



Dukoral®: CHOLERAIMPfung

Mag. Dr. Maria Paulke-Korinek

Univ. Prof. Dr. U. Wiedermann-Schmidt Univ. Prof. Dr. H. Kollaritsch
Institut für Spezifische Prophylaxe & Tropenmedizin
Zentrum für Physiologie, Pathophysiologie und Immunologie
Medizinische Universität Wien

Cholera: Erkrankungsbild

gutartiger Verlauf:

Bauchkrämpfe, wässrige Durchfälle,
Flüssigkeitsverlust bis 1 L pro Tag.
Erkrankungsdauer 2-5 Tage

klassischer Verlauf:

Heftiges Erbrechen, massive reiswasser-
ähnliche Durchfälle (bis 1 L Flüssigkeitsverlust
pro Stunde) → Austrocknung, Schock und
Nierenversagen.

Unbehandelt: Todesrate 50% (besonders
Kinder)

WHO: nur **5-10 %** aller Cholerafälle werden gemeldet wegen:

im Endemiegebiet

- Unwissenheit
- politische und wirtschaftliche Gründe
- fehlende Diagnosemöglichkeit
- mangelhaftes Meldesystem

beim Reisenden

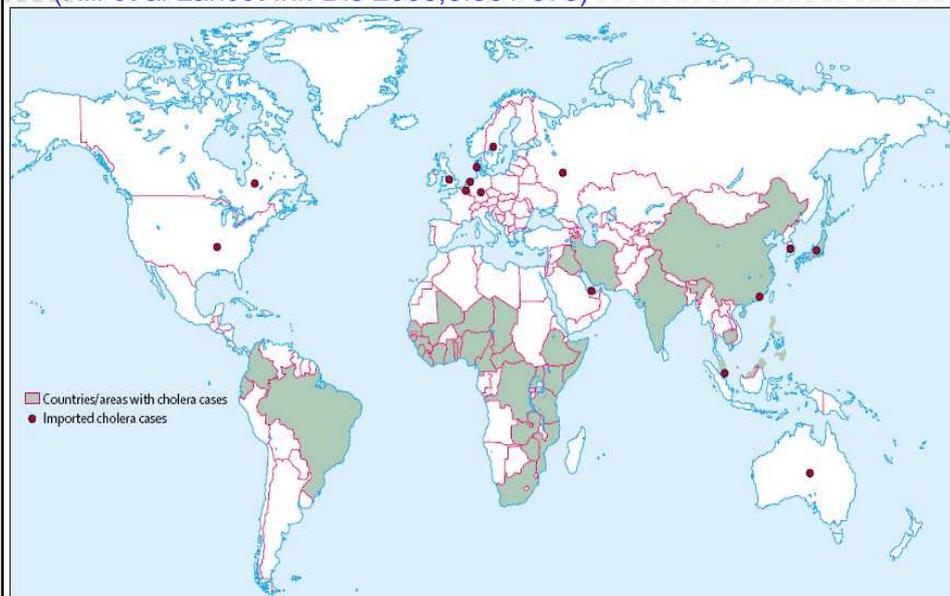
- leichter Verlauf (95 %)
- kurze Inkubationszeit
- Keime nur 7-14 Tage im Stuhl
- dadurch keine Diagnosestellung im Heimatland

Schätzung laut WHO:

~5 Mio. Fälle; 120 000 Todesfälle pro Jahr

Cholera-Verbreitung und -importe 2004

(Hill et al Lancet Inf. Dis 2006;6:361-373)



Cholera und Reisende

- Das Cholerainfektionsrisiko für Reisende liegt zwischen 1×10^{-4} bis 2×10^{-6} je nach Land, Reisetil und epidemiologischer Lage
- Das Choleraaerkrankungsrisiko für touristisch Reisende liegt bei etwa $0,3 \times 10^{-5}$, tödliche Verläufe sind nicht bekannt

Erreger von Reisediarrhö

Pathogen	Kenia (%)	Indien (%)	Jamaica (%)	Total (%)
Enterotox. <i>E. coli</i>	5-40	5-40	15-40	5-60
Enteroaggr. <i>E. coli</i>	0-15	0-20	0-30	0-40
<i>Campylobacter</i> spp.	0-30	0-10	0-5	0-40
<i>Shigella</i> spp.	0-10	0-15	0-15	0-30
<i>Salmonella</i> spp.	5-25	0-30	0-15	0-30
Vibrio*	3	5	0,3	No data
Rotavirus*	6	5	8	No data
Kein Pathogen	10-55	10-55	20-70	10-70

