

THERAPIE WOCHE

Zur wissenschaftlichen Bewertung der sog. „Gegensensibilisierung“, einer modifizierten Eigenblutbehandlung

K. E. Theurer

Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie,
Ostfildern-Ruit

©G. Braun
Verlag Zeitschriften
Medizinische Bücher
Postfach 1709
7500 Karlsruhe 1
Telefon 07 21/165-1
Telex 7 826 904 vgb d

Schriftleitung
Dr. med. H. F. Späth
Dr. med. P. Hoffmann
Kaiserallee 30
7500 Karlsruhe 1
Telefon 07 21/84 30 21

Die Methode der Gegensensibilisierung (GS) wurde empirisch entwickelt und experimentell untermauert. Sie ist heute therapeutische Konsequenz der internationalen wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Regulation der Immunantwort durch Antikörper. Bei entzündlichen, chronischen, rheumatischen Erkrankungen kann die GS ein entscheidend wichtiger Faktor einer Basistherapie sein.

The method of counter-sensibilisation was empirically developed and experimentally proved. It is the therapeutic consequence of international scientific findings concerning the antibody-induced immune response. In case of inflammatory chronic rheumatic disease, the counter-sensibilisation can be a decisive factor of a basic therapy.

Entscheidungshilfen für die Bewertung der „Gegensensibilisierung“ als therapeutische Methode

Die *Gegensensibilisierung nach Theurer* (Allergostop® I, vitOrgan Arzneimittel GmbH, Ostfildern-Ruit) ist eine modifizierte Eigenbluttherapie. Die Eigenvollbluttherapie gilt als historische Behandlungsmethode und wird auch heute noch in Klinik und Praxis angewandt [4]. Durch parenterale Anwendung werden damit gelegentlich überraschende Heilerfolge erzielt [16a]. Dies gelte auch für die in verschiedener Weise abgewandelte Behandlung mit Eigenserum und Eigenharn [19]. Nach Hennemann können Blutübertragungen auf Empfänger mit hochaviden Kälte-Agglutininen reaktionslos vertragen werden. Benhamou und Mitarb. haben 1948 (zit. in [16a], S. 721) einen 40jährigen Patienten mit hämolytischer Anämie mittels wiederholten Injektionen seines eigenen Plasmaglobulins (allerdings ohne chemische Verfremdung und Zusatz von Adjuvantien) zu desensibilisieren versucht. Die Wirkung war überraschend, insofern der Patient eine Remission seiner Symptome erlebte, wobei der Kälte-Agglutinationstiter von vorher 1:512 auf 1:4 bei oberer Grenze bei 20° zurückging (Editorial in *Lancet* 1949 No. 6555, I, 657).

Theurer machte für die Wirkung der Therapie mit Eigenblut und Eigenharn reaktive Faktoren verantwortlich, die in den Körperflüssigkeiten enthalten sind und zum Krankheitsgeschehen in Beziehung stehen, insbesondere pathogene Antikörper, Antigene und Regulationsfaktoren. Diese können bei Rückübertragung in den Organismus Gegenreaktionen gegen die pathogenen Faktoren auslösen. Daher der Name „Gegensensibilisierung“ (GS). Körpereigene Faktoren werden vom Organismus jedoch nicht als körperfremd erkannt, auch wenn sie, wie die Antikörper, im Verlaufe einer Krankheit auftreten. Sie lösen deshalb normalerweise keine Gegenreaktionen aus. Dies geschieht aber, wenn man sie wie bei der GS vor der Rückführung in den Organismus chemisch verfremdet, zum Beispiel durch Phenolzusatz und Anlagerung an ein geeignetes Adjuvans (Aluminiumhydroxid und Kieselsäure [20]) (vgl. [16a]). Die molekularen Bestandteile oder Faktoren, gegen die keine oder nur geringe Immuntoleranz besteht, wie zum Beispiel die variablen, antideterminanten, N-terminalen Bezirke der Antikörpermoleküle, erhalten dadurch bevorzugt immunogene Eigenschaften. Ständig vorhandene Blutbestandteile, wie zum Beispiel Albumine und die konstanten Antikörperbezirke, lösen praktisch keinerlei Gegenreaktionen aus, so daß die erwünschte Immunabwehr nicht Not leidet und keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Es werden lediglich die Antikörperarten supprimiert, die in der Blutprobe enthalten sind. Deshalb muß die Blutabnahme auf der Höhe des Krankheitsgeschehens erfolgen. Die Methode der Gegensensibilisierung bedeutet eine Art von aktiver Im-

munisierung mit Grenzkonzentrationen der zum Immunogen umgewandelten Antikörper.

