

# Reisemedizinisches update

ÖGTP-Fortbildung

Glaxo Academy März 2007

---

---

---

---

---

---

---

---

## HEPATITIS A LANGZEITSCHUTZ

Persistence of seroprotection 10 years after primary hepatitis A vaccination in an unselected study population  
Pamela Rendi-Wagner, Maria Korinek, Birgit Winkler, Michael Kundi, Herwig Kollaritsch, Ursula Wiedermann  
Vaccine 2007;25(5):927-31

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hepatitis Immunitätstatus 10 Jahre nach Grundimmunisierung: Studienpopulation

	Total	Ani-HAV < 11400 mIU/ml	Ani-HAV > 11400 mIU/ml
n (%)	1016 (100)	796 (78,35)	203 (19,98)
Alter	54,67 (±12,95)	52,51 (±13,17)	63,23 (±7,72)
Impfintervall	9,9 (± 0,81)	9,88 (±0,80)	10,09 (±0,81)
Geschlecht (f)	52,9	51,8	56,2
Raucher/N.-Raucher (%)*	9,94/50,60	10,3/48,49	9,35/60,10
BMI (± SD) (n= 863)	25,31 (± 4,15)	25,17 (±4,13)	25,41 (±3,53)

\* übrige %: Rauchgewohnheiten unbekannt

---

---

---

---

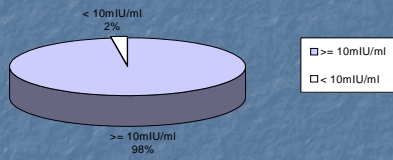
---

---

---

---

Impfinduzierte Seroprotektionsrate (10 Jahre postvazinal)  
(n= 813, < 11400mIU/ml)



SPR nach Alter (j)	%
<50 Jahre	98,1
>50 Jahre	97,8

---

---

---

---

---

---

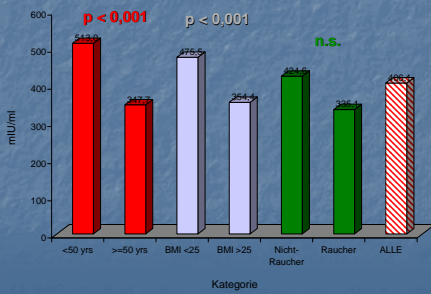
---

---

---

---

Antikörpertiter (GMT) nach Kategorien  
( < 11400 mIU/ml)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Studienpopulation „Non/Low-Responder“

	TOTAL	Anti-HAV < 10 mIU/ml
N (%)	1016 (100)	17 (1,67)
Alter	54,67 (±12,95)	53,83 (±13,17)
Impfintervall	9,9 (±0,81)	9,88 (±0,74)
Geschlecht (f %)	52,9	64,7
Raucher/N.Raucher (%) <sup>*</sup>	9,94/50,6	0/35,29
BMI (+ SD) (n= 863)	25,31 (±4,15)	31,6 (±7,97)

\*übrige %: Rauchergewohnheiten unbekannt

---

---

---

---

---

---

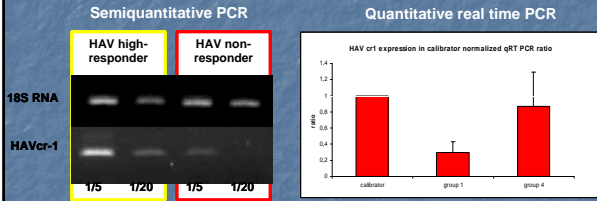
---

---

---

---

## Expression von TIM-1 (HAVcr1)-Rezeptor auf CD4+ T-Zellen



Hepatitis A- Rezeptor ist signifikant niedriger (bis gar nicht) exprimiert auf CD4+ Zellen von Non/Low-Respondern als von High-Respondern

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zusammenfassung

- Persistenz der protektiven Impfmunität > 10 Jahre
- Non-Responderrate (10 J. postvakzinal): ~ 2 %
- kein Einfluß von Alter auf Langzeitschutz
- Moderate Korrelation zwischen humoraler und zellulärer Immunantwort
- keine signifikante Veränderung der Verteilung der Lymphozytenpopulationen zw. Non- und High-Respondern
- Erhöhung von Aktivierungsmarker CD62L auf CD4+ von Non-Respondern (frgl. T reg. Zellen)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Schlußfolgerung

- Aufrechterhaltung des 10 Jahres Boosterintervalls nicht gerechtfertigt
- Vereinheitlichung der Boosterstrategie  
s. „Internationale Konsensusgruppe für Hepatitis A Immunität: (van Damme, Lancet 2003)
- Identifikation von „echten Non-Respondern“ durch T-Zellmarker ( HAV-Rezeptor) möglich

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gelbfieberimpfung

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gelbfieberimpfung

- 17 D Lebendvirusvakzine seit > 60 Jahren in Verwendung
- Galt und gilt als einer der sichersten Lebendimpfstoffe überhaupt
- Einzelne Fälle schwerer Nebenwirkungen jedoch bekannt

---

---

---

---

---

---

---

---

### Yellow Fever Vaccine: Nebenwirkungen

- Yellow fever vaccine (YFV) live attenuated virus 17D strain – **klassische Nebenwirkungen**
  - 2-5%: Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, 5-14 Tage p.v.
  - <1/1 Mio Impfungen: akute allergische Reaktion wg. Hühnereiweissallergie
- **Alter unter 6 Monaten** ist bekannter Risikofaktor für "YF vaccine associated neurotropic disease" (YEL-AND)
  - Kann 7-21 Tage p.v. auftreten
  - Zeichen einer Meningitis, Liquorpleozytose, Liquorprotein erhöht
  - Inzidenz etwa 1/8Mio Impfungen
- YF Impfung daher frühestens ab Monat 9 (zwingende Indikation!) sonst ab 12 Monaten

---

---

---

---

---

---

---

---

## YF Vaccine Associated Viscerotropic Disease (YEL- AVD)

- 37 Fälle dokumentiert, davon 24 sehr wahrscheinlich vakzinebedingt
- Fieberhaftes Multiorganversagen
  - Kommt etwa 2-5 Tage p.v. vor
  - Hauptsymptome: Fieber, Myalgien, Arthralgien, Leberenzyme und Bilf erhöht, Thrombopenie, DIC-Syndrom, Lymphopenie, Rhabdomyolyse, Hypotension, Oligurie
  - Alle Fälle bei YF-Erstimpfung
  - Surveillance sicher inkomplett
- Alter über 60 ist einziger gesicherter Risikofaktor (zumindest für USA-Patienten)

