

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 4 (1982) 103—109

Aus dem Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien  
(Vorstand: Univ. Prof. Dr. G. Wiedermann),  
dem Hygiene-Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Univ. Prof. Dr. H. Flamm)  
und dem Heeresfachambulatorium Stammersdorf (Leiter: Oberst-Arzt Dr. E. Wustinger)

## Zur Frage des Cholera-Impfschemas

F. Ambrosch, A. Hirschl, G. Stanek, G. Wiedermann und E. Wustinger

### Einleitung

Trotz aller Anstrengungen der Weltgesundheitsorganisation und der nationalen Gesundheitsbehörden wurden im Jahre 1980 in 29 Ländern Afrikas und Asiens noch immer mehr als 36.000 Fälle von Cholera registriert (Tab. 1) (20). Die Zahl der tatsächlichen Erkrankungen dürfte aber noch weit höher sein. Auch in den übrigen Teilen der Welt traten einzelne Fälle auf, vor allem auf Grund von Einschleppungen.

Obwohl die Choleraimpfung die in sie gesetzten Erwartungen bezüglich einer Ausrottung der Erkrankung nicht erfüllt hat, ist sie als Maßnahme des individuellen Schutzes neben der stets zu empfehlenden Expositionsprophylaxe auch heute noch von großer Bedeutung (11). Ihre Wirksamkeit wurde zwischen 1967 und 1980 in einer Reihe von großen Feldstudien untersucht (4, 13, 14, 16, 17, 19) (Tab. 2). In diesen Studien wurden unter anderem klassische und El Tor Vakzine, ein- und zweimalige Impfung und zuletzt adsorbierter und nicht adsorbierter Impfstoff verglichen und dabei Schutzraten etwa zwischen 0.5 und 0.8 gefunden. Die wesentlichen Unterschiede, die in den Studien des Philippines Cholera Committee 1968 und in der Studie von Moslay 1969 gefunden wurden, ergaben sich zwischen ein- und zweimaliger Impfung im Abstand von 3—4 Wochen (Tab. 3). Auf Grund dieser übereinstimmenden Ergebnisse beträgt die Schutzrate der Choleraimpfung für einen Zeitraum von 3 Monaten nach einer einmaligen Impfung etwa 0.58, nach einer zweimaligen Impfung etwa 0.83. Selbst nach 6 Monaten kann noch mit einer Schutzrate von 0.52 nach einmaliger bzw. von 0.61 nach zweimaliger Impfung gerechnet werden.

Auf Grund der relativ guten Schutzrate, der guten Verträglichkeit und der geringen Kosten ist daher die Durchführung der Cholera-Impfung bei allen Reisen in Gebiete Afrikas und Asiens zu empfehlen, in denen Cholera endemisch vorkommt oder mit einem gelegentlichen epidemischen Auftreten zu rechnen ist (11). Das Impfschema (Tab. 4) basiert auf den Ergebnissen der Feldstudien und sieht in Anlehnung an die Tetanusimpfung zwei Impfungen im Abstand von 2—4 Wochen, sowie alle 6 Monate eine Auffrischimpfung vor.

Nach diesem Impfplan werden unter anderem auch die Angehörigen des Österreichischen UNO-Bataillons für Zypern und den Nahen Osten immunisiert (2). Dabei traten zwei Fragen auf, die sowohl von praktischer als auch theoretischer Bedeutung sind:

- 1.) Ist bei längerem Aufenthalt alle 6 Monate eine Auffrischung erforderlich?
- 2.) Kann das Intervall zwischen der ersten und der zweiten Impfung ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit verlängert werden?

Diese Fragen können anhand der durchgeführten Feldstudien nicht beantwortet werden. Wir haben daher versucht, mit Hilfe von immunologischen Untersuchungen eine Antwort darauf zu finden.

