©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 6 (1984) 19–24

Zur Frage möglicher Interaktionen zwischen oraler Typhus-Lebendimpfung und anderen Maßnahmen der Reiseprophylaxe

F. Ambrosch[1], A. Hirschl[2], H. Kollartisch[1], Ch. Kunz[3], G. Stanek[2] und G. Wiedermann[1]

1 = Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. G. Wiedermann)
2 = Hygiene-Institut der Universität Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Flamm)
3 = Institut für Virologie der Universität Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ch. Kunz)

Einleitung

Noch vor kurzer Zeit war die Auswahl eines geeigneten Typhusimpfstoffes etwas problematisch. Es gab zwei Impfstoffe aus inaktivierten Erregern, wobei der parenterale den Vorteil einer besseren Wirksamkeit, der orale dafür den Vorteil der besseren Verträglichkeit hatte (BOCKEMÜHL 1983). Mit dem Ziel, die Typhusimpfung zu verbessern und einen gut verträglichen und wirksamen Impfstoff zu finden, wurden verschiedene attenuierte Mutanten von S. typhi untersucht. Dabei erwies sich der von Germanier (GERMANIER 1970, GERMANIER und FÜRER 1971, GERMANIER 1972, GERMANIER 1975) isolierte Stamm Ty 21 a als besonders geeignet. Dieser Stamm weist einen Defekt der Uridin-Diphosphat-Galaktose-4-Epimerase auf, wodurch es im Darmmilieu zunächst zur Vermehrung der Keime und zur reichlichen Synthese von spezifischem Zellwand-Lipopolysaccharid, anschließend durch die Anhäufung bestimmter Stoffwechselprodukte aber zur Bakteriolyse kommt. Bei Infektionsversuchen an Freiwilligen (GILMAN et al. 1977) und in Feldversuchen (WAHDAN et al. 1980, WAHDAN et al. 1982) erwies sich dieser Impfstoff als ausgezeichnet verträglich und mit einer Schutzrate von 96% und einer Schutzdauer von mindestens drei Jahren als hochwirksam.

Die Handelsform Vivotif® enthält mindestens 10^9 lebende Keime des S. typhi Stammes Ty 21 a in einer Gelantinekapsel und wird an den Tagen 1, 3 und 5 nach vorheriger Einnahme von zwei Natriumbikarbonat enthaltenen Kapseln mit etwas Flüssigkeit geschluckt. Der Einsatz von Vivotif® erfolgt vor allem im Rahmen der prophylaktischen Maßnahmen vor Tropenreisen.

Dabei ist jedoch beim derzeitigen Stand des Wissens aus Gründen der Vorsicht eine gleichzeitige Anwendung von Antibiotika, Chemotherapeutika und der Malariamittel Chloroquin (Resochin®) und Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar®) zu vermeiden, da die Vermehrung des Impfstammes und damit das Angehen der Impfung behindert werden könnte. Ähnlichen gilt im wechselseitigen Sinn für die Kombination der oralen Typhus-Lebendimpfung und der Gelbfieberimpfung mit dem attenuierten 17 D-Virus.

Dies läßt sich bei rechtzeitigem Beginn der prophylaktischen Maßnahmen durch einen entsprechenden Impfplan (Tab. 1) erreichen.

Wenn jedoch der Entschluß zu einer Tropenreise kurzfristig gefaßt wird, was häufig der Fall ist, muß derzeit, da die Malaria-Prophylaxe und die Gelbfieberimpfung Priorität genießen, aus Sicherheitsgründen vielfach auf die Durchführung der oralen Typhus-Lebendimpfung verzichtet werden.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

TABELLE 1: **Impfplan für Reiseimpfungen**

1 Monat vor der Abreise	1. Choleraimpfung Gelbfieberimpfung
3 Wochen vor der Abreise	Typhus-Schluckimpfung
2 Wochen vor der Abreise	Beginn der Malaria-Prophylaxe
3 Tage vor der Abreise	2. Choleraimpfung Hepatitis-Prophylaxe
Tetanus-Impfung und Poliomyelitis-Impfung kontrollieren und eventuell ergänzen!	