---

---

---

---

---

---

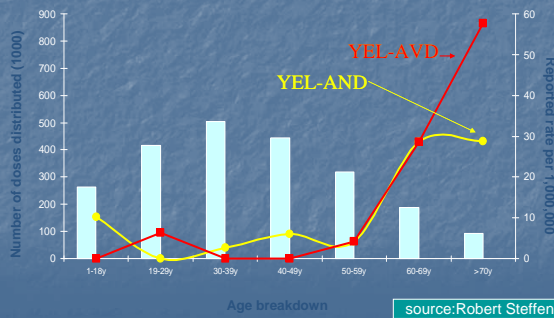
---

---

---

---

## Reporting Rates of YEL-AND and YEL-AVD by Age Group-USA Only




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## YEL-AVD non-US; non-Brazil 1992-2005 (n=17)

Cases	Year	Age/ Sex	Days to Onset	Review diagnosis	vtYF virus	Recovered
UK 1	1998	?/?	7	Suspect YEL-AVD	No data	Fatal
UK 2	2000	?/?	2	Suspect YEL-AVD	No data	Yes
UK 3	2000	45/M	2	Suspect YEL-AVD	Not done	Yes
Switz *	2000	50/M	8	Definite YEL-AVD	Yes	Yes
France	2000	64/M	8	Probable YEL-AVD	No data	Yes
Australia	2001	56/M	2	Definite YEL-AVD	Yes	Fatal
Germany	2001	71/M	5	Suspect YEL-AVD	No	Yes
Japan	2002	64/M	4	Suspect YEL-AVD	No data	Fatal
Colombia	2004	44/M	5	Suspect YEL-AVD	No data	Fatal
China	2004	66/M	4	Suspect YEL-AVD	Not done	Yes
Spain	2004	26/F	4	Definite YEL-AVD	Yes	Fatal
France	2004	73/M	2	Suspect YEL-AVD	Not done	Yes
Spain	2005	64/M	4	Suspect YEL-AVD	Yes	Yes
Germany	2005	67/M	7	Probable YEL-AVD	No	Yes
France	2005	52/F	5	Pending	Not done	Yes
Belgium	2005	60/M	5	Pending	Ongoing	Yes

(\*) thymus disease  
source: Robert Steffen

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Risiko schwerer NW/Tod nach Gelbfieberimpfung

- Bisher etwa 400,000.000 Impfungen durchgeführt
- 17 Todesfälle:  
**~0,05 pro Million Impfungen**
- 37 Fälle von SAE:  
**0,1 pro Million Impfungen**
- Zum Vergleich:  
 VAPP Risiko nach OPV: **~1 pro Million**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gelbfieberrisiko versus Impfrisiko

- Erkrankungsrisiko:
    - $23,8 \times 10^{-5}$ /Woche bei Aufenthalt in WHO Gelbfieberendemie-zone
    - $357 \times 10^{-5}$ /Woche bei Aufenthalt in Epidemiezone
  - SAEFI (Severe Adverse Event following immunization) Risiko gesamt
    - Bis 40a:  $\sim 0,5 \times 10^{-5}$
    - 40-50:  $\sim 1,6 \times 10^{-5}$
    - 50-60:  $\sim 1,9 \times 10^{-5}$
    - 60-69:  $\sim 4,2 \times 10^{-5}$
    - > 70:  $\sim 7,5 \times 10^{-5}$
  - YF-AVD-Risiko:
    - Bis 60:  $\sim 0,3 \times 10^{-5}$
    - 60-69:  $1,2 \times 10^{-5}$
    - > 70:  $3,2 \times 10^{-5}$
- Khromava et al, Vaccine 2005,  
 Lawrence GL et al, Comm.Dis Intell, 2004  
 Zhou et al, MMWR, 2003

---

---

---

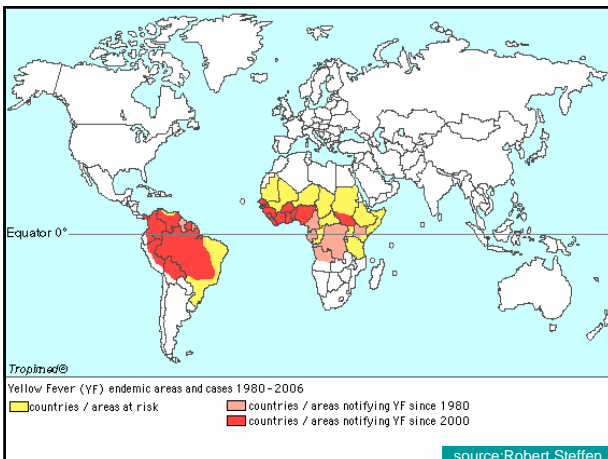
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Beispiel Kenia



---

---

---

---

---

---

---

---

## JAPAN ENCEPHALITIS

- 1871 Erstbeschreibung
- 1935 Viruserstisolierung
- 1938 Erstisolierung aus *Culex tritaeniorhynchus* (nachtaktiv)
- In weiteren 28 Moskito-Vektoren gefunden
- Flavivirus

---

---

---

---

---

---

---

---

## VERBREITUNG DER JAPAN ENCEPHALITIS



---

---

---

---

---

---

---

---

## Epidemiologie und Klinik der Japan Encephalitis

- Jährl. Fallzahl ~ 40.000 (Dunkelziffer!); Seroprävalenzen in Endemiegebieten bei Schulkindern bis über 20%
- 1/25-1/250 wird die Infektion als Krankheit manifest
- Je älter desto häufiger und schwerer symptomatisch
- Bei klinischer Erkrankung:
  - Tödlich bei rund 1/3
  - Permanente neurolog. Folgeschäden bei 1/3
  - Völlige Heilung bei 1/3
- Klinisches Bild einer viralen Meningoencephalitis oder Meningoencephalomyelitis

---

---

---

---

---

---

---

---

## Japan Encephalitis: Dilemma

- Krankheit weit in Asien verbreitet (potentielles Risiko hoch!)
- Bei Reisenden aber sehr selten (aktuelles Risiko klein)
  - Inzidenz 1/1.000.000 Reisende nach Asien
  - Risikovarianz zwischen 1/5000 – 1/20.000 in Reisfeldanbaugebieten (wo Reisende selten nächtigen..)
  - Rechnerisches Risiko (Shlim&Solomon, 2002) ~ 1/10.000 pro Aufenthalt in hochendemischem Gebiet (vgl.FSME!!!)
  - Saisonale und regionale epidem.Schwankungen
- Bisherige Impfstoffe sind veraltet
- Schwerer klinischer Verlauf