## Methoden

Zur Beurteilung der durch die Choleraimpfung induzierten Immunität erschien uns die Bestimmung der vibrioziden Antikörper am geeignetsten. Der von uns entwickelte Vibriozidie-Test stellt eine Modifikation der von Benenson, Saad und Mosley angegebenen Mikromethode (5), bzw. des von uns entwickelten Meningokokken-Mikrobakterizidie-Tests (1) dar. Eine Serumverdünnungsreihe wird nach Inaktivierung des Serumkomplements gemeinsam mit einer Keimsuspension und Komplement inkubiert. Anschließend wird Nährmedium zugesetzt und nochmals inkubiert. Entsprechende Kontrollen (Komplement, Steril-, Wachstumskontrolle) sowie ein positives Kontrollserum werden mitgeführt. Als Titer gilt die letzte Verdünnung des Serums, bei der das Wachstum der Vibriolen verhindert wird. (Die Titer sind in log<sub>2</sub>-Titerstufen angegeben. Da die Ausgangsverdünnung 1 : 5 betrug, sind die errechneten Titer nochmals mit dem Faktor 5 zu multiplizieren.)

Im Vergleich zur Originalmethode von Benenson et al. wurden folgende Veränderungen vorgenommen: definierte Keimzahl (4-5x10<sup>4</sup>/ml)

Zugabe von Ca<sup>\*\*</sup> und Mg<sup>\*\*</sup>

festes Nährmedium (Casoagar) anstelle von Bouillon

fetales Kälberserum als Komplementquelle

Mit Hilfe des Mikrovibriozidietests wurden insgesamt 191 Serumproben von 99 Angehörigen des Österreichischen UNO-Bataillons, deren genaue Impfanamnesen bekannt waren, untersucht. Die Sera waren bis zur Untersuchung bei — 20°C gelagert worden. Die gewonnenen Daten wurden statistisch analysiert.

## Ergebnisse

Zunächst wurde die Abhängigkeit der gemessenen Vibriozidietiter von der Anzahl der vorangegangenen Choleraimpfungen untersucht (Tab. 5). Es ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen, der postvakzinale Vibriozidietiter und der Titerverlauf während der folgenden 12 Monate sind also von der Anzahl der vorangegangenen Impfungen unabhängig. Die graphische Darstellung der mit Hilfe der linearen Korrelation berechneten Titerverläufe (Abb. 1) zeigt, daß sich die mittleren Titer aller Gruppen im wesentlichen innerhalb eines Titerbandes von 2 Titerstufen bewegen. Systematische Unterschiede hinsichtlich der Zahl der Impfungen sind nicht vorhanden. Im Durchschnitt sinken die Titer im Verlauf von 6 Monaten um 2 Titerstufen ab.

Weiters wurde der Einfluß des praevakzinalen Vibriozidietiters auf den Titer etwa 1 Monat der Impfung untersucht (Abb. 2). Es ergab sich eine deutliche negative Korrelation, die auch bei der Analyse von individuellen Titerverläufen festzustellen war. Eine ähnliche negative Korrelation haben wir bei der Analyse der Immunantwort auf Meningokokkenpolysaccharid A und C gefunden (3).

## Diskussion

Zunächst erhebt sich die Frage, ob und inwieweit die gemessenen vibrioziden Antikörper im Serum protektive Bedeutung haben. Dies erscheint zunächst fraglich, da es bei der Cholerainfektion ja nicht zu einer Invasion von Vibrionen kommt. Eine protektive Wirkung wäre nur im Darmlumen bzw. an der Oberfläche der Mukosa des Ileums und Jejunums möglich. Nun sind aber die gemessenen Serumtiter sehr hoch, nämlich etwa zwischen 1 : 640 und 1 : 5120 in den ersten sechs Monaten (Tab. 5). Es ist daher durchaus vorstellbar, daß geringe Mengen von IgG oder IgM im Darmlumen zusammen mit Spuren von Komplement oder mit bestimmten Zellen eine vibriozide Wirkung entfalten können. Solche gegen Choleraerregern gerichtete Antikörper der IgG, IgA und IgM-Klasse wurden mehrfach nachgewiesen (12, 14).

Diese Ansicht, daß die durch die Choleraimpfung induzierte Immunität im wesentlichen antibakterieller Natur ist, wird auch durch eine Reihe experimentellen Befunden (6, 8, 12) und theoretischen Überlegungen (7, 10, 18) gestützt.

