

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 9 (1987) 167 - 172

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

Untersuchungen zur Kompatibilität des neuen Malariamittels Mefloquin mit der oralen Typhus-Lebendimpfung

**F. Ambrosch¹, A. Hirschl², H. Kollaritsch¹, P. Kremsner¹,
Eva Rappold¹, G. Wiedermann¹**

Einleitung

Die von Germanier entwickelte orale Immunisierung gegen Typhus mit Hilfe des attenuierten *S.-Typhi*-Stammes Ty 21 a (6, 7, 8, 9) wird seit mehreren Jahren im Rahmen der Reiseprophylaxe eingesetzt (2).

Dieser apathogene Stamm zeichnet sich durch einen Defekt des Enzyms Uridindiphosphat-Galaktose-4-Epimerase aus und ist imstande, in den oberen Dünndarmabschnitten zu kolonisieren und sich zu vermehren.

Durch die Anhäufung von Galaktose-Intermediärprodukten kommt es jedoch nach kurzer Zeit zur Bacteriolyse. Dabei werden offensichtlich große Mengen an immunisierenden Antigenen, und zwar sowohl O-Antigene (Lipopolysaccharide) als auch H-Antigene (Proteine), freigesetzt. In der Folge kommt es sowohl zu humoralen (1, 3, 4) als auch zu zellulären (16) Immunreaktionen. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde in verschiedenen Feldstudien untersucht (13, 17, 18).

Die wichtige Frage von möglichen Interaktionen mit anderen Maßnahmen der Reiseprophylaxe bzw. der Gelbfieberimpfung und der Malariaprophylaxe mit Chloroquin (Resochin[®]) und/oder Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar[®]) wurde von uns bereits vor einigen Jahren experimentell untersucht. Wir fanden dabei keine gegenseitige Beeinflussung der untersuchten Komponenten, insbesondere keine Beeinträchtigung der Vermehrung des Ty 21 a-Stammes im Darm bei gleichzeitiger Durchführung der Typhusimpfung und der Malariaprophylaxe (1, 3).

Nachdem das neue Malariaprophylaktikum Mefloquin (Lariam[®]) die klinischen Prüfungen erfolgreich durchgemacht hatte (5, 11, 12, 14, 15) und seine Registrierung in Kürze zu erwarten war, erschien es notwendig, auch dessen Kompatibilität mit der oralen Typhus-Lebendimpfung zu untersuchen.

Wir verwendeten dabei wieder unsere bereits bewährte Versuchsanordnung, die eine Beurteilung der humoralen Immunantwort mittels quantitativer Bestimmung der klassenspezifischen Antikörper gegen *S. typhi* LPS vor und nach der Immunisierung mit und ohne Malariaprophylaxe ermöglicht.

Material und Methoden

Impfstoff

Die Untersuchung wurde mit Hilfe der magensaftresistenten Kapseln von Vivotif® durchgeführt, die aus beschichteter Gelatine bestehen und mindestens 10^9 vermehrungsfähige Keime des Ty 21a-Stammes in lyophilisiertem Zustand enthalten. Als Kontrolle diente eine durch Erhitzen inaktivierte Präparation der gleichen Kapseln. Die Effektivität des Inaktivierungsvorganges war bakteriologisch kontrolliert worden.

Impflinge

Untersucht wurden Gruppen von jeweils etwa 20 Personen (Tab. 1), die Vivotif® allein oder in Kombination mit den Malaria-Mitteln Lariam® (Mefloquin) und Fansidar® (Pyrimethamin/Sulfadoxin), bzw. die hitzinaktivierte Präparation des Impfstoffes erhielten. Mit dieser Präparation sollte festgestellt werden, welche Immunantwort allein durch die im Impfstoff enthaltene Antigenmenge, also ohne Vermehrung des Impfstammes, induziert wird.

Die Probanden waren, entsprechend der Deklaration von Helsinki, über Art und Zweck der Untersuchung informiert worden und hatten sich schriftlich zur Teilnahme bereit erklärt.

