. Nach der Lokalinfektion entsteht nur eine kurzfristige, auf die befallene Schleimhaut beschränkte, lokale Immunität, die eine Wiedererkrankung nach etwa einem Jahr zuläßt.

Die Impfstrategie muß davon ausgehen, daß eine künstliche Immunisierung den natürlichen pathogenetischen Verhältnissen möglichst nahe kommt und daß eine prophylaktische Impfung grundsätzlich nicht bessere Immunitätsverhältnisse schaffen kann als die natürliche Infektion. Dementsprechend ist bei der Prophylaxe gegen Typhus und Paratyphus theoretisch eine orale Impfung mit geeigneten vermehrungsfähigen, virulenzabgeschwächten Bakterienstämmen die Methode der Wahl. Eine solche Lebendimpfung soll eine subklinische Impfkrankheit (HENNEBERG) mit nachfolgender Krankheitsimmunität erzeugen. Bei den lokalen Darminfektionen genügt dagegen eine orale Immunisierung mit inaktivierten Bakterienantigenen, die — eine richtige Dosierung vorausgesetzt — ebenso gut, aber ungefährlicher als ein Lebendimpfstoff die natürliche lokale Immunität simulieren kann.

Diese theoretisch als richtig erkannte Impfstrategie ist in der Praxis in keinem Punkt befriedigend gelöst worden, wie wir sehen werden. Beginnen wir mit der Typhus-Paratyphus-Impfung. Um die Jahrhundertwende wurde die parenterale TAB-Impfung inauguriert, bei der inaktivierte, bakterielle Vollantigene subkutan verimpft wurden (PFEIFFER und KOLLE 1896; WRIGHT 1900). Nach unseren pathogenetischen Überlegungen mußte diese Impfmethode enttäuschen, weil durch sie keine Krankheitsimmunität erzeugt werden kann. Die injizierten Antigene führen vielmehr zur Antikörperbildung im strömenden Blut. Diese vorwiegend humorale Immunität fängt einen Teil der Typhusbakterien ab, die im zweiten Stadium der zyklischen Infektionskrankheit, der Generalisation, im Blute kreisen; dadurch wird der Krankheitsverlauf milder, die Komplikationshäufigkeit und die Letalität sinken. Es entsteht durch die parenterale TAB-Impfung also ein individueller Schutz, aber die Typhuserkrankung wird nicht verhindert. Deshalb ist diese Impfmethode für die Prophylaxe und Seuchenbekämpfung untauglich, wie ich dies an sehr großem statistischem Material beweisen konnte (RAETTIG 1952).

Da es seinerzeit einen virulenz-abgeschwächten Typhusstamm für eine orale Typhus-Lebendimpfung nicht gab, da mir aber andererseits damals ein TAB-Totimpfstoff des Dessauer Serumwerkes zur oralen Anwendung zur Verfügung stand, versuchte ich 1947 den typhusverseuchten Kreis Randow durch eine orale Impfung der Bevölkerung zu sanieren (RAETTIG 1952), zumal das Studium der älteren Literatur (BESREDKA 1926) trotz theoretischer Bedenken einen Erfolg erhoffen ließ. Dieser Erfolg fiel in Randow so überzeugend aus (RAETTIG 1950), daß ich in Zukunft für diese Impfmethode eintrat (RAETTIG 1962). Damals wurde das Typhoral von den Behring-Werken wieder in den Handel gebracht und bei der Bundeswehr eingeführt. Die Verträglichkeit der oralen Impfung mit Typhoral war im Gegensatz zur parenteralen mit dem TAB-Impfstoff ausgezeichnet. Diese gute seuchenhygienische Wirksamkeit stimmt mit den älteren Berichten überein (BREUEL 1969) und reicht bis zu den erfolgreichen Großversuchen in Chile (GRAHNEIS 1972). Für die 25 Feldversuche mit oraler Impfung mit inaktivierten Typhusbakterien, die genügend zuverlässig erscheinen und für die ausreichend umfangreiches statistisches Material vorgelegt wurde, habe ich einen mittleren Wirkungsindex von 84,8 errechnet, wobei das schlechteste Ergebnis bei 45,1, das beste bei 100 lag. Über völlige Versager wurde nicht berichtet.