Die Tatsache, daß der vibriozide Titer von der Anzahl der vorausgegangenen Impfungen unabhängig ist, sowie die negative Korrelation zwischen prae- und postvakzinalen Titer lassen vermuten, daß im Choleraimpfstoff enthaltene Polysaccharide oder Lipopolysaccharide eine T-zell unabhängige Immunantwort ohne Bildung von Memoryzellen auslösen. Dieser Vorgang wiederholt sich bei jeder neuerlichen Impfung. Das würde die Notwendigkeit von regelmäßigen Auffrischungsimpfungen bestätigen.

Neben der vibrioziden Wirkung der Choleraimpfung scheinen aber auch antitoxische Antikörper eine gewisse Rolle zu spielen (7, 9, 10, 12, 18). Diese antitoxischen Antikörper sind eher T-zell abhängig, da sie boosterfähig sind (9, 12). Das würde die etwas höhere Schutzrate nach 2 Choleraimpfungen erklären. In diesem Fall könnte das Intervall zwischen der ersten und zweiten Choleraimpfung ähnlich wie bei der Tetanusimpfung durchaus etwas verlängert werden.

TABELLE 1

Cholera-Situation 1980

Kontinent	Anzahl der Staaten	gemeldete Fälle
Afrika	14	17.675
Amerika	2	13 ( 9i 7
Asien	15	19.108 (28i)
Europa	5	16 (13i)
Ozeanien	2	3 ( 2i)
Total	38	36.815 (52i)

TABELLE 2

## Feldstudien zur Wirksamkeit der Cholera-Impfung

Autor	Jahr	Anzahl der untersuchten Personen	Gebiet	Impfstoff	Anzahl der Impfdosen	Schutzrate	
						3 Mon.	6 Mon.
Azurin	1967	584.000	Philippinen	klass. Ei Tor	1x	0.53 0.58	0.32 0.49
Philippines Cholera Committee	1968	360.000	Philippinen	Ei Tor	1x 8.10 <sup>0</sup> 2x 8.10 <sup>0</sup> 1x16.10 <sup>0</sup>	0.62 0.81 0.76	0.53 0.56 0.58
Mosley	1969	40.000	Pakistan	klass.	1x 2x	0.54 0.85	0.49 0.66
Philippines Cholera Committee	1973	224.000	Philippinen	klass. Ei Tor	1x		0.65 0.62
Sulianti	1978	470.000	Indonesien	nicht ads. adsorbiert	1x		0.51 0.73
Pal	1980	202.000	Indien	adsorbiert	1x		0.61