Die relativ hohe maximale Hemmkonzentration von Chloroquin (TOAMA 1978) und die von uns selbst beobachtete schlechte Löslichkeit der Kombination Pyrimethamin/Sulfadoxin ließen es allerdings als möglich erscheinen, daß die effektiven Stuhlkonzentrationen nicht für eine Hemmung des Ty 21 a-Stammes ausreichen. Ebenso erschien es angesichts der völlig verschiedenen Immunisierungsvorgänge denkbar, daß eine gegenseitige Beeinflussung der Typhus-Lebendimpfung und der Gelbfieberimpfung auch bei gleichzeitiger Durchführung nicht stattfindet.

Es war daher notwendig, die Frage des Angehens der oralen Typhus-Lebendimpfung bei gleichzeitiger Durchführung der beschriebenen prophylaktischen Maßnahmen sowie eine mögliche wechselseitige Beeinflussung durch direkte Beobachtungen zu untersuchen.

MATERIAL UND METHODEN

Nachweis des Angehens der Impfung

Zur Beobachtung dieser Frage war es zunächt einmal notwendig, eine Methode zum individuellen Nachweis des Angehens des attenuierten Ty 21 a-Stammes zu finden. Dazu bot sich die Messung der humoralen Immunantwort durch Bestimmung der Antikörper gegen S. typhi-LPS vor und nach der Immunisierung mit Hilfe eines klassenspezifischen ELISA-Tests an (CARLSSON 1972). Allerdings mußte die Empfindlichkeit der Methode wesentlich verbessert werden, da Chau und Tsang nur bei etwa der Hälfte der untersuchten Personen einen signifikanten Anstieg der IgG- oder IgM-Antikörper feststellen konnten (CHAU und TSANG 1983).

Wir haben daher die von Hirschl et al. beschriebene Modifikation des ELISA-Tests (HIRSCHL et al. 1984) verwendet. Die Auswertung der Titrationsreihen, die Bestimmung der Antikörpertiter erfolgte nach der Methode der parallen Linien (AMBROSCH und WIEDERMANN 1983, AMBROSCH et al. 1984).

Probanden

An einer Gruppe von freiwilligen Versuchspersonen wurde zunächst die humorale Immunantwort nach alleiniger Typhus-Lebendimpfung untersucht (Tab. 2). Eine zweite Gruppe erhielt gleichzeitig eine normale Malariaprophylaxe mit Resochin® oder Fansidar®. Schließlich wurde an einer weiteren Gruppe von Personen mit Gelbfieberimpfung der induzierte Titer im Haemagglutinationshemmungstest mit und ohne simultaner Anwendung von Vivotif® untersucht.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

TABELLE 2:
Orale Typhus-Lebendimpfung und andere Maßnahmen der Reiseprophylaxe

Gruppe	n	Untersuchte Personen durchgeführte Maßnahmen		
		Typhus-Lebendimpfung	Malaria-Prophylaxe	Gelbfieber-Impfung
1	7	+		
2	4	+	+	
3 a	5			+
3 b	20	+		+

ERGEBNISSE

Bei allen untersuchten Personen (Tab. 3) konnte zumindest in der IgG-Klasse eine eindeutige Immunantwort gefunden werden. Der durchschnittliche Titeranstieg betrug in der IgG-Klasse 2,4 $\log_2$-Titerstufen, in der IgM-Klasse 0,8-Titerstufen.

TABELLE 3: **Immunantwort nach oraler Typhus-Lebendimpfung (ELISA)**

Proband	Titerdifferenz IgG	IgM
1	1.5	0.3
2	2.1	0.4
3	2.7	1.0
4	2.1	0
5	3.6	1.8
6	1.9	1.0
7	2.7	1.0
$\bar{x}$	2.4±0.7	0.8±0.6

Immunantwort nach oraler Typhus-Lebendimpfung bei gleichzeitiger Malariaprophylaxe

Obwohl nur eine kleine Anzahl von Probanden untersucht werden konnte, hat man doch den Eindruck, daß sich die Immunantwort bei gleichzeitiger Einnahme von Malariamitteln nicht von der bei alleiniger Einnahme von Vivotif® unterscheidet. Dies scheint sowohl für Chloroquin (Resochin®) als auch für die Kombination Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar®) zu gelten (Tab. 4).

