

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986) 211–217

Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. G. Wiedermann) der Universität Wien

Untersuchungen der Wirksamkeit eines oralen Impfstoffes aus inaktivierten Enterobakterien auf die Häufigkeit der Reisediarrhoe Ergebnisse einer Feldstudie

P. Kreamsner, F. Ambrosch, G. Wiedermann

Einleitung

Montezumas Rache, Turista, Guppy Tummy, Turkey Trot sind einige volkstümliche Bezeichnungen für die Reisediarrhoe, die als häufigste Erkrankung bei Reisen in warme Länder, üblicherweise bald nach der Ankunft im Gastland, Schwierigkeiten bereitet. Das Risiko einer Reisediarrhoe besteht grundsätzlich in jedem Land der Subtropen und Tropen.

Eine exakte, allgemein gültige und anerkannte Definition der Reisediarrhoe gibt es nicht. Gemeinsam ist allen Begriffsbestimmungen der Durchfluß, eine einfache Übersetzung von Diarrhoe, das wäre auch schon ein einmaliges Durchfallsereignis, wie es ja häufig bei den Intoxikationen mit Lebensmitteln vorkommt (4, 6, 8, 9, 11, 12, 22).

Die Ätiologie der Reisediarrhoe ist komplex. An erster Stelle ist hier die infektiöse Entstehung zu nennen (– Bakterien: Intoxikation, Invasion – Viren – Protozoen – Helminthen – Sonstige). Die häufigsten Erreger der Reisediarrhoe gehören in die Familie der Enterobacteriaceae zu den Genera *Escherichia*, *Salmonella*, und *Shigella*, von denen *Escherichia* bis zu 70%, *Salmonella* und *Shigella* bis zu je 15% der Erkrankungen ausmachen können (22).

Grob geteilt unterscheiden wir zwei Pathomechanismen der Reisediarrhoe: Die Mukosa-Invasion, mit dem Prototyp *Shigella* und die Enterotoxin-Produktion, mit dem Vertreter *Escherichia coli* aus der Gruppe ETEC (Enterotoxin producing *Escherichia coli*).

Die bisherigen Versuche einer Prophylaxe der Reisediarrhoe ergaben unterschiedliche Erfolge. Es wurde eine Reihe chemoprophylaktischer Maßnahmen erprobt (14, 22, 23). Eine Substitution mit physiologischen Darmbakterien wurde versucht (8, 9). Auch Phagenpräparationen wurden in der Prophylaxe der Shigellosen eingesetzt (13). Die Diät ist ebenfalls eine vieldiskutierte Möglichkeit (10, 22).

Am erfolgversprechendsten, zumindest für die bakteriell bedingten Formen, erschien der Versuch der aktiven Immunisierung. Doch liegen darüber bis jetzt nur tierexperimentelle Daten vor. Ein möglicher Weg wäre die Immunisierung mit inaktivierten Bakterien. Diese Methode wurde zwar durch den großen Erfolg der Typhus-Lebendimpfung in den Hintergrund gedrängt (2, 3). Doch es darf nicht vergessen werden, daß auch mit der inaktivierten Typhus-Schluckimpfung positive Schutzraten gemessen wurden und daß speziell für den von uns untersuchten Impfstoff vielversprechende

Tierexperimente vorliegen (5, 7, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Wir haben uns daher zur Durchführung eines Feldversuchs mit Dodekoral[®], in einer randomisierten Doppelblindstudie entschlossen.

Material und Diskussion

Impfstoff

Dodekoral[®] ist ein aus zwölf inaktivierten Bakterienstämmen bestehender Trockenimpfstoff, der in Gelatine-Kapseln verfüllt wurde. Jede Kapsel enthält 100 mg Impfstoff oder 10¹¹ Bakterien. Die Bakterien wurden hitzeinaktiviert und danach lyophilisiert. An den zehn aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Abreisetag wurde je eine Kapsel, jeweils eine Stunde vor dem Frühstück genommen. Insgesamt wurden also etwa 10¹² Keime appliziert.