TABELLE 3

## Verlauf der Schutzrate nach ein- bzw. zweimaliger Cholera-Impfung

	3 Monate		6 Monate	
	1 x	2 x	1 x	2 x
WHO 1968	0,62	0,81	0,53	0,56
Mosley 1969	0,54	0,85	0,49	0,66

TABELLE 4

## Durchführung der Cholera-Impfung

1. Impfung	
2. Impfung:	nach 2—4 Wochen
Auffrischungsimpfung:	nach jeweils 6 Monaten

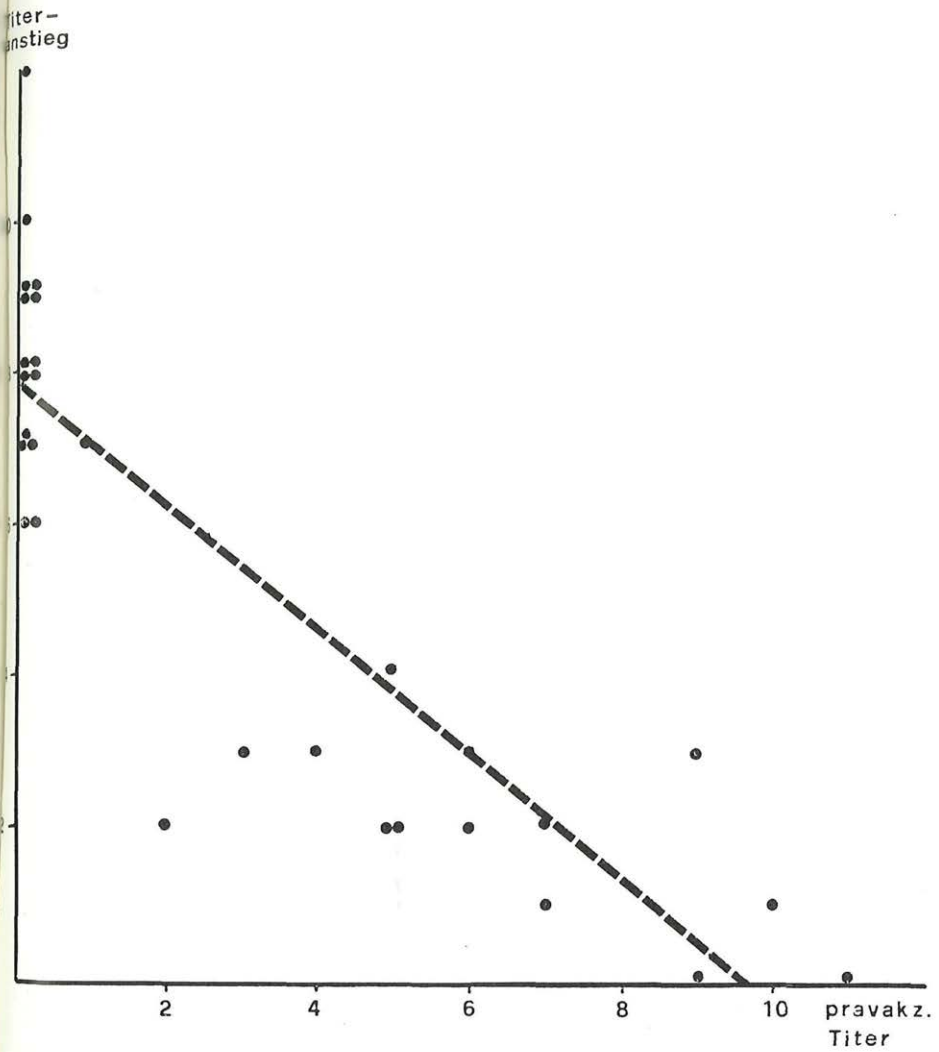
TABELLE 5

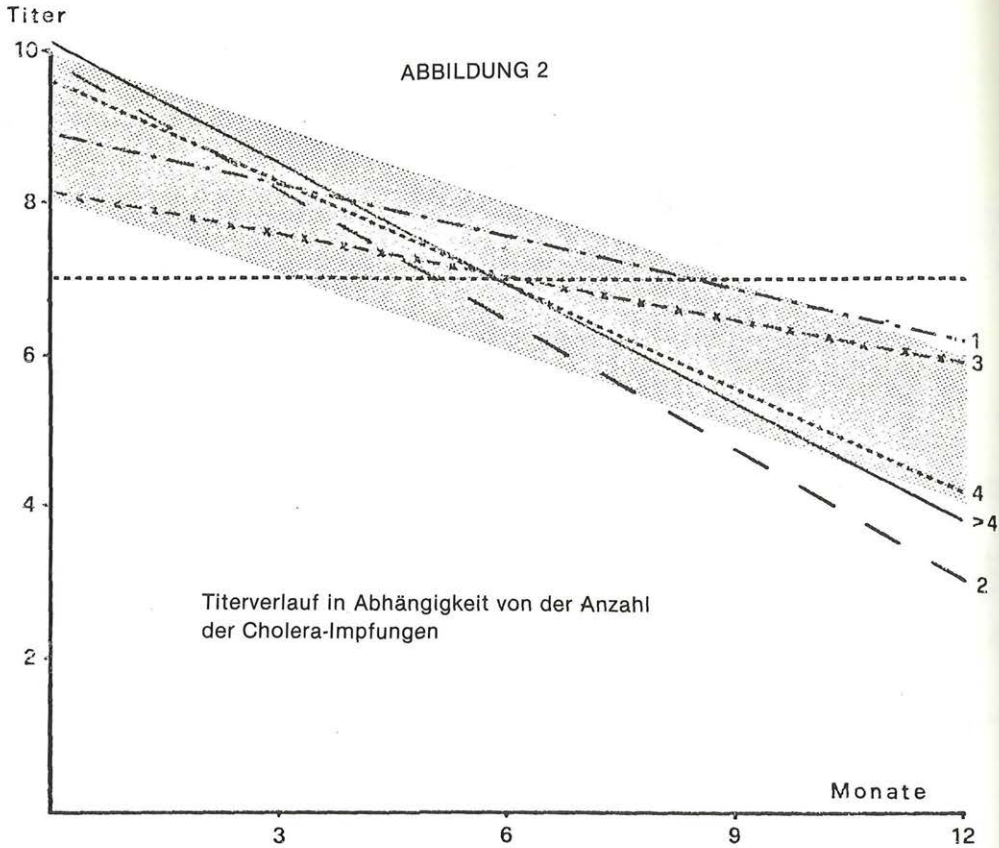
## Vibriozide Antikörper in Abhängigkeit von der Anzahl der Cholera-Impfungen