In: Traveler's Diarrhea, Ericsson, Dupont, Steffen BC Decker 2008

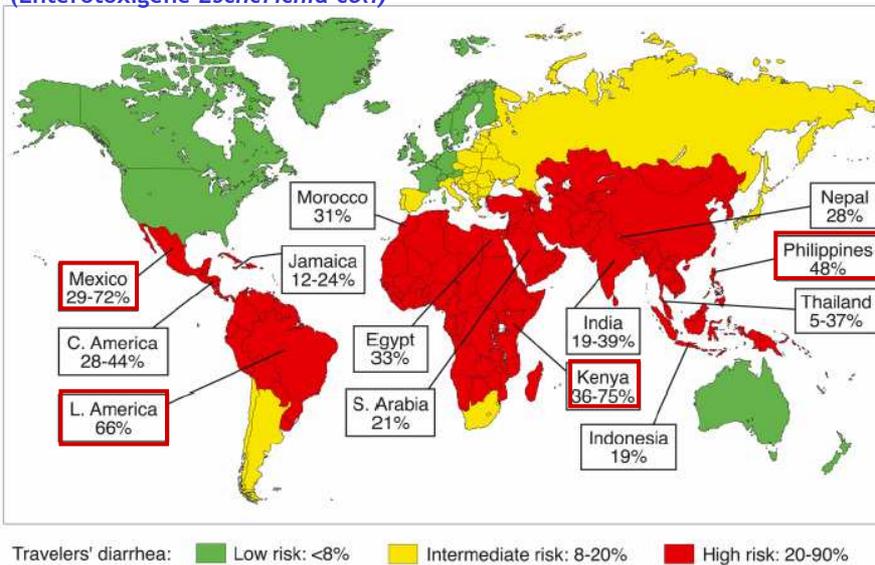
*Yates J., 2005; www.aafp.org

50-60 Mio. Reisende/Jahr in Entwicklungsländer
 30-50 % entwickeln Reisediarrhö
 40-57 % der Soldaten Reisediarrhö bei Militäreinsätzen

Steffen *et al.*, 2005, J. Travel Med.

Reisediarrhö verursacht durch ETEC (%)

(Enterotoxigene *Escherichia coli*)



Steffen *et al.*, 2005, J. Travel Med.

Enterotoxigene *Escherichia coli*

Heat labile Toxin (LT)

Heat stabile Toxin (ST)

1/3 humaner ETEC: LT⁺ Phenotyp

1/3 humaner ETEC: ST⁺ Phenotyp

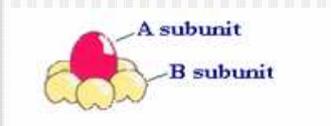
1/3 humaner ETEC: LT⁺/ST⁺ Phenotyp

(besonders mit Reisediarrhö assoziiert)

Geographische Unterschiede!

V. Cholerae und Cholera toxin

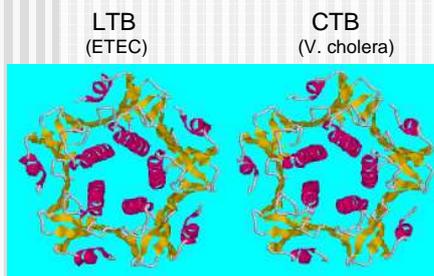
- kolonisiert Dünndarm, nicht invasiv
- Sezerniert Toxin CT
- B-Untereinheit bindet an GM_1 -Gangliosidrezeptor der Dünndarmzelle
- Durch Pore Eindringen der A-Untereinheit in Darmendothelzellen
- Chloridsekretion
- Hemmung der Resorption



↓
Plasmaisotoner Flüssigkeitsausstrom

Vergleich CT und LT

Molekulare Ähnlichkeiten der beiden Pentamere (B-Subunit)



- Sequenzhomologie 80%
- Strukturell idenisch
- Bindung an GM_1 -Rezeptoren auf Enterozyten
- immunologische Kreuzreaktivität (CTB Antikörper reagieren kreuz mit LTB)

↓
Immunität gegen CTB schützt auch gegen ETEC Diarrhö. Gemeinsame Vakzinentwicklung

Impfung gegen Cholera und ETEC

Ziel: Verhinderung von intestinalen Infektionen durch Induktion intestinaler (sIgA) Immunität



Orale Vakzinierung
Inaktivierte ganze Zellen
(whole cell-WC)
Cholera Toxin B subunit (CTB)
Puffer

DUKORAL®: Zusammensetzung

2.5 x 10¹⁰ Zellen:

- *V. cholerae* O1 Inaba klassisch, hitzeinaktiviert
- *V. cholerae* O1 Inaba El Tor formalininaktiviert
- *V. cholerae* O1 Ogawa classic hitzeinaktiviert
- *V. cholerae* O1 Ogawa classic strain, formalininaktiviert