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

TABELLE 4: **Immunantwort nach oraler Typhus-Lebendimpfung (ELISA) bei gleichzeitiger Malariaprophylaxe**

(C = Chloroquin, PS = Pyrimethamin/Sulfadoxin)

Proband	Titerdifferenz IgG	IgM
1 (PS)	2.4	0.6
2 (PS)	1.9	0.3
3 (C)	0.9	0.4
4 (C)	2.8	1.1
$\bar{x}$	2.0±0.8	0.6±0.4

Immunantwort nach Gelbfieberimpfung und gleichzeitiger oraler Typhus-Lebendimpfung

In dieser Gruppe erhielten 5 Personen nur die Gelbfieberimpfung, 20 Personen gleichzeitig auch die Typhus-Lebendimpfung (Tab. 5). In beiden Teilgruppen betrug die Konvensionsrate für Gelbfieber 100%, die mittleren Antikörpertiter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

TABELLE 5: **Immunantwort nach Gelbfieberimpfung (HHT) bei gleichzeitiger oraler Typhus-Lebendimpfung**

	Kontrollgruppe (nur Gelbfieberimpfung)	Testgruppe (Gelbfieberimpfung und orale Typhusimpfung
Anzahl der Personen	5	20
Konversionsrate	100%	100%
mittlere Ak-Titer	1:46	1:95

Diskussion

Zunächst sei festgestellt, daß die gemessenen Antikörper wahrscheinlich keine protektive Funktion haben, sondern eher als Begleitreaktion, bzw. als Marker der stattgefundenen Immunisierung anzusehen sind. Man könnte allerdings einwenden, daß die beobachtete humorale Immunantwort nach der oralen Typhus-Lebendimpfung allein auf die zugeführte Antigenmenge von 3×10^9 Keimen zurückgeht und eine Vermehrung der Keime für die humorale Immunantwort keine Rolle spielt.

Dies ist allerdings ziemlich unwahrscheinlich, da nach oraler Impfung mit insgesamt $0{,}6 \times 10^{12}$ inaktivierten Keimen von S typhy, also der 200-fachen Antigendosis, nur bei

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

5% der Impflinge eine vierfache Erhöhung der sehr empfindlichen Serumagglutinations-Titers festgestellt wurde (DUPONT et al. 1971).

Wir wollen aber diesen Einwand in einer neuerlichen Untersuchung an einer größeren Zahl von Impfungen sorgfältig prüfen. Sollte er entkräftet werden können, so stünde mit der beschriebenen Methode für den Nachweis des erfolgreichen Angehens der Lebendimpfung eine Möglichkeit zur Verfügung, nicht nur den Einfluß anderer Maßnahmen der Reiseprophylaxe, sondern auch den Einfluß verschiedener Impfstoffzubereitungen, verschiedener Keimzahlen und verschiedener Impfschemata ohne die bisher unerläßliche Durchführung von langwierigen und kostspieligen Feldstudien (WHO 1983) zu untersuchen.

Zusammenfassung

Auf Grund der guten Verträglichkeit und der hohen Wirksamkeit ist die orale Typhus-Lebendimpfung mit dem attenuierten Stamm Ty 21 a zu einem wichtigen Bestandteil der Reiseprophylaxe geworden.

Ihre Anwendung wird aber dadurch eingeschränkt, daß sie nach dem derzeitigen Stand des Wissens nicht gleichzeitig mit der Malariaprophylaxe und dem anderen Lebendimpfungen verabreicht werden soll.

Es wird eine Methode beschrieben, um mit Hilfe eines klassenspezifischen ELISA-Tests das Angehen der Impfung zu beurteilen. Mit Hilfe dieser Methode wurden verschiedene Gruppen von Impflingen untersucht und eine mögliche gegenseitige Beeinflussung der erwähnten Impfungen und Maßnahmen geprüft. Gelbfieberimpfung und orale Typhus-Lebendimpfung zeigten keine Interaktionen, auch die Malaria-Prophylaxe hatte bei den untersuchten Fällen offenbar keinen Einfluß auf die gemessenen Titersteigerungen.

Summary

Investigations on possible interactions between lift oral typhoid vaccination and other prophylactic measures in international travel.