Shlim, CID, 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

## Japan-Encephalitis Impfstoffe

- Dzt. in Verwendung: inaktivierter Maushirnimpfstoff (Beijing oder Nakajama Virusstamm), 0-7-30 Schema, mehrere Hersteller, Produktion eingestellt
- In klinischer Entwicklung:
  - [C-51] - adjuvierter Totimpfstoff (verzellgezüchtetes SA<sub>14-2</sub>-Impfvirus)
    - Dzt. klinische Phase I (I, zur weltweiten Zulassung vorgesehen), 0-1-(6-12) Impfschema
  - P3 Impfstamm (auf PHK gezüchtet) als Totimpfstoff: in China zugelassen und dort verwendet
  - ~ 70 Mio Dosen pro Jahr; sicher, effizient und gut verträglich, Schema: mit 12 Monaten: 2x0,5ml 1 Wo Abstand, 3 booster 1 Jahr später und dann mit 6 und 10 Jahren
  - SA<sub>14-2</sub> Impfvirus auf PHK, attenuiert: ebenfalls rein chinesische Verwendung
    - Rd.60 Mio Dosen pro Jahr, bisher gut immunogen und gut verträglich, 2 Impfdosen mit einem Jahr und mit 2 Jahren
- Einige experimentelle Impfstoffe wie z.B. durch Insertion viraler AG's in Vaccinia oder chimarische Impfstoffe auf YF-17D Basis

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vaccines

	JE-VAX®	IC51
Virus Seed	Virulent (Beijing, Nakajama)	Attenuated (SA <sub>14</sub> -14-2)
Virus Growth	Mouse Brains	Vero Cells
Stabilizers	Porcine Gelatin	None
Adjuvant	None	Alum
Preservative	Thimerosal	None
Formulation	Lyophilized	Liquid
Format	Vials	Ready-to-Use Syringe
Vaccination Schedule	3-Dose: 0-7-28	2-Dose*: 0-28

\* Single dose schedule also being evaluated

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A Novel, Vero Cell Derived, Purified, Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine: Results of a Randomized Controlled Phase 3 Trial.

Erich Tauber, Herwig Kollaritsch, Maria Korinek, Pamela Rendi-Wagner, Bernd Jilma, Christa Firbas, Sabine Schranz, Elaine Jong, Anton Klingler, Christoph Klade  
*Lancet, submitted*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## IC51-301: Pivotal Immunogenicity Trial

- Population**
  - 867 subjects randomized; healthy adults > 18 years of age; 11 sites in North America and Europe
- Design**
  - Observer blinded, randomized, multicenter, phase 3 **non-inferiority study**;
  - Group A: IC51 6 µg im, 2 injections days 0/28, Placebo day 7
  - Group B: JE-VAX® 1.0 mL sc, 3 injections days 0/7/28
- Primary objective**
  - SCR (anti-JEV neutralizing antibody titer ≥ 1:10) and GMT at day 56
  - safety

IC51: 6 µg days 0/28	430 subjects
JE-VAX®: 1 ml days 0/7/28	437 subjects

---

---

---

---

---

---

---

---

---

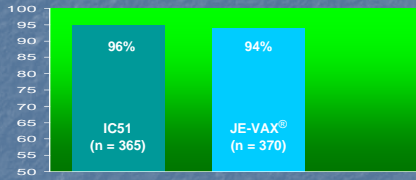
---

---

---

### Seroconversion Rates from Pivotal Phase 3 Immunogenicity Trial

Seroconversion rates\* (SCR) at day 56  
4 weeks after last vaccination



\* By PRNT antibody assay

Risk difference estimator (Mantel-Haenzel):  
1.05% (95% CI: -1.33% - 3.43%)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

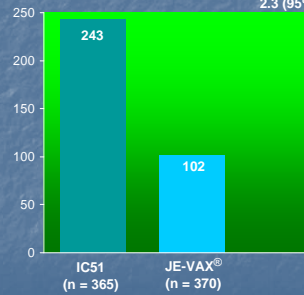
---

---

---

### Geometric Mean Titers from Pivotal Phase 3 Immunogenicity Trial

Geometric mean titers\* (GMT) at day 56  
4 weeks after the last vaccination



\* By PRNT antibody assay

GMT ratio (ANOVA):  
2.3 (95% CI: 2.0 to 2.7)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Safety Parameters – Subject Diary

Systemic Tolerability – Fever up to 7 days after vaccination

	IC51 N = 420 n (%)	JE-VAX® N = 435 n (%)	Overall N = 853 n (%)
up to 7 days after vaccination 1	1.9	2.5	2.2
up to 7 days after vaccination 2	2.3**	1.1	1.7
up to 7 days after vaccination 3	1.9	0.5	1.2

Subject Diary:  
Systemic Tolerability was documented for a period of 7 days for: Headache, muscle pain, fever, flu-like symptoms, fatigue, rash, excessive fatigue

\* Including early termination  
\*\* IC51 Group: Vaccination 2 – Placebo; Buffer plus AIOH3

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Safety Parameters – Subject Diary

### Local Tolerability – Itching up to 7 days after vaccination

	IC51 N = 428 n (%)	JE-VAX® N = 435 n (%)	Overall N = 863 n (%)
up to 7 days after vaccination 1	2.1	11.0	6.6
up to 7 days after vaccination 2	1.3 <sup>*</sup>	11.7	6.6
up to 7 days after vaccination 3	1.6	12.2	7.0

Subject Diary:  
Local Tolerability was documented for a period of 7 days for headache, muscle pain, fever, flu-like symptoms, nausea, vomiting, rash, excessive fatigue

\* Including early termination

\*\* IC51 Group: Vaccination 2 - Placebo; Buffer plus A/DH3

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Safety Parameters – Subject Diary

### Local Tolerability – Swelling up to 7 days after vaccination

	IC51 N = 428 n (%)	JE-VAX® N = 435 n (%)	Overall N = 863 n (%)
up to 7 days after vaccination 1	1.9	7.4	4.6
up to 7 days after vaccination 2	1.4 <sup>**</sup>	8.0	4.8
up to 7 days after vaccination 3	0.9	10.1	5.6

Subject Diary:  
Local Tolerability was documented for a period of 7 days for headache, muscle pain, fever, flu-like symptoms, nausea, vomiting, rash, excessive fatigue

\* Including early termination

\*\* IC51 Group: Vaccination 2 - Placebo; Buffer plus A/DH3

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Summary from Pivotal Phase 3 Immunogenicity Trial

- Both, SCR and GMT met the primary endpoints of non-inferiority to JE-VAX®
- No safety concerns were observed with IC51
- Local tolerability profile of IC51 was favorable versus JE-VAX®, especially for the following safety parameters:
  - Redness
  - Swelling
  - Hardening
  - Itching

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Weitere Entwicklung des Impfstoffes IC 51

- Stand der Phase III Studien
  - Safety study (ca.3.000 Probanden) technisch abgeschlossen, databank closed
  - Kompatibilitätsstudie mit Hepatitis A Vakzine abgeschlossen (Parallelapplikation)
  - Batch comparison ebenfalls abgeschlossen
  - Long term FU für AK-Persistenz ongoing bis 2008
- Einreichung FDA 1.Halbjahr 2007 (?)
- Einreichung EMEA – noch kein Datum fixiert
- Zulassung Europa für 2008 geplant

---

---

---

---

---

---

---

---

## JAPAN B ENCEPHALITIS-IMPfung INDIKATION

- REISENDE IN ENDEMIEGEBIETE DES MITTLEREN UND FERNEN OSTENS MIT AUFENTHALT IN LÄNDLICHEN GEBIETEN (besonders Indien, Sri Lanka, Nordthailand, Burma, Laos, Kambodscha, Vietnam, Teile von Indonesien und Malaysia etc.)
- REISE *STIL* ENTSCHEIDEND

---

---

---

---

---

---

---

---

Malariasplitter.....