Nach tierexperimenteller Überprüfung [21] und Selbstversuchen hat Theurer diese Methode in die Therapie eingeführt [22–24]. Inzwischen werden die wissenschaftlichen Grundlagen in allen Lehrbüchern der Immunologie erwähnt (Beispiele s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Auswahl von Lehrbüchern der Immunologie, die die wissenschaftlichen Grundlagen der GS behandeln

- A. Steffen C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. Thieme, Stuttgart 1968
- B. Humphry J. H., R. G. White: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Thieme, Stuttgart 1971
- C. Sell St.: Immunologie, Immunpathologie und Immunität. Verlag Chemie, Weinheim — New York 1977
- D. Friemel H.: Immunologische Arbeitsmethoden. Fischer, Stuttgart 1984
- E. Nossal: Immunologie. Suhrkamp-Taschenbuch

Die aktive Antikörperbildung kann durch passiv zugeführte Antikörper gedrosselt oder unterdrückt werden [12, 13, 27]. Gegenreaktionen richten sich bevorzugt gegen die Idiotypenspezifität [2]. Der Hemmeffekt wirkt sich im wesentlichen gegen die Antikörperbildung in der Primärantwort aus. Er wird als homöostatischer Mechanismus oder als Feedback-Mechanismus bezeichnet (vgl. Tabelle 1, A.: S. 79).

Die Immunsuppression, die man durch Antikörper induziert hatte, erwies sich in einigen Studien bemerkenswert spezifisch (vgl. Tabelle 1, B.: S. 165).

Das Wirkungsprinzip der Gegensensibilisierung wird auch durch die Netzwerktheorie der Antigen-Antikörper-Reaktionen des Immunsystems bestätigt (vgl. Tabelle 1 A.: S. 105). Diese Theorie geht auf Marrack, Heidelberger und Kendall, Pauling, Pressmann und Campbell zurück und wurde von Niels Kay Jerne erweitert, der u. a. dafür mit dem Nobelpreis 1984 ausgezeichnet wurde [6].

Therapeutische Konsequenzen wurden aus diesen wissenschaftlichen Erkenntnissen außer bei der GS bei der Verhin-