Total : 1 x 10¹¹ Vibrionen

Recombinante Cholera toxin B subunit: 1mg

4 große klinische Studien: Prävention der Cholera mit Dukoral®

- **Bangladesh - Feldversuch** (n= 62.285, Priming, Kinder 3 Dosen, PE (Protective Efficacy) nach 6 Mon: 85%; Clemens *et al* 1986-1990; Lancet; J. Infect.Dis)
- **Peru - Militärstudie** (n =1426, placebokontrolliert, Beobachtung 18 Wochen, 2 Dosen in 1-2 Wochen raschen Kurzzeitschutz; Sanchez *et al* 1994, Lancet)
- **Pampas -Trial** (n=17 799, Peru, auch Kinder, 3 Impfdosen besser; Taylor *et al*, 2000, J. Infect. Diseases)
- **Mozambique: Massenimpfung** (n=21 818, auch HIV-Infizierte, PE=78%, Lucas M *et al* 2005, N Engl.J Med)

Dukoral®: Beurteilung hinsichtlich Cholera-Prävention

- Arzneimittelsicherheit ist ausgezeichnet, keine schweren NW bei > 1 Mio. Gaben
- Gute Protektion für 4-6 Monate gegen *V.cholerae* O1 (PE: 61-86%)
- Bei Kindern (2-5 Jahre) schwindet die Immunität nach 6 Monaten rasch
- Kein Schutz gegen *V. cholerae* O139
- Der Nutzen der Vakzine zur Choleraprävention bei Reisenden ist nicht belegt (mangels Studien)

3 große klinische Studien: Prävention der Diarrhö verursacht durch ETEC mit Dukoral®

- **Bangladesh- Studie**
(n=49 612, priming, Kinder, 2-3 Mon. Schutz, PE=67-86%; nach 9 Mon. kein Schutz; Clemens *et al*, 1988, Infect. Dis.)
- **Marokko Studie mit finnischen Reisenden** (n=615, Beobachtung bis Rückkehr, PE 23%; Peltola *et al*, 1991, Lancet)
- **Mexico Studie mit US Studenten**
(n=502, Impfung erst nach Anreise - dadurch 75% drop-out-quote in ersten 7 Tagen wegen Durchfall, PE=50%, Scerpella *et al* 1995, J. Travel Med.)

Effizienzberechnung der Impfung bei Reisenden mit Reisediarrhö

	SBL	Steffen <i>et al</i>
Reisende ges.	100	100
Diarrhöfälle	40	40
davon ETEC	24 (60 %)	/
davon LT-ETEC	16 (67%)	8 (20% v. TD)
Vakzineschutz gegen LT-ETEC	10 (PE 65 %)	4,8 (PE 60 %)



Schutz für alle Reisenden vor Diarrhö	10 %	4,8 %
Schutz für Personen, die an Diarrhö leiden	25 %	12 %

Hill *et al* 2006, Lancet:
Schutz vor Reisediarrhö ~7 % (20% ETEC Diarrhoea)

Dukoral®: Conclusion ETEC-Prävention

- Kontrollierte, multizentrische, prospektive Studie Grundvoraussetzung für Evaluierung
- LT (LT/ST)-ETEC stellt nur einen vergleichsweise kleinen Teil der Reisediarrhö-Auslöser dar (5-20%)
- Protektion gegen LT(LT/ST) liegt bei 60-67% für 3 Monate
- 2 Studien mit nicht geimpften Personen zeigen moderaten klinischen Effekt
- Gesamtreduktionsrate an Reisediarrhöen (rechnerisch) 5 bis 10%

Bewertung von Dukoral® gegen Reisediarrhö

- Reisediarrhö häufiger als Cholera, aber weniger effiziente Studien durchgeführt
- Protective Efficacy gegen ETEC geringer als gegen Cholera
- Zulassung des Impfstoffs gegen Reisediarrhö nicht in Europa



Indikationsimpfung

Indikation für Dukoral®

gute Wirksamkeit gegen Cholera (Einsatz für Reisende wegen seltenem Vorkommen limitiert),
eingeschränkte Wirksamkeit gegen Diarrhö verursacht durch ETEC



Einsatz bei Risikogruppen:

- Personal im Katastropheneinsatz (z.B. Tsunami)
 - bei Epidemien
- Abenteuer-tourismus in endem. Gebieten (fehlende med. Versorgung)
- Langzeit-aufenthalt in Endemiegebieten
 - „visiting friends & relatives“
- Pilger, Massenveranstaltungen (Hajj)
 - bestehende Grunderkrankungen

Dukoral®: Schutz vor Reisediarrhö und Cholera?

- **Gute Wirksamkeit** im Einsatz gegen **Cholera**
- In Europa **keine Zulassung** zum Schutz **gegen Reisediarrhö**
- Reisediarrhö: nicht gefährlich, dauert kurz, selbstlimitierend, wenig schwer (Ausnahme: Kinder)
- Reisediarrhö wird verursacht durch zahlreiche Erreger



Schutz gegen geringes Erregerspektrum