---

---

---

---

---

---

---

---

**KONSENSUSVORSCHLAG für die  
SURINAM, GUYANA und FRANZ. GUYANA**

in Analogie zu den Hochrisikogebieten  
Brasiliens

**PERMANENTE PROPHYLAXE**  
ev. unter Berücksichtigung der  
Aufenthaltsdauer im Malariagebiet  
unter 7 Tage: Stand by

- österr. Empfehlung 2005: PERMANENTE PROPHYLAXE BEI INDIVIDUALREISENDEN in den südlichen Landesteilen

---

---

---

---

---

---

---

---

**INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH  
2006**

---

---

---

---

---

---

---

---

**unterschiedliche Vorgangsweise**

**HOCHRISIKO-  
GEBIETE IN**

**Brasilien**  
**Indonesien**  
**Kambodscha**  
**Myanmar**  
**Thailand**  
(Guyana, Franz. Guyana,  
Surinam?)



• perm. Proph.  
unabhängig v.  
Aufenthalts-dauer



• unter 7 d: Not-  
falltherapie  
• über 7 d: perm.  
Prophylaxe



---

---

---

---

---

---

---

---

**MALARIAPROPHYLAKTIKA und  
KÖRPERGEWICHT**

**ATOVAQUON/PROGUANIL:**  
ab 40 kgKG: 1 Tablette täglich

**DOXYCYCLIN:**  
1,5mg/kgKG entsprechend 100 mg täglich f.  
Erwachsene

**MEFLOQUIN:**  
5mg/kgKG pro Wo entsprechend 1 Tabl. pro Woche  
für Erwachsene

**DOSISANPASSUNG ERFORDERLICH UND AUCH  
PRAKTISCH DURCHFÜHRBAR**



---

---

---

---

---

---

---

---

**DOSIERUNG VON MEFLOQUIN BEI KINDERN  
UNTER 10 kg**



**5 mg/kgKG pro Woche**



**6 mg/kgKG pro Woche**

Unterschied irrelevant

---

---

---

---

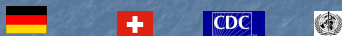
---

---

---

---

**EINNAHMEZEITRAUM DOXYCYCLIN**



bis 4 Wochen nach Verlassen des  
Malariagebietes



~~bis 2 Wochen nach Verlassen des  
Malariagebietes~~

---

---

---

---

---

---

---

---

**Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against Plasmodium falciparum malaria in healthy nonimmune volunteers.**

Shimulaksky MJ, Boudreau EF, Pang LW, Smith JI, Schneider I, Fleckenstein L, Abdelrahim MM, Canfield CJ, Schuster B. Department of Pharmacology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC 20307-5100  
Ann Intern Med. 1994 Feb 15;120(4):294-9

**PARTICIPANTS:** 18 nonimmune, healthy, adult male volunteers, age 21.7 +/- 2.9 (SD) years, were enrolled in two groups, one of 8 persons and one of 10 persons. Six participants in the first group and 7 in the second group received doxycycline. The remaining participants received placebo. Two volunteers were dropped from the study, leaving 16 participants for analysis.

**INTERVENTION:** Each participant received doxycycline, 100 mg, or placebo in a single daily oral dose starting 3 days before exposure to P. falciparum-infected mosquitoes and ending 6 days after exposure.

**RESULTS:**

6 of 6 (100% [95% CI, 54% to 100%]) participants on doxycycline in the first group and 2 of 6 (33% [CI, 4% to 78%]) in the second group were protected from malaria. No differences were found between protected and nonprotected participants in the doxycycline elimination half-life (T<sub>1/2</sub>) (20.8 +/- 5.0 h compared with 21.9 +/- 5.2 h), the steady-state average plasma concentration (1626 +/- 469 ng/ml, compared with 1628 +/- 651 ng/ml), or other pharmacokinetic parameter estimates. The mean mosquito salivary-gland sporozoite grade was significantly higher (p = 0.02) in protected (3.3 +/- 0.3) than in nonprotected persons (3.1 +/- 0.1).

**Overall, 8 of 12 persons on doxycycline were protected from malaria, yielding a causal prophylactic efficacy rate of 67% (CI, 35% to 90%).**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against Plasmodium falciparum malaria in healthy nonimmune volunteers.**

Shimulaksky MJ, Boudreau EF, Pang LW, Smith JI, Schneider I, Fleckenstein L, Abdelrahim MM, Canfield CJ, Schuster B. Department of Pharmacology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC 20307-5100  
Ann Intern Med. 1994 Feb 15;120(4):294-9

**CONCLUSIONS:**

**A dosing regimen of doxycycline, 100 mg once daily, administered as a causal prophylactic agent against P. falciparum malaria in healthy, nonimmune volunteers, had an unacceptably high failure rate. Therefore, the CDC recommendation that doxycycline should be taken daily starting 1 to 2 days before travel, during travel, and for 4 weeks after travel should still be followed.**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**MEFLOQUINDOSTIERUNG**



**geschlechtsunabhängige Einnahmeverordnung  
bis vier Wochen nach Verlassen des  
Malariagebietes**



**Dosisreduktion bei Frauen ab der 7.  
Einnahme**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**MEFLOQUINE CONCENTRATION PROFILES DURING  
PROPHYLACTIC DOSE REGIMENS**

Kollaritsch H, Karbwang J, Wiedermann G, Mikolasek A, Na-Bangchang K, Wernsdorfer WH  
Wien Klin Wochenschr. 2000 May 19;112(10):441-7

**Adverse reactions were significantly more frequent in women than in men. Headache, anorexia, insomnia and vertigo were the most common side effects. The lesser tolerability of mefloquine in females may be due to the higher drug concentrations in this group. This may indicate the need for appropriate adjustment of the prophylactic dose regimen of mefloquine in females.**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Pro und Kontra Dosisanpassung**

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ PRO</li><li>■ Eindeutig bessere Verträglichkeit</li><li>■ Dadurch bessere Akzeptanz</li><li>■ Bisher keinerlei Anhalt für schlechtere Wirkung</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ KONTRA</li><li>■ „off label use“</li><li>■ Wissenschaftlich nur durch eine Studie*) abgesichert</li><li>■ Kein direkter Vergleich mit Volldosis durchgeführt</li></ul> |
|---|--|

\*)Kollaritsch H, Karbwang J, Wiedermann G, Mikolasek A, Na-Bangchang K, Wernsdorfer WH. Wien Klin Wochenschr. 2000 May 19;112(10):441-7

---

---

---

---

---

---

---

---

**UAC06  
(Rifaximin;  
Normix®, Xifaxan®)**

„Antibiotikum der Zukunft“  
für die  
Reisediarrhoe?