Eine neue Entwicklung wurde durch die Beschreibung eines virulenz-abgeschwächten Typhusstammes (Ty 21a) (GERMANIER und FÜRER 1975) eingeleitet, der infolge einer Mutante der Zellwandsynthese die Virulenz, nicht aber die Immunogenität verloren hatte. Der Typhus-Lebendimpfstoff aus diesem Stamm wurde in seinen Eigenschaften näher beschrieben und an Freiwilligen geprüft (GILMAN et al., 1977); dieser Impfstoff ist gut verträglich, wird selten nach der Impfung mit dem Stuhl ausgeschieden und gibt den künstlich infizierten Freiwilligen einen relativen Schutz (Wirkungsindex = 86,8). In einem großen Feldversuch mit Schulkindern in Alexandria wurde dieser Impfstoff auf seine seuchenprophylaktische Wirksamkeit geprüft (WAHDAN et al. 1980). Die Kinder erhielten dreimal am 1., 3. und 5. Tag eine Kapsel oral, in der 1 — 8×10^9 vermehrungsfähige Ty 21a-Bakterien enthalten waren. Der Impfstoff erwies sich als stabil und unschädlich. Zu verschiedenen Zeiten nach der Immunisierung wurden Hunderte von Stuhlproben bakteriologisch untersucht; der oral gegebene Ty 21a-Stamm wurde in keinem Fall wiedergefunden. Innerhalb eines Jahres nach der Impfung erkrankte von den geimpften Kindern keines, von den Placebo-Kindern bekamen sieben einen Typhus. Als Typhus wurden nur die Erkrankungen gewertet, die eine positive Blutkultur zeigten.

Dieser Impfstoff wurde daraufhin von dem Schweizer Serum- & Impfinstitut Bern unter dem Namen "Vivotif Berna" in den Handel gebracht; die Behring-Werke haben für die Bundesrepublik Deutschland die Herstellung unter der Bezeichnung „Typhoral L" in Lizenz übernommen. Dafür wurde das alte „Typhoral" aus inaktivierten Bakterien aus dem Handel gezogen.

Bei dem Studium der angegebenen Literatur fiel mir auf, daß keine Angaben über eine Prüfung der Bakteriämie nach der Typhus-Lebendimpfung zu finden sind. GERMANIER, der den Impfstoff anläßlich eines Colloquiums des Paul-Ehrlich-Institutes in Frankfurt (1981) und des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie in Göttingen (1981) vorstellte, hat mir in beiden Diskussionen die Frage nach der Bakteriämie nach der Impfung nicht beantworten können. Daher muß ich annehmen, daß diese für einen Lebendimpfstoff wichtige Untersuchung nicht durchgeführt worden ist. Denn für einen wirksamen Lebendimpfstoff müssen wir fordern, daß sich der Erreger im Körper vermehrt und für eine kurze Zeit ein Generalisationsstadium mit Bakteriämie durchläuft, ohne die keine Krankheitsimmunität entsteht.

Wenn wir nun noch erfahren haben, daß der Ty 21a-Stamm nach oraler Gabe praktisch im Stuhl des Impflings nicht wiedergefunden wird, dann verdichtet sich der Verdacht, daß der Impfstamm sich im Darm des Impflings nicht genügend vermehrt, um eine Bakteriämie und damit eine ausreichende Immunität zu erzeugen. Wenn sich dieser Verdacht bestätigt, dann wäre die Typhoral L-Impfung keine „Lebend“-Impfung, sondern eine mit nicht oder nicht genügend vermehrungsfähigen Keimen und der „alten“ Typhoral-Impfung vergleichbar. Dafür sprechen die fast gleichen Wirkungsindizes, die als Mittelwert aus 25 Feldversuchen mit oraler Impfung mit inaktivierten Bakterien und den Ergebnissen nach Ty 21a-Oralimpfung an Freiwilligen von GILMAN et al., gewonnen wurden (s. o.).