Tabelle 1 zeigt die Bakterien, die zu gleichen Teilen in jeder Kapsel enthalten sind. Dodekoral[®] wurde im Robert Koch-Institut in Berlin von H. J. Raettig entwickelt. Der Impfstoff enthält die wichtigsten Serogruppen, die häufigsten und für den Menschen gefährlichsten Stämme von Salmonella; vier Enterotoxin produzierende Dyspepsie-Colistämme und die pathogenetisch und epidemiologisch bedeutsamsten Typen von Shigella.

TABELLE 1: **Zusammensetzung von Dodekoral[®]**

– Salmonella typhi murium (B)	1, 4, 5, 12; i; 1, 2
– Salmonella thompson (C ₁)	6, 7; k; 1, 5
– Salmonella manchester (C ₂)	6, 8; l, v; 1, 7
– Salmonella panama (D ₁)	1, 9, 12; l, v; 1, 5
– Salmonella enteritidis (D ₁)	1, 9, 12; g, m; –
– Salmonella anatum (E ₁)	3, 10; e, h; 1, 6
– Shigella flexneri	1 b
– Shigella flexneri	2 a
– Escherichia coli	0 111 K58 H12
– Escherichia coli	0 124 K72 H32
– Escherichia coli	0 125 K70 H19
– Escherichia coli	0 127 K63

Mäuseschutzversuche zeigten die Wirksamkeit und Untersuchungen am Menschen ergaben eine gute Verträglichkeit des Impfstoffes (16, 17, 18, 19). Das Placebo-Präparat enthielt pflanzliche Füllstoffe, in den gleichen Kapseln und Verpackungen wie der Impfstoff.

Probanden

Die Teilnehmer an der Studie waren in Österreich ansässige, gesunde Erwachsene, die eine mehrwöchige Reise in die Tropen oder Suptropen unternehmen wollten und zur Vorbereitung die Ambulanz des Instituts für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin aufsuchten. Die Probanden wurden ausreichend informiert, nahmen freiwillig

an der Studie teil und erklärten sich schriftlich dazu einverstanden. Insgesamt begannen 500 Probanden mit der Studie. Zeit und Art der Einnahme von Dodekoral® wurden in einem Einnahmekalender festgelegt und waren von den Probanden anzukreuzen. Jeder Teilnehmer erhielt einen Fragebogen mit Angaben über Geschlecht und Alter des Reisenden, Ziel(e), Beginn und Dauer der Reise, Symptome einer Diarrhoe, wie Dauer der Diarrhoe in Tagen, maximaler Stuhlfrequenz pro Tag, Beschaffenheit des Stuhles, die Begleiterscheinungen Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Fieber und eine eventuell durchgeführte Behandlung. Die Fragebögen wurden während der Reise ausgefüllt und uns anschließend geschickt.

Randomisation

Die Untersuchung wurde in Form einer Doppelblindstudie durchgeführt. 250 Verumpräparationen und 250 Plazebopräparationen befanden sich in einer Zufallsverteilung in fortlaufend nummerierten Packungen. Die Entschlüsselung erfolgte erst nach Einlangen der ausgefüllten Fragebögen.

Ergebnisse

Die Studie wurde in den Sommermonaten 1985 durchgeführt. Von den 500 ausgegebenen Bögen bekamen wir 306 zurück. Das entspricht einer Rücksendung von 61%.

Vergleichbarkeit der Gruppen

292 Fragebögen gelangten endlich zur Auswertung. Davon befanden sich 135 in der Plazebogruppe und 157 in der Verumgruppe. Tabelle 2 zeigt die sehr ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung und die durchschnittliche Reisedauer in den beiden Gruppen. Auch hinsichtlich der Reiseziele kommt die gute Vergleichbarkeit deutlich hervor (Tab. 3). Es dominieren die Ziele im Nahen Osten, vor allem war es die Türkei; im Fernen Osten, mit Thailand; in Nordafrika, hier seien Tunesien und Marokko genannt, und im Mittleren Osten, mit den häufig besuchten Zielen Indien und Sri Lanka.