---

---

---

---

---

---

---

---



## UAC06: wichtige klinische Charakteristika

Hervorragendes Sicherheitsprofil durch fehlende Resorption

Breites antibakterielle Spektrum deckt die meisten gram+ und gram- Bakterien, sowohl aerob als auch anaerob ab.

Keine Verwendbarkeit ausserhalb des GI-Traktes

---

---

---

---

---

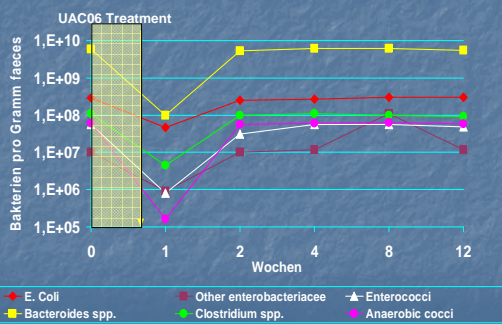
---

---

---

## Veränderung der Darmflora bei 5-tägiger Gabe von Rifaximin

(800 mg / d für 5 Tage, gesunde Freiwillige)



1.E+10: 10.000.000.000

Gillis et al, 1995

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rifaximin: Indikationen

Intestinale bakterielle Infektionen:

- akute infektiöse Enterokolitis
- Reisediarrhoe**
- antibiotikaassoziierte Colitis
- (bakterielle Überwucherung des Dünndarmes)

Hepatische Enzephalopathie

Chronisch entzündliche Darmaffektionen (IBD)

(Prä- und postoperative Prophylaxe von Infektionskomplikationen in der Darmchirurgie)

Colondivertikulitis

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gabe

### Erwachsene:

#### hepatische Enzephalopathie

- 2 TB (400 mg) 3 x tgl für 7-10 Tage.  
monatliche Therapiezyklen sind zulässig

#### Infektionsprophylaxe in der colorektalen Chirurgie

- 2 TB (400 mg) 2 x tgl. Für 3-5 Tage vor der OP

#### Akute gastrointestinale Infektionen

- 2 TB (400 mg) 2 x tgl. Für 3-5 Tage

#### Divertikulose

#### funktionelle Darmerkrankungen

#### entzündl. Darmerkrankungen (IBD)

- 2 TB (400 mg) 2 x tgl. Für 7-10 Tage.  
monatliche Therapiezyklen sind zulässig

### Kinder:

Hälfte der Erwachsenenendosis in allen Indikationen, als Einzeldosis oder 10ml orale Suspension

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## UAC06

### Veträglichkeit im Rahmen der Therapiestudien

Über 2000 Patienten wurden behandelt. Das Risiko medikamentenassoziierter NW (nur milde und mittelschwere NW berichtet) lag bei **0,7 bis 2%**.

Hauptnebenwirkungen: **Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Tenesmen**. In der überwiegenden Zahl nicht behandlungsbedürftig oder kausal für Therapieabbruch.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rifaximin und Reisediarrhoe

---

---

---

---

---

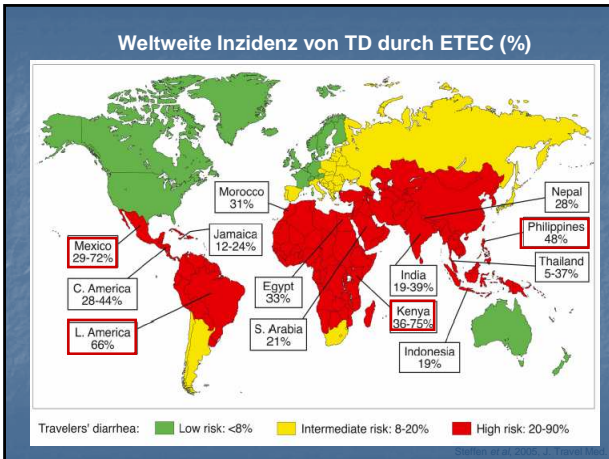
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Häufigkeit der Erreger von TD

Pathogen	Kenia (%)	Indien (%)	Jamaica (%)
<b>ETEC</b>	<b>35</b>	<b>24-25</b>	<b>12-30</b>
EAGG, <i>E. coli</i>	N.b.	19	28
Campylobact	5	3	5
Shigellen	9	10	0,3
Salmonellen	3	10	8
Aeromonas	2	3	0
Vibrio	3	5	0,3
Mischinfekt.	6	11-27	5-6
<b>≠Bakt., gesamt</b>	<b>63</b>	<b>05</b>	<b>68</b>
Giardia	0	2	0,6
<i>E. histolytica</i>	0	5	0,6
Cryptosporid.	0	2	0,3
Rotavirus	6	5	8

Yates J., 2005; www.aafp.org

am häufigsten:  
in S-Amerika, Mexiko

am häufigsten:  
Mongolei, Iran

am häufigsten:  
SO-Asien

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## ANTIBIOTIKA UND REISEDARRHOE