Der Zweifel an der Wirksamkeit der Typhoral L-Impfung wird durch ein kasuistisches Erlebnis unterstrichen. Der erste Typhusfall, den wir in diesem Jahr im Kolleg des Klinikums Westend Berlin vorstellen konnten, war eine mittelschwere, klassische Erkrankung eines kräftigen 19-jährigen Mannes, der sich in Ceylon angesteckt hatte und vor seiner Reise vorschriftsmäßig und zum optimalen Zeitpunkt mit Typhoral L immunisiert worden war. Ein vollständiger Impfersager! Man wird also die Entwicklung eines wirksamen Typhus-Oralimpfstoffes aufmerksam verfolgen müssen.

Um die Immunprophylaxe der lokalen Darminfektionen steht es noch schlechter. Theoretisch richtig begann man schon frühzeitig mit Versuchen zur oralen Impfung mit inaktivierten Keimen und nach dem I. Weltkrieg wurden große Feldversuche zur oralen Cholera- und Ruhrprophylaxe, zum Teil unter Aufsicht des Völkerbundes, erfolgreich durchgeführt (RAETTIG 1962, 1967, 1968). Es ist völlig unverständlich, warum diese erfolversprechenden Entwicklungen abgebrochen und den parenteralen Impfungen der Vorzug gegeben wurde, obwohl die subkutane Injektion von inaktivierten Cholera-vibrien oder Ruhrbakterien nach den eingangs entwickelten pathogenetischen Vorstellungen seuchenprophylaktisch unwirksam und schlecht verträglich ist.

Die heutige Lage auf diesem Gebiet ist durch Bemühungen gekennzeichnet, vermehrungsfähige, virulenzabgeschwächte Impfstoffstämme zur oralen Immunisierung gegen Cholera, Ruhr und Dyspepsiecoli-Erkrankungen zu finden und auf Laborebene und in Pilot-Feldversuchen zu erproben. Bisher hat dies noch nicht zu einem praxisreifen Impfverfahren geführt. Meine Arbeitsgruppe im Robert Koch-Institut hat die orale Impfung mit inaktivierten Mikroorganismen bevorzugt, weil wir aus theoretischen Erwägungen heraus diesen Weg für vernünftiger halten und weil wir tierexperimentell nachweisen konnten, daß mit inaktivierten Impfstoffen eine ebenso gute Abwehr erzielt werden kann, wie mit vermehrungsfähigen Mikroorganismen, sofern eine geeignete Impfstoffdosierung und -verteilung angewendet wird.

Zahlreiche Tierexperimente zur Wirksamkeit der oralen Immunisierung mit Enteritis-Salmonellen, Ruhrbakterien, Colibakterien, Staphylokokken u. a. haben wir durchgeführt und regelmäßig eine gute Schutzwirkung festgestellt. Unsere bisherigen erfolgreichen Feldstudien kann ich hier nur kurz aufzählen. An drei Berliner Kinderkliniken haben wir durch eine Oralimpfung mit einem Impfstoff aus sechs Hitze-inaktivierten Dyspepsiecoli-Stämmen die Enteritis-Häufigkeit der Kleinkinder statistisch signifikant senken können (SCHREIBER 1968). In einer Geflügelschlächterei in Weilheim konnten wir die Belegschaft, die zu 75% Salmonellen ausschied, in kurzer Zeit durch eine orale Impfung mit einem polyvalenten Impfstoff von ihrem Ausscheidertum befreien und den Betrieb sanieren (RAETTIG 1978). Über die Zusammensetzung, die Indikation und die präklinischen Untersuchungen für diesen Zwölfach-Oralimpfstoff ist ausführlich berichtet worden (RAETTIG 1979; RAETTIG und PESCHKE 1980; RAETTIG 1981).

Mit diesem Impfstoff konnte weiterhin die Ausscheidungszeit von Enteritis-Salmonellen bei Kleinkindern statistisch signifikant gesenkt werden (THIEL, in Vorbereitung). Leider hat sich bisher kein Impfstoff-Hersteller bereitgefunden, diesen Impfstoff in den Handel zu bringen, obwohl er als wirksame Prophylaxe gegen die Reisediarrhoe dringend benötigt wird und wegen seiner unspezifischen Wirkung als breit wirksames Mittel zur Immunmodulation eingesetzt werden könnte.