Fragenkatalog

1. Können gegen Immunglobuline (Antikörper) im autologen System Anti-Antikörper induziert werden?
2. Entstehen im autologen System bevorzugt Anti-Idiotyp-Antikörper?
3. Können Anti-Idiotyp-Antikörper die primären Antikörper funktionell blockieren und inaktivieren?
4. Haben gewisse Antikörper pathogenetische Eigenschaften, z. B. IgE, Autoantikörper?
5. Erscheint es theoretisch möglich, daß Anti-Idiotyp-Antikörper bei immunopathogenen Erkrankungen therapeutisch wirken?
6. Wird die Entstehung von Anti-Antikörpern durch chemische Verfremdung des primären Antikörpers, z. B. durch Phenol und durch Adjuvanzen wie Aluminiumhydroxid und Kieselsäure, begünstigt?
7. Ist der sogenannte „Serum-Activator“ dazu geeignet, eine chemische Verfremdung und Adjuvanswirkung an einem Antikörpermolekül zu bewirken?
8. Werden ständig vorkommende Biomoleküle vom Organismus als körpereigen erkannt und toleriert?
9. Hängt die Immuntoleranz vom ständigen Vorhandensein des Antigens ab und ist deshalb möglicherweise die Toleranz gegen die variablen Bezirke der Antikörper geringer als gegen die konstant bei allen Antikörperarten vorkommenden Bezirke, so daß sich bevorzugt gegen diese variablen Bezirke Antikörper bilden können?
10. Unterbleiben deshalb möglicherweise Gegenreaktionen gegen stark tolerierte, ständig vorkommende Körperbestandteile?
11. Hängt die Menge der für eine Krankheit spezifischen Antikörper auch bei immunopathogenen Autoaggressionen und allergischen Erkrankungen vom Krankheitsgeschehen ab?
12. Sind pathogene Antikörper im akuten Krankheitsgeschehen vermehrt?
13. Vermindert sich die Menge der nicht am Krankheitsgeschehen beteiligten Antikörper?
14. Sind die Angaben bezüglich des günstigsten Zeitpunkts für die Blutentnahme zur Gewinnung der Präparate für die Gegsensensibilisierung richtig?
15. Gibt es Beispiele für die therapeutische Wirkung von Anti-Antikörpern, insbesondere, beruht die Erythroblastoseprophylaxe auf der Wirkung von Anti-Antikörpern, und ist diese wissenschaftlich anerkannt?
16. Ist die Erythroblastoseprophylaxe als passive Immunisierung zu bezeichnen, und kann die Gegsensensibilisierung als aktive Methode gelten — sind Analogieschlüsse berechtigt?
17. Handelt es sich bei den Fragen 15 und 16 um immunologische Prinzipien mit Allgemeingültigkeit?
18. Kann das Prinzip der Gegsensensibilisierung für verschiedene Krankheitsarten mit immunologischem Pathomechanismus gelten?
19. Ist das Prinzip der Gegsensensibilisierung geeignet, pathogene Antikörper spezifisch zu blockieren und eine Immunsuppression zu bewirken?
20. Gibt es bei entzündlichen rheumatischen und insbesondere chronischen Gelenkerkrankungen Organantikörper mit möglicherweise immunopathogenen Eigenschaften?
21. Wäre es bei rheumatischen Erkrankungen erwünscht, die Organantikörper quantitativ zurückzudrängen?
22. Ist es richtig, daß die Rheumafaktoren Anti-Antikörper sind, die sich hauptsächlich gegen die konstanten Bezirke der Antikörper richten und deshalb keine Anti-Idiotyp-Antikörper darstellen?
23. Würden Anti-Idiotyp-Antikörper die pathogenen immunologischen Wirkungen von primären Antikörpern verringern?
24. Sind der Abfall von Rheumafaktoren und auch die Blutkörperchensenkung, wie sie für die Gegsensensibilisierung nachgewiesen wurden, als therapeutisch günstig zu bewerten?
25. Gibt es in der internationalen Literatur Hinweise für die Wirksamkeit der Theorie der Gegsensensibilisierung?
26. Sind die immunologische Verfremdung und Verwendung von Adjuvanzen bereits vor der Gegsensensibilisierung angewandt worden?
27. Bedeutet die Verlängerung der Überlebenszeit von Organtransplantaten einen experimentellen Beweis für die Wirksamkeit der Gegsensensibilisierung?
28. Gibt es widersprüchliche Ergebnisse aus der praktischen Anwendung der Gegsensensibilisierung bzw. sind nachteilige Wirkungen bei vorschriftsgemäßer Anwendung bekannt geworden?
29. Welche Konsequenzen hat die Beantwortung der Fragen 1 bis 28 für die Beurteilung der Gegsensensibilisierung und deren Anerkennung als wirksame therapeutische Methode?

derung der Rh-Immunisierung bei der Erythroblastosis foetalis von Freda, Gorman und Pollack 1967 gezogen. Diese führten die Suppression der primären Rh-Immunantwort durch passive Anwendung eines Rh-IgG-Anti-Immunglobulins ein (vgl. Tabelle 1 B.: S. 209f. sowie C.: S. 126f.). Die Behandlung erfolgt hier mit einem Anti-Rh-Antikörperserum. In einer klinischen Studie konnte Lehmann 1969 [9] die prophylaktische Wirkung der GS an zwölf Fällen von rh-negativen, sensibilisierten II bis VII Para-Schwangeren nachweisen. Die Behandlung erfolgte hier mit dem verfremdeten Patientenblut während der gesamten Gravidität. Im Gegensatz zur passiven Prophylaxe von Freda et al. handelt es sich hier um eine aktive Immunisierung gegen den primären Rh-Antikörper.

Die Entstehung von Anti-Antikörpern wurden generell 1957 durch Milgrom et al. [11] bewiesen. Diese immunisierten Kaninchen mit autogenem Gamma-Globulin, das unter schonenden Bedingungen leicht denaturiert wurde. Antikörper traten auf, die sowohl mit dem denaturierten autogenen Gamma-Globulin als auch mit nativem Globulin reagierten und Anti-Antikörpereigenschaften zeigten. Die Nachuntersuchung durch McCluskey et al. [10] bestätigte diese Ergebnisse.

Unter Rheumafaktoren des menschlichen Serums versteht man eine Mischung von Antikörpern gegen Gamma-Globulin, also Anti-Antikörper (vgl. Tabelle 1 B.: S. 484f.). Rheumafaktoren sind jedoch vermutlich wegen der krankheitsbedingten Fehlfunktion des Immunsystems keine Anti-Idiotyp-Antikörper und somit nicht spezifisch immunsuppressiv und therapeutisch wirksam. Hoffmann [5, 26] konnte zeigen, daß durch die GS die Rheu-

mafaktoren supprimiert werden und die Krankheitssymptomatik bei der PCP gebessert wird.