---

---

---

---

---

---

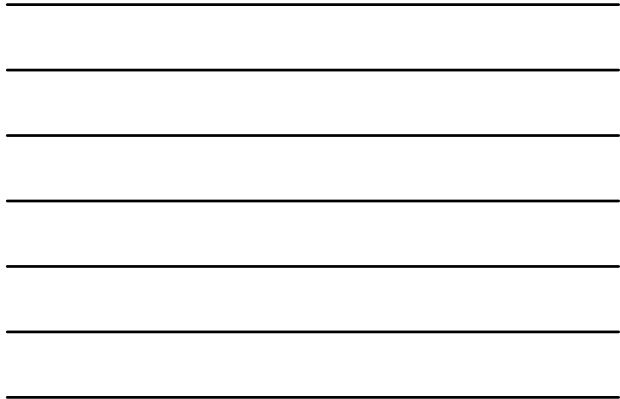
---

---

---

---

# Therapie der Reisediarrhoe



## Antibiotika in der Therapie der RD

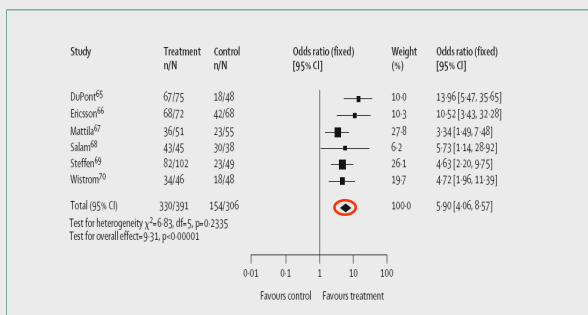
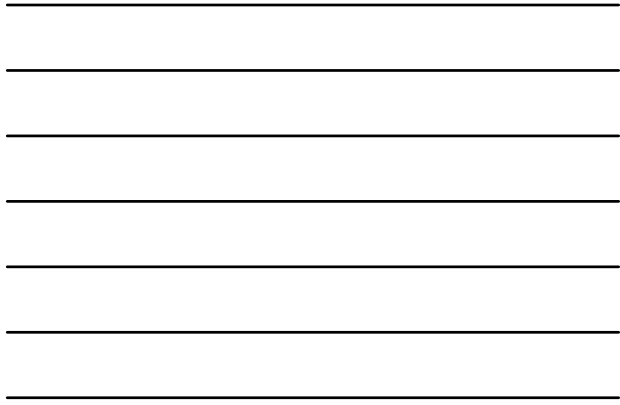
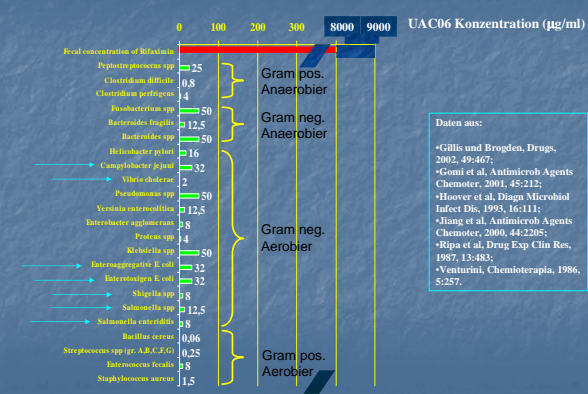


Figure 1: Meta-analysis of the effect of antibiotic treatment in reduction of duration of traveller's diarrhoea at 72 h after start of treatment. Note that odds ratios are shown on a log scale. Adapted from de Bnyn et al.<sup>64</sup> with permission of the Cochrane Library.

Al-Abri et al, Lancet Inf.Dis, 2005, 349



## MIC<sub>90</sub> der meistisolierten Reisediarrhoeerreger



### UAC06 Studien "Reisediarrhoetherapie"

alle Studien: multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo- oder Vergleichspräparat

➔ **1:** DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al.:  
UAC06: a non absorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion* 1998; 59: 708-714

➔ **2:** DuPont HL, Jjang ZD, Ericsson CD, et al.:  
UAC06 versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1807-1815

➔ **3:** Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al.:  
Therapy of travelers' diarrhea with UAC06 on various continents. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98:1073-1078

➔ **4:** RFID3001:  
A randomized, double-blind, multi-center, comparative study of UAC06 vs. placebo vs. ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea due to enteropathogenic organisms.  
Internal Report

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Fundamentals of UAC06 TREATMENT studies in traveler's diarrhea

Study	#1	#2	#3	#4
Phase	II	III	III	III
UAC06				
Dosage (mg per dose)	200 - 400 - 600	400	200 - 400	200
Application	tid	bid	tid	tid
Other antimicrobials	Cotrimoxazole	Ciprofloxacin	None	Ciprofloxacin
Dosage (mg)	160/800 bid	500 bid		500 bid
Placebo	historical data		Yes	Yes
Duration of medication (days)	5	3	3	3
Volunteers recruited, total	72	187	380	400
Study sites	Mexico 11,1*	Mexico 9,7* Jamaica 5,7*	Mexico 16* Kenya 35* Guatemala 16,7*	Mexico Guatemala India Peru

\*) Behandlung nicht erfolgreich (%)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Weitere Studienergebnisse/Therapie

Studie	Mikrobiol. Heilung Rifa	Mikrobiol. Heilung Kontrolle	Zeit bis zum letzten ungeformten Stuhl Rifa	Zeit bis zum letzten ungeformten Stuhl Kontrolle
DuPont 1998	80% Mexico	100% (TMP-SMX) Mexico	26,3-35,0 (Dosis!)	47,0 (TMP-SMX)
DuPont 2001	74% Mexico	88% (Cipro) Jamaica	25,7	25,0 (Cipro)
Steffen 2003	N/A	N/A	32,5 (MEX) 32,9 (Guatemala)	60 (Placebo)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Rifaximin und RD

- **Therapiestudien** zeigen gute Ergebnisse, jedoch
  - Keine hundertprozentige Wirksamkeit
  - Explizite Wirkdefizite bei enteroinvasiven Keimen
  - Regional unterschiedliche Wirksamkeit, manche Regionen nicht evaluiert (z.B. SO-Asien, Südamerika, Afrika)
  - Verkürzt die TD mässig, reduziert die Stuhlfrequenz ebenfalls nur mässig
  - Keine Daten über gleichzeitigen Gebrauch von Loperamid oder anderen Therapeutika
  - Keine Interaktionsdaten mit Malariamedikamenten etc.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Reisediarrhoe prophylaxe

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Table 1. Summary of placebo-controlled studies of antimicrobial chemoprophylaxis for the prevention of traveler's diarrhea.**

Year, country [reference]	No. of subjects	Study drug, dose	Protection rate, %
1976, Kenya [19]	39	Doxycycline, 100 mg daily	86
1977, Morocco [25]	40	Doxycycline, 100 mg daily	83
1979, Mexico [28]	147	TMP-SMZ, 160 mg/800 mg twice daily	71
1980, Mexico [27]	87	TMP-SMZ, 160 mg/800 mg daily	94
1980, Honduras [23]	44	Doxycycline, 100 mg daily	68
1982, Mexico [24]	30	Bicazamycin, 500 mg once daily	100
1984, Mexico [26]	115	Norflloxacin 400 mg daily	88
1986, Various [20]	62	Norflloxacin, 200 mg twice daily	75
1988, Egypt [21]	222	Norflloxacin, 400 mg daily	93
1988, Tunisia [22]	54	Ciprofloxacin, 500 mg daily	94
~1992-1993, Latin America and Caribbean [29]	344	Ciprofloxacin, 500 mg daily vs. TMP-SMZ, 160 mg/800 mg daily	85 <sup>a</sup> and 52 <sup>b</sup>
2003, Mexico [15]	210	Rifaximin, 200 mg once, twice, or 3 times daily	72-77