TABELLE 1
Impfgruppen

Gruppe A	23 Personen	magensaftresistente Form
Gruppe B	22 Personen	magensaftresistente Form + Mefloquin
Gruppe C	21 Personen	magensaftresistente Form + Mefloquin + Pyrimethamin/Sulfadoxin
Gruppe D	21 Personen	magensaftresistente Form, hitzeinaktiviert

Antikörperbestimmung

Die Beurteilung der humoralen Immunantwort erfolgte durch die Bestimmung der klassenspezifischen Antikörper der IgG-, IgA- und IgM-Klasse gegen *S. typhi* LPS im Serum vor und nach der Immunisierung mit Hilfe der ELISA-Technik (1, 3, 10). Als Maß für die individuelle Immunantwort wurde die Summe der klassenspezifischen Titerdifferenzen (STD), ausgedrückt in log 2-Titerstufen, herangezogen ($STD = TD_{IgG} + TD_{IgA} + TD_{IgM}$).

Durchführung der Immunisierung

Die Einnahme der einzelnen Dosen von Vivotif®, der verschiedenen Malaria-Mittel sowie die beiden Blutabnahmen erfolgten nach einem festgelegten Zeitplan (Tab. 2), der den Gegebenheiten bei kurzfristigem Reiseantritt entspricht.

TABELLE 2
Durchführung der Immunisierung

Tag	0	1	2	3	4	5	14
Vivotif		×		×		×	
Mefloquin	×						
Pyrimethamin/Sulfadoxin	×						
Blutabnahme	×						×

Ergebnisse und Diskussion

Zum Vergleich der Immunantwort wurde der mittlere STD in den einzelnen Gruppen errechnet (Tab. 3). Die Werte in den Gruppen B und C mit gleichzeitiger Mefloquinprophylaxe unterschieden sich nicht vom mittleren STD in der Gruppe D, die den inaktivierten Impfstoff erhielt, jedoch signifikant ($p < 0.05$) von der Gruppe A, die die nicht inaktivierten Kapseln ohne zusätzliche Malariaprophylaxe erhalten hatte. Dies kann nur so interpretiert werden, daß eine gleichzeitig durchgeführte Malariaprophylaxe mit Mefloquin die Vermehrung des Ty 21a-Stammes im Darm und damit die Entstehung eines Impfschutzes verhindert.

TABELLE 3
Immunantwort (mittl. STD) nach gleichzeitiger Durchführung der oralen Typhus-Lebendimpfung und einer Malariaprophylaxe mit Mefloquin

Gruppe	Impfstoff	Materialmittel	mittl. STD
A	MRK	—	2.5
B	MRK	M	1.5
C	MRK	M + PS	1.2
D	MRK hitzeinaktiviert	—	1.4

MRK = magensaft resistente Kapseln
M = Mefloquin
PS = Pyrimethamin/Sulfadoxin

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit den Resultaten bakteriologischer Untersuchungen (HIRSCHL und ROTTER, unveröffentlichte Ergebnisse). Danach zeigt Mefloquin in einem Konzentrationsbereich von 4 - 256 mg/l in vitro eine deutliche antibakterielle Wirkung gegen verschiedene Enterobakterien. Besonders interessant ist, daß der im Impfstoff enthaltene Ty 21a-Stamm bereits durch Konzentrationen von 8 mg/l Mefloquinhydrochlorid in seinem Wachstum gehemmt wird. Durch den enterohepatischen Kreislauf, bei dem resorbiertes Mefloquin über die Galle wieder in den Dünndarm gelangt, könnten solche Konzentrationen auch über einige Tage erhalten bleiben und so das Angehen der oralen Typhus-Lebendimpfung verhindern.

Die Einnahme von Mefloquin sollte daher frühestens 24 Stunden nach Abschluß der oralen Immunisierung begonnen werden (Tab. 4).