TABELLE 2: Vergleichbarkeit der Gruppen

	Plazebo	Verum
Probandenanzahl Männer	69	77
Probandenanzahl Frauen	66	80
Probandenanzahl gesamt	135	80
Durchschnittsalter	35,4 Jahre	36,3 Jahre
durchschnittliche Reisedauer	22,6 Tage	21,6 Tage

Wirksamkeit des Impfstoffes

Entgegen unseren Erwartungen ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen Dodekoral® und der Plazebopräparation, was die Inzidenz der Reisediarrhoe betrifft. Auch konnte kein Einfluß auf die Dauer der Erkrankung, die Stuhlfrequenz und die Beschaffenheit der Stühle gefunden werden (Tab. 4). Schließlich sind auch die Begleitsymptome in den beiden Gruppen annähernd gleich vorhanden (Tab. 5). Auch die Vertei-

lung der Erkrankungsdauer und der Stuhlfrequenz in Form einer Klassenbildung in den beiden Gruppen ließ keinen, wie auch immer gearteten Unterschied erkennen. 57% der Placebogruppe und 68% der Verumgruppe behandelten ihren Durchfall.

TABELLE 3: Reiseziele

	Placebo	Verum
Naher Osten	41 (30,4%)	38 (24,2%)
Mittlerer Osten	15 (11,1%)	18 (11,5%)
Ferner Osten	22 (16,3%)	33 (21,0%)
Nordafrika	22 (16,3%)	25 (15,9%)
Westafrika	4 (3,0%)	6 (3,8%)
Zentralafrika	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Ostafrika	8 (5,9%)	16 (10,2%)
Südafrika	5 (3,7%)	2 (1,3%)
Mittelamerika	4 (3,0%)	3 (1,9%)
Südamerika	12 (8,9%)	11 (7,0%)
Weltreisen	2 (1,5%)	4 (2,5%)

TABELLE 4: Häufigkeit der Reisediarrhoe

	Placebo	Verum
Erkrankte	68 (50,3%)	79 (50,3%)
durchschnittliche Durchfalldauer	5,8 Tage	6,3 Tage
durchschnittliche maximale Stuhlfrequenz pro Tag)	5,4	4,8
wäßriger Stuhl	64 (94,1%)	70 (88,6%)
schleimiger Stuhl	11 (16,2%)	20 (25,3%)
blutiger Stuhl	1 (1,5%)	0 (0,0%)

TABELLE 5: Begleitsymptomatik der Reisediarrhoe

	Placebo	Verum
Übelkeit	21 (31,8%)	13 (16,7%)
Erbrechen	9 (13,6%)	10 (12,8%)
Leibschmerzen	29 (43,9%)	38 (48,7%)
Fieber	13 (19,7%)	12 (15,4%)
durchschnittliche Fieberhöhe	38,2°C	38,5°C

Diskussion

Das unerwartete Resultat dieses Feldversuches mit Dodekoral® veranlaßte uns zur Suche nach möglichen Ursachen für den Ausgang der Studie.