**NOTE:** TMP-SMZ, trimethoprim-sulfamethoxazole.  
<sup>a</sup> For ciprofloxacin.  
<sup>b</sup> For TMP-SMZ.

DuPont C/D, 2005

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rifaximin und Prophylaxe der RD

(DuPont, Ann.Int.Med. 2005, 142:805; 2 Wochen, Mexico)

Parameter	Zahl der Probanden	Durchfallinzidenz (%)	TD-Inzidenz 3.Woche (ohne Medikation)
Placebo	54	53,7	12
Rifa 200mg/d	50	12*	25
Rifa 400mg/d (2x200)	52	19,23*	14,3
Rifa 600mg/d (3x200)	54	12,96*	8,5

\*) ergibt Reduktionsraten zwischen 64 und 77%

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rifaximin und Prophylaxe der RD Schlussfolgerungen

- Keine Nebenwirkungen beobachtet
- 200mg/d dürften ausreichend sein, höhere Dosis verzögert TD-Ausbruch nur unwesentlich bei Therapieversagern
- Normale Darmflora bleibt bei Kurzzeitgabe weitgehend unverändert
- Prophylaxestudie (nur 1!) zeigt gute Ergebnisse, jedoch
  - Auch keine hundertprozentige Wirksamkeit - Reduktion der Inzidenz gegen Placebo etwa 70%
  - Regionale Wirksamkeit bis dato nicht evaluiert (nur Mexikodaten)
  - Effekt von Rifa verschwindet rasch nach dem Absetzen
  - Dauer der möglichen Gabe und ev. Nebenwirkungen bei Langzeitgabe nicht geklärt
  - Keine Interaktionsdaten mit Malariamedikamenten oder eventuellen Dauermedikationen
  - Pilzüberwucherung bei Langzeitgabe??

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## News zur Höhenkrankheit

**HÖHENKRANKHEIT**  
ist der Preis, den man zahlen muss, wenn man als Spezies Mensch in hypoxische Umweltbedingungen gerät, für die man biologisch nicht disponiert ist.

**HÖHENKRANKHEIT**  
tritt immer dann auf, wenn der Hypoxiestress die Akklimatisation überflügelt.

JEDER KANN HÖHENKRANK  
WERDEN, WENN ER NUR  
SCHNELL GENUG HÖHERSTEIGT

„WER HÖHENKRANK WIRD, IST SELBER SCHULD“

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Die Höhenstufen

1500 - 2500 m MITTLERE HÖHEN Sofortanpassung genügt.

2500 m SCHWELLENHÖHE

2500 - 5300 m GROSSE HÖHEN Sofortanpassung reicht nicht aus, daher Akklimation erforderlich.

5300 - 8848 m EXTREME HÖHEN Vollständige Akklimation nicht mehr möglich, wohl aber Atemanpassung. Daher nur Kurzaufenthalt möglich.

---

---

---

---

---

---

---

---

## TERMINOLOGIE

MILDE AKUTE HÖHENKRANKHEIT:  
Mild Acute Mountain Sickness **AMS**

HÖHENHIRNÖDEM:  
High Altitude Cerebral Edema **HACE**

HÖHENLUNGENÖDEM:  
High Altitude Pulmonary Edema **HAPE**

---

---

---

---

---

---

---

---

## MITTLERE HÖHEN 1500 - 2500 m

- Alveolarer und arterieller  $O_2$ -Druck ↓
- $SaO_2 > 90\%$
- 2,3 - Diphosphoglycerat erhöht
- Vermindertes alveoläres  $CO_2$
- $VO_{2\max}$  um ca. 5 % vermindert
- Keine Akklimation nötig
- **Keine AMS / HAPE / HACE**

---

---

---

---

---

---

---

---

## GROSSE HÖHEN 2500 - 5300 m

- **Schwellenhöhe: 2500 m**
- SaO<sub>2</sub> deutlich < 90 %
- Zunahme der Entsättigung unter Belastung
- Bei Anstrengung und im Schlaf verstärkt sich die Hypoxämie und erhöht sich der PaP
- Akklimatisation immer obligat
- Nach Akklimatisation Daueraufenthalt möglich
- AMS, HACE und HAPE treten vornehmlich in diesen Höhenlagen auf (gestörte Anpassung)

---

---

---

---

---

---

---

---

## EXTREME HÖHEN 5300 - 8848 m

- Höchste Siedlung der Erde : **La Rinconada 5100 m**
- Keine vollständige Akklimatisation möglich
- Atemanpassung durch massive Hyperventilation mit renaler Kompensation der resp. Alkalose
- deshalb nur kurzer Aufenthalt möglich, sonst Höhendeterioration ("Todeszone")
- Hohes Risiko durch Hämokonzentration, Hypoxie, Hypothermie und Hypoglykämie

---

---

---

---

---

---

---

---

## DIE INZIDENZ DER AKUTEN HÖHENKRANKHEIT

### AMS

Weltweiter Durchschnitt: 30 - 50 %  
Alpen: 9 % (2850 m), 13 % (3050 m), 24 % (3650 m)  
Nach Lukla zu Fuß: 23 %  
Nach Lukla mit dem Flugzeug: 47 %  
Von Lukla bis Namche: 30 %  
Mount McKinley: 30 %  
Im Zug Lima - Cerro de Pasco: fast 100 %

---

---

---

---

---

---

---

---

**DIE INZIDENZ DER AKUTEN HÖHENKRANKHEIT**

<b>HAPE UND HACE</b>		
	<b>MORBIDITÄT</b>	<b>MORTALITÄT</b>
<b>HAPE</b>	<b>0.7 %</b>	<b>24 %</b>
<b>HACE</b>	<b>0.2 %</b>	<b>70 % *</b>

\* nur bei raschem Abtransport, sonst 100 %

---

---

---

---

---

---

---

---

**LEITSYMPTOME  
DER AKUTEN HÖHENKRANKHEIT**

- HÖHENKOPFSCHMERZ
- ATAXIE
- PLÖTZLICHER LEISTUNGSABFALL

---

---

---

---

---

---

---

---

**SYMPTOME DER AKUTEN HÖHENKRANKHEIT**

**MILDE AMS**

- KOPFSCHMERZ** (Leitsymptom)
- MÜDIGKEIT**
- SCHLAFLOSIGKEIT**
- APATHIE**
- SCHWÄCHE**
- APPETITLOSIGKEIT**
- ÜBELKEIT**
- RUHEHERZFREQUENZERHÖHUNG ÜBER 20 %**
- VERRINGERTE 24 - STUNDEN - URINMENGE**