Bei atopischen Erkrankungen werden die IgE als allergische Antikörper durch die GS supprimiert. Dies zeigen Ergebnisse von Schindler [16] und Kern [7]. Die Suppression der primären Antikörperbildung kann nach der Hypothese von Theurer bereits innerhalb der immunkompetenten desensibilisierten Zellen durch Antikörper mit entsprechender Idiotypspezifität erfolgen [25].

Auch Allergien, die sich nicht durch Allergen-Testungen erfassen lassen und deshalb als „unspezifisch“ bezeichnet werden, lassen sich mit der GS erfolgreich behandeln [17].

Das große Indikationsspektrum der GS findet seine Erklärung in der Anwendung von individual-spezifischen immunopathogenen Faktoren und in den Wirkungsmechanismen.

Tierexperimentell konnte die GS am Modell der Transplantatüberlebenszeit bestätigt werden [14, 15].

In der Veterinärmedizin war die GS bei verschiedenen Tierarten mit unterschiedlichen chronischen Erkrankungen therapeutisch wirksam [8].

In der Humanmedizin wurden Tausende von Behandlungen durchgeführt, ohne daß nachteilige Nebenwirkungen bekannt geworden wären. Selbst bei vorher klinisch und stationär therapierefraktären Patienten ließen sich Erfolge erzielen. Davon zeugt eine große Anzahl von Publikationen (18 Tagungsberichte zytoplasm. Therapie, 1954—1984 — vitOrgan, Stuttgart).

Die GS erfaßt alle Arten hyperergisch-allergischer Erkrankungen einschließlich immunopathogener Autoaggressionsleiden. Vorteile der GS sind nach Graul [3], daß keine Allergentestung erforderlich ist und meist eine einmalige Blutentnahme ausreicht bzw. eine erneute, wenn sich das Allergenspektrum ändert. Es handelt sich also um eine einfache und wirtschaftliche Methode, die ambulant durchgeführt werden kann.

Der Wirkungseintritt der GS hängt vom Verlauf der immunologischen Primär- und Sekundärantwort ab (vgl. Tabelle 1 D.: S. 26). Wiederholungsbehandlungen

nach 4 bis 5 Wochen sind deshalb zu empfehlen.

Über die GS wurde bei internationalen Fachkongressen vorgetragen, so zum Beispiel beim V. Europäischen Allergiekongreß in Basel 1962 [17a, 17b, 23], beim IV. Europäischen Immunologiekongreß in Budapest 1978 [23b], beim Allergologiekongreß in Aachen 1976 [23a], beim Europäischen Rheumatologiekongreß in Wiesbaden.

Literatur

- [1] Brenn H.: Präseasonale oder Cosaisonale Desensibilisierung bei Pollinosis. 5. Europ. Allergiekongreß, Basel 1962
- [2] Gell P. G. H., A. S. Kelus: Anti-antibodies: Adv. Immunol. 6, 461 (1967)
- [3] Graul E. H.: Gegenseibilisierung: Gegenwartslexikon, Bd. 1 A—K. Klett, Stuttgart 1973
- [4] Haferkamp: Med. Klin. 42, 1099 (1951)
- [5] Hoffmann Z.: Therapie der chronischen Polyarthritiden nach immunologischen Gesichtspunkten. Rheuma 3 (1983)
- [5a] Hoffmann Z.: Neue therapeutische Wege in der Behandlung der chronischen Polyarthritiden: Therapiewoche 34, 120 (1984)
- [6] Jerne N., A. Nordin, C. Henry, H. Finn, A. Karos: Nat. Inst. Hlth. Inf. Exchange Group 5, Memor 46 (1965). Weitere Literatur in Steffen, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. 3. Kapitel über Antikörperbildung, S. 661. Thieme, Stuttgart
- [7] Kern D.: XXX. Jahrestagung Zytoplasmatische Therapie, Stuttgart 1984. Therapiewoche (in Druck)
- [8] Kraft H.: Tierärztl. Umschau 6, 273 (1973)
- [9] Lehmann H.: Prophylaxe der Erythroblastose durch Gegenseibilisierung: XV. Jahrestagung Zytoplasmatische Therapie. vitOrgan, Stuttgart 1969
- [10] McCluskey R., R. Miller, B. Benacerrat: J. exp. Med. 115, 253 (1962)
- [11] Milgrom F., S. Dubiski: Nature 179, 1351 (1957)
- [11a] Milgrom F., E. Witebsky: J. Am. med. Ass. 174, 56 (1960)
- [11b] Milgrom F.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 124, 118 (1965)
- [12] Neiders M., D. Rowley, F. Fitch: J. Immun. 88, 718 (1962)
- [13] Rowley D., F. Fitch: J. exp. Med. 120, 987 (1964)
- [13a] Rowley D., F. Fitch: Nat. Inst. Hlth Inf. Exchange Group 5, Memor 147 (1966)
- [13b] Rowley D., F. Fitch: J. exp. Med. 121, 683 (1965)
- [14] Sillo-Seidl G.: First oviduct transplants. Acta Europaea Fertilitatis 4, 585 (1976)
- [14a] Sillo-Seidl G.: Eierstock- und Eileiter-Transplantation mit tiefgekühltem Material unter Anwendung der Gegenseibilisierung. Arch. Gynaek. 228 (1979)
- [15] Seifert J.: Verlängerung der Transplantat-Überlebenszeit durch Modifikation der Ei-