1. Wir dachten an den eventuellen Einfluß der Typhus-Lebendimpfung im Sinne eines unspezifischen, überlagerten Effektes. Doch konnte sowohl diese Annahme, als auch jene, daß sich die Typhusimpfung negativ auf das Angehen von Dodekoral® auswirkte, durch eine Abklärung widerlegt werden. Es ergab sich in der Gruppe, die Dodekoral® oder Plazebo und die Typhusimpfung etwa gleichzeitig nahmen, und in der Gruppe, die Dodekoral® oder Plazebo und die Typhusimpfung mit mehr als einem halben Jahr Abstand nahmen, eine gleiche Verteilung der Durchfallserkrankungen bei Plazebo- und Verumeinnehmern.
2. Es warf sich die Frage auf, ob diese Impfstoffpräparation mit inaktivierten Enterobakterien überhaupt eine immunogene Wirkung im Humansystem zeigen könne. Diese Frage wollen wir mit einer Immunstudie beantworten. Diese soll sich an die von uns durchgeführte Typhusstudie anlehnen, wo wir auch in der Gruppe, der mit inaktiviertem Impfstoff geimpften Antikörpertitersteigerungen beobachten konnten (2, 3).
3. Es ergaben sich neue Fragen zu der Ätiologie der Reisediarrhoe. Ungeachtet der in der Einleitung zitierten Dominanz der Enterobakterien streichen Veröffentlichungen neueren Datums *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Gardia lamblia*, um nur einige zu nennen, als Erreger hervor (1, 21, 23). Auch die Bedeutung der Viren für diese Krankheit ist noch weitgehend ungeklärt. Schließlich sind die Lebensmittelintoxikationen eine mögliche, sehr häufige Ursache der Reisediarrhoe. All diese können naturgemäß von Dodekoral® nicht beeinflusst werden. Diese Gedanken und die enorme Beeinträchtigung der Reiselaune, bei einer durchschnittlichen Reisedauer von 22 Tagen wurden 6 Tage des Durchfalls wegen vermiest, werden uns nicht ruhen lassen, neue Daten über Epidemiologie und Ätiologie der Reisediarrhoe in gezielten Studien zu finden.

Zusammenfassung

Eine Feldstudie mit einem oralen Impfstoff aus inaktivierten Enterobakterien zur Reisediarrhoe-Prophylaxe wurde in Form einer randomisierten Doppelblindstudie durchgeführt. An zehn aufeinanderfolgenden Tagen vor einer Tropenreise wurde der Zwölfachimpfstoff Dodekoral® genommen. Bei einer durchschnittlichen Reisedauer von 22 Tagen erkrankten aus der Plazebogruppe 50% und aus der Verumgruppe ebenfalls 50% der Probanden. Auch die Angaben zur Durchfallsdauer, zur Stuhlfrequenz und zu den Begleitsymptomen glichen sich in den beiden Gruppen. Es konnte keine Wirksamkeit dieses Impfstoffes auf die Reisediarrhoe gezeigt werden. Die möglichen Ursachen dieses Resultates werden diskutiert.

Summary

Investigation on the efficacy of an oral vaccine consisting of inactivated enterobacteria against travellers' diarrhea

A field trial with an oral vaccine Dodekoral® consisting of inactivated Enterobacteriaceae for prophylaxis of traveller's diarrhea was performed by means of a randomised

double blind study. Volunteers ingested this vaccine on ten days before beginning their travel into the tropics. The travel lasted on average 22 days. About 50% of placebo-recipients became ill and about 50% of vaccinees. Duration of diarrhea, stool frequency and symptoms of the diarrhea were very similar in both groups too. This vaccination did not show any influence on travellers' diarrhea. The possible reasons for this result are discussed.