Zusammenfassung

Ausgehend von der verschiedenen Pathogenese der bakteriellen Darminfektionen werden in einer Übersicht die heute praktisch möglichen Impfverfahren mitgeteilt und kritisch gewürdigt.

Summary

Considering the differences in the pathogenesis of bacterial intestinal infections, all currently practicable immunization procedures are reported and critically reviewed in a survey.

Literatur

1. BESREDKA, A. (Leipzig 1926): Die lokale Immunisierung.
2. BREUEL, H.-P. (Stuttgart 1969): Lokale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen 1891—1968. Literatur-Dokumentation Reihe 4. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
3. GERMANIER, R., E. FÜRER (1975): Isolation and characterization of Gal E mutant Ty 21a of *Salmonella typhi*. A Candidate strain for a live oral typhoid vaccine. I. infect. Dis. 131, 553.
4. GILMAN, R.N., u. a. (1977): Evaluation of a UDR-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine. I. infect. Dis. 136, 717.
5. GRAHNEIS, H. (1972): Erste Ergebnisse einer oralen Typhusschutzimpfung mit Ovovaccin-Typhus zur Senkung der Typhusmorbidity in Chile. Zschr. f. d. ges. Hyg. 18, 783.
6. PFEIFFER, R., E.W. KOLLE (1896): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wschr. 735.
7. RAETTIG, H. (1950): Erfahrungen und vergleichende Betrachtungen über die Erfolge der parenteralen und peroralen Typhusschutzimpfung. Zschr. f. Immunitätsforsch. 108, 165.
8. RAETTIG, H. (1952): Typhusimmunität und Schutzimpfung. Eine immunbiologische Studie nach den epidemiologischen Erfahrungen während der Typhuspandemie 1945/46 im Lande Mecklenburg. Verlag Gustav Fischer, Jena.
9. RAETTIG, H. (1962): Die lokale Immunisierung mit inaktiviertem Antigen gegen bakterielle Darminfektionen (Typhus, Paratyphus, Cholera und Ruhr). Zbl. f. Bakt. I. Ref. 183, 1.
10. RAETTIG, H. (1967): Die Immunprophylaxe der bakteriellen Ruhr. Bundesgesundheitsblatt 10, 229.
11. RAETTIG, H. (1968): Die Entwicklung der oralen Choleraschutzimpfung. Zbl. f. Bakt. I. Ref. 210, 465.
12. RAETTIG, H. (1978): Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 19. Mitt.: Feldversuche mit polyvalenten Enteritis-Oralimpfstoffen. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 242, 31—41.
13. RAETTIG, H. (1979): Ein Enteritis-Oralimpfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobakteriaceen. 1. Mitt.: Theoretische und epidemiologische Grundlagen. Zbl. F. Bakt. I. Orig. A 245, 287—300.
14. RAETTIG, H., G. PESCHKE (1980): Ein Enteritis-Oralimpfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobakteriaceen. 2. Mitt.: Die Immunogenität nach Behandlung mit simulierten Magen- und Darmsaft, geprüft im aktiven Mäuseschutzversuch. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Org. A 248, 177—181.

15. RAETTIG, H. (1981): Ein Enteritis-Oralimpfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobakteriäzen. 3. Mitt.: Wirksamkeitsprüfung im aktiven Mäuseversuch. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 250, 511—520.
16. SCHREIBER, A. (1968): Ein Feldversuch zur oralen Impfung mit inaktivierten Dyspepsie-Colibakterien im Säuglings- und Kleinkindesalter. Inaug. Diss. Berlin 1968.
17. WAHDAN, M. H., u. a. (1980): A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty 21a. Bull. Wld. Hlth. Org. 58, 469.
18. WRIGHT, A.E. (1900): On the results which have been obtained by the antityphoid inoculations. Lancet 1900, I. 150.

ANSCHRIFT DES AUTORS:

Prof. Dr. med. Hansjürgen Raettig
Senheimerstraße 45
1000 Berlin 28 (Frohnau)

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1983

Band/Volume: [5](#)

Autor(en)/Author(s): Raettig Hansjürgen

Artikel/Article: [Möglichkeiten der oralen Immunisierung gegen bakterielle Darminfektionen. 61-65](#)