TABELLE 4
Typhus-Lebendimpfung und Malariaphylaxe

Präparat	gleichzeitige Anwendung möglich	Mindestabstand zwischen Vivotif® und Beginn der Malariaphylaxe
Resochin®	ja	—
Fansidar®	ja	—
Resochin® + Fansidar®	ja	—
Lariam®	nein	24 Stunden

Zusammenfassung

Die Frage der Kompatibilität der oralen Typhus-Lebendimpfung (Vivotif®) mit den Malariamitteln Chloroquin (Resochin®) und Pyrimethamin/Sulfadoxin (Fansidar®) war bereits vor mehreren Jahren von uns experimentell untersucht worden, wobei keine Beeinträchtigung des Angehens der Typhusimpfung festgestellt werden konnte. Nach Einführung des neuen Malariamittels Mefloquin (Lariam®) mußte diese Frage neuerlich untersucht werden. Zu diesem Zweck erhielten vier Gruppen von etwa 20 Personen Vivotif® allein, Vivotif® gleichzeitig mit Lariam® bzw. mit einer Kombination von Lariam® und Fansidar® sowie zur Kontrolle eine hitzeinaktivierte Form von Vivotif®. Anhand von zwei Blutproben, die vor der Immunisierung und zwei Wochen später gewonnen worden waren, wurden die klassenspezifischen Serumantikörper der IgG-, IgA- und IgM-Klasse gegen *S. typhi* LPS bestimmt.

Aus dem Vergleich der durchschnittlichen Titerdifferenzen konnte festgestellt werden, daß die gleichzeitige Anwendung von Lariam® (Mefloquin) das Angehen der oralen Typhus-Lebendimpfung und damit den Eintritt des Impfschutzes verhindert.

Schlüsselwörter

Malariaphylaxe, Mefloquin, Interaktion, orale Typhus-Lebendimpfung, Ty 21a-Stamm.

Summary

Investigations on the compatibility of the new antimalarial mefloquine with oral live typhoid vaccine.

Oral live typhoid vaccine containing strain Ty 21a is used in many countries and the question of compatibility with antimalarial drugs has become very important. Investigating the humoral immune response after vaccination with the Ty 21a strain (Vivotif®) by means of the class specific antibodies against *S. typhi* LPS we found several years ago that simultaneous administration of chloroquine (Resochin®) and pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar®) did not interfere with the action of the vaccine. After the introduction of the new antimalarial mefloquine (Lariam®) the problem of compatibility had again to be investigated. For this purposes four groups of volunteers containing about 20 persons each received either Vivotif®, Vivotif® combined with Lariam® or Lariam® and Fansidar® or a heat inactivated preparation of Vivotif®.

From two blood samples drawn before immunization and two weeks later the class specific IgG-, IgA- and IgM-antibodies against *S. typhi* LPS were determined. The comparison of the mean titer increase in the single groups revealed that mefloquine (Lariam®) inhibited the multiplication of the vaccine strain and thus the effectiveness of the Ty 21a vaccine.

Key words

Malaria prophylaxis, mefloquine, interaction, oral life typhoid vaccine, Ty 21a strain.