	1 Impfung		2 Impfungen		3 Impfungen		4 Impfungen		>4 Impfungen	
	n	Titer	n	Titer	n	Titer	n	Titer	n	Titer
3 Monate	12	8.33±2.78	8	8.38±1.76	5	7.8 ±2.05	6	8.67±1.86	3	9.0 ±0
6 Monate	8	7.25±1.98	4	7.25±2.17	7	6.29±1.5	4	6.0 ±1.41	9	6.22±2.59
9 Monate	5	7.0 ±1.22	2	2.5 ±0.7	6	7.17±2.68	3	6.33±2.08	4	6.0 ±1.41
12 Monate	—	—	4	4.25±2.22	3	5.67±1.53	4	4.0 ±2.94	1	4.0 ±2.0

### ABBILDUNG 1

#### BEZIEHUNGEN ZWISCHEN PRAEVAKZINALEM TITER UND TITERANSTIEG NACH CHOLERA-IMPfung





### Literatur

- 1.) AMBROSCH, F., STEMBERGER, H., WIEDERMANN, G., STANEK, G., JOVANOVIĆ, D.: Determination of meningococcal antibodies by microassay. Bull. WHO 56 (1977) 787-790.
- 2.) AMBROSCH, F.: Hepatitisprophylaxe und Mehrfachimpfung beim Österreichischen UNO-Bataillon. ÖAZ 33 (1979) 452-453.
- 3.) AMBROSCH, F., STANEK, G., JÜRGENSSEN, O.: Untersuchungen über die durch Meningokokken-Polysaccharid ausgelöste Immunantwort bei Kindern. Immunität und Infektion 8 (1980) 11-18.
- 4.) AZURIN, J.C., CRUZ, A., PESIGAN, T.P., ALVERO, M., CAMENA, T., SUPLIDO, R., LEDESMA, L., GOMEZ, C.Z.: A Control Field Trial of the Effectiveness of Cholera and Cholera El Tor Vaccines in the Philippines. Bull WHO 37 (1967) 703-727.