Literatur

1. ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES OMS (1985): Diarrhée à rotavirus. Bull. Wld. Hlth. Org. 63 (2): 237–240.
2. AMBROSCH, F., HIRSCHL, A., KREMSNER, P., KUNDI, M., KUNZ, C., RAPPOLD, E., WIEDERMANN, G. (1985): Orale Typhus-Lebendimpfung. Neue Aspekte. MMW 127, 775–778.
3. AMBROSCH, F., HIRSCHL, A., KREMSNER, P., KUNDI, M., RAPPOLD, E., STANEK, G., WIEDERMANN, G.: Investigation on the humoral response to oral typhoid vaccination with strain Ty 21 a. Bull. Wld. Hlth. Org. (in press).
4. BRÜSCHKE, G.: Handbuch der Inneren Erkrankungen, Bd. 5, Infektionskrankheiten, Gustav Fischer, Stuttgart, 1983.
5. FREYTAG, B., KOSLIK, E., MARDER, E., STICKL, H. (1967): Ist die orale Typhus-Paratyphus-Impfung während einer Epidemie wirksam? DMW, 990–995.
6. HARRISON: Principles of International Medicine. 10. Auflage, McGraw Hill Book Company, New York, 1983.
7. HEJFETS, L. B., LEVINA, L. A., SALMIN, L. V., ANTONOVA, A. A., SEGAL, L. S., KUZMINOVA, M. L., SLAVINA, K. H., VASILEVA, A. V. (1976): Assessment of effectivity of oral killed typhoid and paratyphoid B vaccines and aerosol chemical typhoid vaccine in controlled field trails. J. Hyg. Epid. Microb. Imm. 20 (3), 292–299.
8. KOLLARITSCH, H., AMBROSCH, P., STEMBERGER, H., AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G. (1983): Prophylaxe der Reisediarrhoe mit einem Lyophilisat von *Lactobacillus Acidophilus*. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5, 67–73.
9. KOLLARITSCH, H., STEMBERGER, H., AMBROSCH, P., AMBROSCH, F., WIEDERMANN, G. (1984): Epidemiologische Untersuchungen zur Evaluierung der Reisediarrhoe. Medizin in Entwicklungsländern 16, 407–414.
10. KOZICKI, M., STEFFEN, R., SCHÄR, M. (1985): „Boli it, cook it, peel it or forget it“: Does this rule prevent travellers' diarrhea? Int. J. Epid. 14, 169–172.
11. MANSON-BAHR, P. E. C.: Tropical Diseases. 18. Auflage, Ballière Tindall, London, 1982.
12. MOHR, W. (1982): Die infektiösen Kolitiden. Arzt. Krkh. 6, 214–218.
13. MULCZYK, M., SLOPEK, S. (1974): Use of a new phage preparation in prophylaxis and treatment of shigellosis. Acta microbiol. Acad. Sci. hung. 21, 115–119.
14. PICHLER, H. (1979): Prophylaxe und Therapie der Reisediarrhoe. Hygiene und Medizin 4, 475–479.
15. RAETTIG, H. J. (1968): Probleme der Typhusschluckimpfung. MMW 39, 2220–2222.
16. RAETTIG, H. J. (198): Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 242, 31–41.
17. RAETTIG, H. J. (1979): Ein Enteritis-Oralimpfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobakteriaceen. 1. Mitteilung. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A. 245, 287–300.
18. RAETTIG, H. J., PESCHKE, G. (1980): Ein Enteritis-Oralimpfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobakteriaceen. 2. Mitteilung. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A. 248, 177–181.
19. RAETTIG, H. J. (1981): Ein Enteritis-Oralimpfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobakteriaceen. 3. Mitteilung. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A. 250, 511–520.
20. RAETTIG, H. J. (1983): Möglichkeiten der oralen Immunisierung gegen bakterielle Darminfektionen. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5, 61–65.

21. SIXL, W., WITHALM, H., REINTHALER, F., SIXL, B., STÜNZNER, D., SCHNEEWEISS, W. D., ROSSEGER, H. (1984): Parasitologisch-bakteriologisch-virologische Durchseuchungsstudie im Südsudan. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 6, 47–52.
22. STEFFEN, R.: Reisemedizin. Springer, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, 1984.
23. DE ZOYSA, FEACHEM, R. G. (1985): Intervention for the control of diarrheal diseases among young children: chemoprophylaxis. Bull. Wid. Hlth. Org. 63, 295–315.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Peter Gottfried Kreamer
Institut für Spezifische Prophylaxe
und Tropenmedizin, 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: 1986

Band/Volume: [8](#)

Autor(en)/Author(s): Kreamsner Peter Gottfried, Ambrosch Franz,
Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Untersuchungen der Wirksamkeit eines oralen Impfstoffes aus inaktivierten Enterobakterien auf die Häufigkeit der Reisediarrhoe. Ergebnisse einer Feldstudie. 211-217](#)