Due to its excellent efficacy and tolerability oral immunization with the attenuated S. typhi strain 21a has become a substantial part among the preventive measures recommended for travellers to tropical and subtropical countries. However, certain limitations are to be observed until now with respect to simultaneous application of antimalarial drugs and other life vaccines.

A class specific micro ELISA method is described for the evalution of a successful take of the vaccine. By means of this method different groups of vaccinees were investigated to verify or to exclude possible interactions between the above mentioned vaccinations and measures. There was no interaction between yellow fever vaccination and oral life typhoid vaccination and, obviously, no influence of malaria prophylaxis on the observed titer differences in the investigated persons.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Literatur

1) AMBROSCH, F. und G. WIEDERMANN (1983): Die Bestimmung der Tetanus-Antikörper mit Hilfe einer neuen ELISA-Technik. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5, 75–82

AMBROSCH, F., G. WIEDERMANN und HEDWIG MÜLLER (1984): eine neue Mikro-ELISA-Mehtode zur Bestimmung der Tetanus-Antikörper. Zbl. Bakt. Hyg. A, 29 (im Druck)

BOCKEMÜHL, J. (1983): Die Typhus-Schutzimpfung gestern und heute. Immun. Infekt. 11, 16–22

CARLSSON, H. E. et al. (1972): Titration of Antibodies to Salmonella 0 Antigens by Enzyme Immunosorbent Assay. Infec. Immun. 6, 703–708

CHAU, P. Y. und R. S. W. TSANG (1983): Antibody Response to the Protein Antigens of "Salmonella typhi" during Typhoid Infection and Following Vaccination with Live Oral Typhoid Vaccine Ty 21a. Develop. biol. Standard 53, 29–31

DUPONT, H. L. et al. (1971): Studies of Immunity in Typhoid Fever. Bull, Wld. Hlth. Org. 44, 667–672

GERMANIER, R. (1970): Immunity in Experimental Salmonellosis. I. Infec. Immun. 2, 309–315

GERMANIER, R. und E. FÜRER (1971): Immunity in Experimental Salmonellosis. II. Infec. Immun. 4, 663–673

GERMANIER, R. (1972): Immunity in Experimental Salmonellosis. III. Infec. Immun. 5, 792–797

GERMANIER, R. und E. FÜRER (1975): Isolation and Characterization of Gal E mutant Ty 21a fo Salmonella typhi: A Candidate Strain for a Live Oral Typhoid Vaccine. J. ifect. Dis. 131, 553–558

GILMAN, R. H. et al. (1977): Evaluation of a UDP-Glucose-4-Epimeraseless Mutant of Salmonella typhi as a Live Oral Vaccine. J. infec. Dis. 136, 717–723

HIRSCHL, A. et al. (1984): Der diagnostische Wert von Salmonella-ELISA- und Widal-Test in Gebieten mit sporadischem und endemischem Vorkommen von Typhus abdominalis. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. (im Druck)

TOAMA, M. A. et al. (1978): In Vitro Studies an Drug-Antibiotic Interactions I: Analgesics, Antipyretics, Antimalarials, and Transquilizers. J. Pharmac. Sc. 1, 23–26

WAHDAN, M. H. et al. (1980): A controlled Field Trial of Live Oral Typhoid Vaccine Ty 21a. Bull. Hlth. Org. 58, 469–474

WAHDAN, M. H. et al. (1982): A controlled Field Trial of Live Salmonella typhi Strain Ty 21a Oral Vaccine against Typhoid: Three-Year Results. J. infec. Dis. 145, 292–295

WHO (1982): Live Oral Typhoid Vaccine. Bull Wld. Hlth. Org. 61, 251–254

KORRESPONDENZADRESSE:

Univ.-Doz. Dr. F. Ambrosch, Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien

Kinderspitalgasse 15, A-1095 Wien

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: 1984

Band/Volume: 6

Autor(en)/Author(s): Ambrosch Franz, Hirschl A., Kollaritsch Herwig, Kunz Ch., Stanek Gerold, Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: Zur Frage möglicher Interaktionen zwischen oraler Typhus-Lebendimpfung und anderen Maßnahmen der Reiseprophylaxe. 19-24