Literatur

1. AMBROSCH, F., HIRSCHL, A., KOLLARITSCH, H., KUNZ, Ch., STANEK, G., WIEDERMANN, G. (1984): Zur Frage möglicher Interaktionen zwischen oraler Typhus-Lebendimpfung und anderen Maßnahmen der Reiseprophylaxe. Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 6, 19-24.
2. AMBROSCH, F., STEMBERGER, H. (1984): Impfungen für Ferienreisen — Aktueller Stand. Österreichische Ärztezeitung 39, 715-724.
3. AMBROSCH, F., HIRSCHL, A., KREMSNER, P., KUNDI, M., KUNZ, Ch., RAPPOLD, Eva, WIEDERMANN, G. (1985): Orale Typhus-Lebendimpfung. Münch. med. Wschr. 127, 775-778.
4. CHAU, P. Y., TSANG, R. S. W. (1983): Antibody response to the protein antigens of "Salmonella typhi" during typhoid infection and following vaccination with life oral typhoid vaccine Ty 21a. Develop. Biol. Standard 53, 29-31.
5. CLYDE, D. F., McCARTHY, V. C., MILLER, R. M., HORNICK, R. B. (1976): Suppressive activity of mefloquine in sporozoite-induced human malaria. Antimicrob. Agents Chemother. 9, 384-386.
6. GERMANIER, R. (1970): Immunity in experimental salmonellosis. I. Infection Immunity 2, 309-315.
7. GERMANIER, R., FÜRER, E. (1971): Immunity in experimental salmonellosis. II. Infection Immunity 4, 663-373.
8. GERMANIER, R. (1972): Immunity in experimental salmonellosis. III. Infection Immunity 5, 792-797.
9. GERMANIER, R., Fürer, E. (1975): Isolation and characterization of Gal E mutant Ty 21a of Salmonella typhi: a candidate strain for a life oral typhoid vaccine. J. Infect. Dis. 131, 553-558.
10. HIRSCHL, A., STANEK, G., ROTTER, M., CHAU, P. Y., NIEMETZ, A. H. (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. 6, 25-32.
11. KOLLARITSCH, H., KREMSNER, P. (1987): Neue Wege in Therapie und Prophylaxe der Malaria: Mefloquin (Lariam®). Wr. Klin. Wschr. 99, 346-351.
12. LEIMER, R.: Klinische Resultate mit Mefloquin. Josef Boch (Hrsg.). Tropenmedizin, Parasitologie (Medizin in Entwicklungsländern, Bd. 16); Verlag Peter Lang, Frankfurt/Bern/New York, 1984.
13. LEVINE, M. M., BLACK, R. E., FERRECCIO, C., CLEMENTS, M. L., LANATA, C., ROONEY, J. (1986): The efficacy of attenuated Salmonella typhi oral vaccine strain Ty 21a evaluated in controlled field trials. In: Development of Vaccines and Drugs against Diarrhea. 11th Noble Conference, Stockholm, 1985, 90-101; A. Lindberg and R. Möllby (eds.). Studentlitteratur, Lund, Sweden, 1986.
14. PEARLMAN, E. J., DOBERSTYN, E. B., SUDSOK, S., THIEMANUN, W., KENNEDY, R. S., CANFIELD, C. J. (1980): Chemosuppressive field trials in Thailand. IV. The suppression of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax parasitemias by mefloquine. Am. J. Med. Hyg. 29, 1131-1137.
15. SOUZA DE, J. M. (1983): A phase II clinical trial of mefloquine in Brazilian male subjects. Bull. Wild. Hlth. Org. 61, 815-820.
16. TAGLIABUE, A., NENCIONI, L., CAFFARENA, Angela, VILLA, L., BORASCHI, Diana, CAZZOLA, G., CAVALIERI, S. (1985): Cellular immunity against Salmonella typhi after five oral vaccine. Clin. exp. Immunol. 62, 242-247.

17. WAHDAN, M. H., SERIE, C., GERMANIER, R., LACKANY, A., CERISIER, Y., GUERIN, N., SALLAM, S., GEOFFREY, P., SADEK, E. L., TANTAWI, A., GUESRY, P. (1980): A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty 21a. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 58, 469-474.
18. WAHDAN, M. N., SERIE, C., CERISIER, Y., SALLAM, S., GERMANIER, R. (1982): A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty 21a oral vaccine against typhoid: Three-year results. *J. Infect. Dis.* 145, 292-295.

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: 1987

Band/Volume: [9](#)

Autor(en)/Author(s): Ambrosch Franz, Hirschl A., Kollaritsch Herwig, Kreamsner Peter Gottfried, Rappold Eva, Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Untersuchungen zur Kompatibilität des neuen Malariamittels Mefloquin mit der oralen Typhus-Lebendimpfung. 167-172](#)