---

---

---

---

---

---

---

---

## SYMPTOME DER AKUTEN HÖHENKRANKHEIT

### SCHWERE AMS - HACE

ATAXIE (Leitsymptom)	VERNUNFTWIDRIGES VERHALTEN
SCHWERSTE, ANALGETIKA-RESISTENTE KOPFSCHMERZEN	NEUROLOGISCHE VERÄNDERUNGEN: NYSTAGMUS, PYRAMIDENZEICHEN, HEMIPARESEN, NACKENSTEIFIGKEIT, AUGENMUSKELPARESEN
ÜBELKEIT, ERBRECHEN	SUBFEBRILE TEMPERATUREN
SCHWINDELZUSTÄNDE	UNANSPRECHBARKEIT
HALLUZINATIONEN	BEWUSSTSEINSTÖRUNGEN, KOMA
LICHTSCHEUE	24 - STUNDEN - URINMENGE < 0.5 LITER
SEHSTÖRUNGEN	

Unterschied AMS : HACE: Neurologie (Ataxie und Bewusstseinsstörungen)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## DAS HÖHENHIRNÖDEM

### HAT VIELE GESICHTER UND VERLÄUFT HÄUFIG TÖDLICH

Wegen des fließenden Überganges von AMS zu HACE und wegen des mit HACE häufig vergesellschafteten HAPE sollte man bei jeder unklaren Befindungsstörung in der Höhe auch an das Höhenhirnödem denken.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## SYMPTOME DER AKUTEN HÖHENKRANKHEIT

### HÖHENLUNGENÖDEM

<u>PLOTZLICHER LEISTUNGSABFALL</u>	AUSKULTATORISCH FEINBLASIGE RASSELGERÄUSCHE (?)
PROGREDIENTE RUHEDYSPNOE	DISTANZRASSELN
TACHYPNOE	BRENNENDER RETROSTERNALER DRUCK
TACHYCARDIE	ERBRECHEN
ZYANOSE	FIEBER
TROCKENER HUSTEN, SPÄTER: HUSTEN MIT BLUTIG-SCHAUMIGEM AUSWURF	FLACHLAGERUNG UNMÖGLICH
	24 - STUNDEN - URINMENGE < 0.5 LITER

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## THERAPIE

---

---

---

---

---

---

---

---

### SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

- RUHE - ABSTIEG - ABTRANSPORT
- NOTFALLTHERAPIEN

SAUERSTOFF

HYPERBARE KAMMER

HÖHENSPEZIFISCHE MEDIKAMENTE \*

\* Verpflichtung zu besonderer Aufklärung !

---

---

---

---

---

---

---

---

### Regeln...

- Der rasche Abstieg ist stets die entscheidende Massnahme und ist unersetzbar
- Im Zweifel: hinunter
- Wie weit: bis zum letzten symptomfreien Lagerplatz
- Wiederaufstieg: erst nach völliger Symptombfreiheit

---

---

---

---

---

---

---

---

SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

**NOTFALLTHERAPIE**

- ➔ **Sauerstoff**
- Überdrucksack
  - EPAP-Maske, PEEP-Ventil
  - VPPB, PLB
  - Ibuprofen, Naproxen
  - Nifedipin
  - Dexamethason
  - Andere Medikamente

---

---

---

---

---

---

---

---

Rescue CPAP Helm



---

---

---

---

---

---

---

---

SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

**IBUPROFEN, NAPROXEN**

**HÖHENKOPFSCHMERZ**

Sehr wirkungsvoll, wirkt rein symptomatisch und ist dosisabhängig nebenwirkungsarm.

Nicht zur Vorbeugung einsetzen, da der Höhenkopfschmerz eine wichtige Warn- bzw. „Brems-“funktion innehat. Evtl. Prämedikation mit Domperidon oder Metoclopramid (Antidot: Akineton).

**DOSIERUNG:** bei Bedarf jeweils 400 - 600 mg

**Cave Ulcusanamnese !**

---

---

---

---

---

---

---

---

DIE SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

**NOTFALLTHERAPIE**

- Sauerstoff
- Überdrucksack
- EPAP-Maske, PEEP-Ventil
- VPPB, PLB
- Ibuprofen, Naproxen
- **Nifedipin**
- Dexamethason
- Andere Medikamente

---

---

---

---

---

---

---

---

SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

**NIFEDIPIN**

**HAPE**

Gilt bei akutem HAPE als Notfallmedikament der Wahl

Führt zu einer raschen pulmonalarteriellen Drucksenkung, zu einer Verbesserung des Sauerstoffgradienten und ermöglicht über eine Stabilisierung der Sauerstoffsättigung eine verbesserte Oxygenisierung (Anstieg der pulsoxymetrisch bestimmbaren SaO<sub>2</sub>).

Bei AMS und HACE ist Nifedipin völlig unwirksam.

---

---

---

---

---

---

---

---

DIE SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

**NOTFALLTHERAPIE**

- Sauerstoff
- Überdrucksack
- EPAP-Maske, PEEP-Ventil
- VPPB, PLB
- Ibuprofen, Naproxen
- Nifedipin
- **Dexamethason**
- Andere Medikamente

---

---

---

---

---

---

---

---

SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

## DEXAMETHASON

**SCHWERE AMS, HACE**

Gilt bei schwerer AMS und bei HACE als das einzig wirksame Notfallmedikament und kann sowohl peroral als auch parenteral verabreicht werden.

Stabilisiert vermutlich die Blut-Hirn-Schranke  
Reduktion von AMS/HACE-Symptomen um 63 %

**DOSIERUNG:** initial 8 mg, dann alle 6 h 4 mg

---

---

---

---

---

---

---

---

SOFORTMASSNAHMEN BEI AKUTER HÖHENKRANKHEIT

## KOMBINATIONSTHERAPIE („Tripeltherapie“)

Nur bei unklaren Formen der schweren Höhenkrankheit zur Vorbereitung des Abtransportes:

**DEXAMETHASON  
&  
NIFEDIPIN  
&  
SAUERSTOFF / ÜBERDRUCKSACK**

**Keine „Tripeltherapie“ mit Acetazolamid !**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Di 17. April 2007**

**ÖGTP - Fortbildung**

**Infektionsepidemiologie und neue Impfstoffe**

Moderation:  
Univ.-Prof. Dr. Ursula WIEDERMANN-SCHMIDT

Referenten:  
Univ. Prof. Dr. Heidemarie HOLZMANN,  
Univ. Prof. Dr. Elmar JOURA und  
Dr. Pamela RENDI-WAGNER

Themen:  
Impfung gegen humane Papillomaviren  
Varicellen/Zosterinfektion und Impfung  
Pneumokokkenepidemiologie in Österreich

(Mit freundlicher Unterstützung von SanofiAventisPasteur)

---

---

---

---

---

---

---

---