- genblut-Behandlung. Fortschr. Med. 36, 1576 (1979)
- [16] Schindler I.: XXI. Jahrestagung Zytoplasmatische Therapie. vitOrgan, Stuttgart 1975
- [16a] Schmidt H.: Fortschritte der Serologie, S. 897. Steinkopf, 1955
- [17] Schnellen B.: Die „unspezifischen“ Allergien. Zschr. Allgemeinmed. 10, 481 (1972)
- [17a] Schnellen B.: Die „unspezifischen“ Allergien. Zschr. Allgemeinmed. 10, 656—658 (1979)
- [17b] Schnellen B.: Gegenseibilisierung — ein alternatives Konzept zur antigenspezifischen Hyposensibilisierung. Kassenarzt 48 (1982)
- [18] Schwarz P.: Modifikationen der Eigenblutbehandlung nach Theurer — Die Gegenseibilisierung. Zschr. Allgemeinmed. 16, 769—772 (1968)
- [19] Theurer K.: Hippokrat 22, 584 (1951)
- [20] Theurer K.: Zum Problem der Dosierung ... und über die Notwendigkeit der quantitativen Steuerung immunbiologischer Vorgänge. Therapiewoche 5, 132 (1955)
- [21] Theurer K.: Zur Auswirkung von Antikörpern auf schon vorhandene gleichartige Antikörper. Ärztl. Forsch. 1 (S II/1—II/2) (1956)
- [22] Theurer K.: Die Gegenseibilisierung als neuartige Desensibilisierungsmethode. Medizinische 44, 1569—1572 (1956)
- [23] Theurer K.: Modifikationen der Eigenblutbehandlung und die Behandlung mit verdünnten Organantigenen zur spezifischen Desensibilisierung. 5. Europäischer Allergiekongreß, Basel 1962
- [23a] Theurer K.: Die Gegenseibilisierung: Europ. Immunologiekongreß, Budapest 1978
- [23b] Allergologia et Immunopathologia Vol. IV, 3 Mai/Juni 1976, S. 203: Desensibilisierung durch modifizierte Eigenblutbehandlung (Gegenseibilisierung und Behandlung mit Antikörperfragmenten)
- [24] Theurer K.: Modifikationen der Eigenblutbehandlung — Die Gegenseibilisierung und die Behandlung mit Antikörperfragmenten. Physik. Med. Rehab. 12, 266—268 (1974)
- [25] Theurer K.: Eine neue Instruktionstheorie... Mechanismen der Toleranzzeugung und Immunsuppression. Infection 3, 178—181 (1975)
- [26] Theurer K.: Zur Immunotherapie des chronischen Rheumatismus. Ärztl. Forsch. 5 (SI/259—1/263) (1957)
- [26a] Theurer K.: Neue Wege für die Behandlung des primären und sekundär chronischen Rheumatismus: Ärztl. Prax., Wien, 42 (1957)
- [26b] Theurer K.: Immuno- und Organotherapie als Basistherapie beim entzündlichen Rheumatismus. Therapiewoche 34, 3012—3019 (1984) — Nachdruck aus Organo- und Immunotherapie. Enke, Stuttgart 1979, S. 275—286
- [27] Uhr J., I. Baumann: J. exp. Med. 113, 935 (1961)

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. K. E. Theurer, Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, Brunnwiesenstraße 21, 7302 Ostfildern-Ruit

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für diesen Sonderdruck. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf (abgesehen von den Ausnahmefällen der §§ 53, 54 UrhG, die unter den darin genannten Voraussetzungen zur Vergütung verpflichteten) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.