- 5.) BENENSON, A.S., SAAD, A., MOSLEY, W.H.: Serological Studies in Cholera. 2. The vibriocidal Antibody Response of Cholera Patients Determined by a Microtechnique. Bull WHO 38 (1968) 277-285.
- 6.) CASH, R.A., MUSIC, S.I., LIBONATI, J.P., CRAIG, J.P., PIERCE, N.F., HORNICK, R.B.: Response of Man to Infection with *Vibrio cholerae*. II. Protection from Illness Afforded by Previous Disease and Vaccine. J. Infec. Dis. 130 (1974) 325-333.
- 7.) FINKESTEIN, R.A.: Immunology of Cholera. Current Topics in Microbiology and Immunology 69 (1975). Springer Berlin, Heidelberg, New York.
- 8.) GANGULY, R., CLEM, L.W., BENČIČ, Z., SINHA, R., SAKAZAKI, R., WALDMANN, R.H.: Antibody response in the intestinal secretions of volunteers immunized with various cholera vaccines. Bull. WHO 52 (1975) 323-330.
- 9.) GERMANIER, R., FÜRER, E., VARALLYAY, S., INDERBITZIN, T.M.: Antigenicity of Cholera Toxoid in Humans. J. Infec. Dis. 135 (1977) 512-516.
- 10.) HOLMGREN, J., SVENNERHOLM, A.M.: Mechanisms of Disease and Immunity in Cholera: A Review. J. Infec. Dis. 136 (1977) 105-112.
- 11.) JOO, I.: Benefit Versus Risk Factors in Cholera and Typhoid Immunization. J.Biol.Stand. 43 (1979) 47-52.
- 12.) LEVINE, M.M., NALIN, D.R., CRAIG, J.P., HOOVER, D., BERGQUIST, E.J., WATERMAN, D., HOLLEY, P., HOR—NICK, R.B., PIERCE, N.P., LIBONATI, J.B.: Immunity of Cholera in man: Relative role of antibacterial versus antitoxic immunity. Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 73 (1979) 3-9.
- 13.) MOSLEY, W.H., McCORMACK, W.M., FAHIMUDDIN, M., AZIZ, K.M.A., MIZANUR RAHMAN, A.S.M., ALAUDDIN CHOWDHURY, A.K.M., MARTIN, A.R., FEELEY, J.C., PHILLIPS, R.A.: Report of the 1966-67 cholera Vaccine Field Trial in Rural East Pakistan. Bull. WHO 40 (1969) 177-185.
- 14.) NORTHROP, R.S., BIENENSTOCK, J., TOMASI, T.B., Jr.: Immunglobulins and antibody activity in the intestine and serum in cholera. I. Analysis of immunglobulins in cholera stool. J. Infec. Dis. 121, Suppl. (1970) 137-141.
- 15.) PAL, S.C., DEB, B.C., SEN GUPTA, P.G., DE, S.P., SIRCAR, B.K., SEN, D., SIKDAR, S.N.: A controlled field trial of an aluminium phosphate adsorbed cholera vaccine in Calcutta. Bull WHO 58 (1980) 741-745.
- 16.) PHILIPPINES CHOLERA COMMITTEE: A Controlled Field Trial of the Effectiveness of Various doses of Cholera El Tor Vaccine in the Philippines. Bull. WHO (1968) 917-923.
- 17.) PHILIPPINES CHOLERA COMMITTEE: A controlled field trial of the effectiveness of monovalent classical and El Tor cholera vaccines in the Philippines. Bull. WHO (1973) 13-19.
- 18.) PIERCE, N.F., SACK, R.B.: Immune Response of the Intestinal Mucosa to Cholera Toxoid. J. Infec. Dis. 136, Suppl. (1977) 113-117.
- 19.) SULIANTI SAROSO, J., BAHRAWI, W., WITJAKSONO, H., BUDIARSO, R.L.P., BROTOWASISTO, BENCIC, Z., DEWITT, W.E., GOMEZ, C.Z.: A controlled field trial of plain and aluminium hydroxide-adsorbed cholera vaccines in Sarabaya, Indonesia, during 1973-75. Bull. WHO 56 (1978) 619-627.
- 20.) WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD: Cholera in 1980. Wkly Epidem. Rec. 56 (1981) 97-104.

**KORRESPONDENZADRESSE:**

Univ. Doz. Dr. Franz Ambrosch  
Institut für spezifische Prophylaxe  
und Tropenmedizin der Universität Wien  
Kinderspitalgasse 15, A-1095 Wien

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://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: 1982

Band/Volume: [4](#)

Autor(en)/Author(s): Ambrosch Franz, Hirschl A., Stanek G., Wiedermann Gerhard, Wustinger E.

Artikel/Article: [Zur Frage des Cholera-Impfschemas 103-109](#)