

Kategorien von Reiseimpfungen



- Allgemein empfohlene Impfungen des nationalen Impfplanes
 - Reiseberatung ist idealer "Aufhänger" für Impfpasskontrolle
 - Impfungen des Impfplanes problemlos integrierbar
- Reiseimpfungen mit spezieller Indikation
 - Risikoevaluierung und Indikationsstellung im persönlichen Gespräch

Reiseimpfungen: risk assessment von vaccine preventable diseases



- Abschätzung des allgemeinen Risikos einer VPD bei Reisenden
- Verändert sich laufend
- Gibt ein absolutes Risiko wieder
- Steht und fällt mit der Datenqualität (surveillance im Land und Importe durch Reisende)
- Wird durch Interventionen im Zielland stark beeinflusst

3

Reiseimpfungen: risk assessment von vaccine preventable diseases



- Berücksichtigung der individuellen Reiseumstände als "risk modifiers": das "relative risk"
 - Persönliche Demografie (VFR ist nicht gleich Tourist!)
 - Aufenthaltsdauer
 - Reiseregion, Reiseroute
 - Grundkrankheiten
 - Einfluss "flankierender" Maßnahmen; IPM ("insect protection measures"), Nahrungsmittelhygiene

Reiseimpfungen: risk assessment von vaccine preventable diseases



- Einschätzung der zur Verfügung stehenden Vakzinen
 - Effizienz
 - Verträglichkeit
 - Akzeptanz
- Gegenüberstellung der Erkrankung und der Impfung
- Evaluierung des Sicherheitsbedürfnisses des einzelnen Reisenden

5

Reiseimpfungen mit spezieller Indikation Reiseimpfungen mit spezieller Indikation Reiseimpfungen mit spezieller Indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller Indikation: Gelbfieber, Follwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken Men auf Unsphangen mit spezieller indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Menin

Reiseimpfungen mit spezieller Indikation



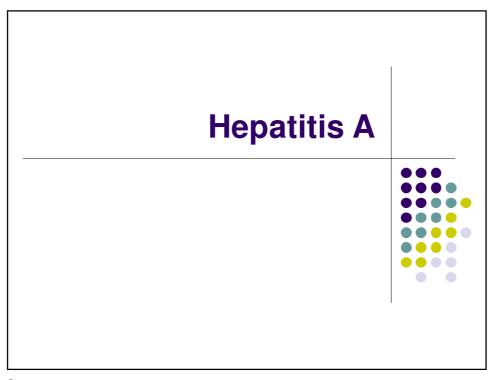
- Hepatitis A
- Gelbfieber
- Tollwut
- Japanische Enzephalitis
- Meningokokken
- Typhus
- Cholera

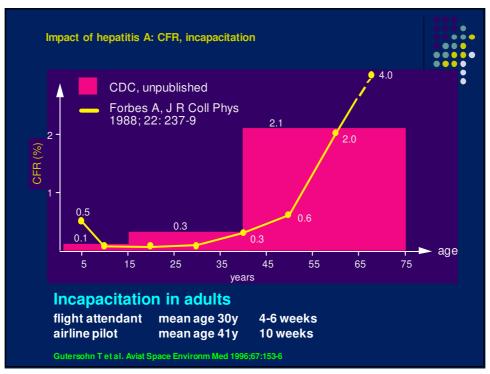
Impfvorschrift (länderspezifisch):

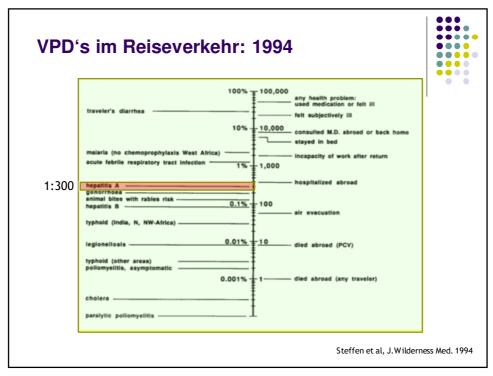
- Gelbfieber
- Meningokokken
- Polio

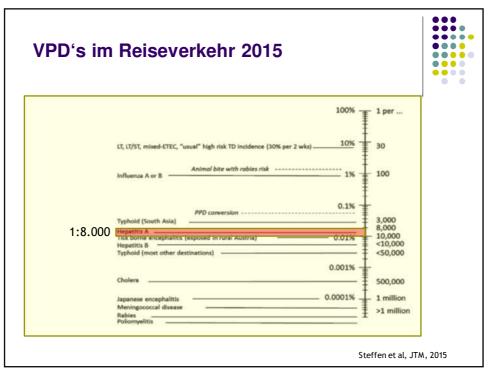
7

Risiko VPD in der Reisemedizin Steffen, JTM, 2018 Influenza Besidersak 2013, Austroam 2013 Animal bite — rabies 1133. Gautret 2012— Latent 18 infection Brown 2016 Latent 18 infection Brown 2016 Typhold (South Asia) Greenowey (CATMAT) 2016 Hepatitis & Notice 2012, Sono 2015, Dani 2017 Tick borne encephalitis (runday on South America) Greenowey (CATMAT) 2016 Typhold (Africa, South America) Greenowey (CATMAT) 2016 Typhold (Caribbean, Central America) Greenowey (CATMAT) 2016 Japanese encephalitis (Lindquist 2018, Pools 2013) Meningococcal Disease, Cholera, Diphteria; Yellow Fever in non-immune, exposed??

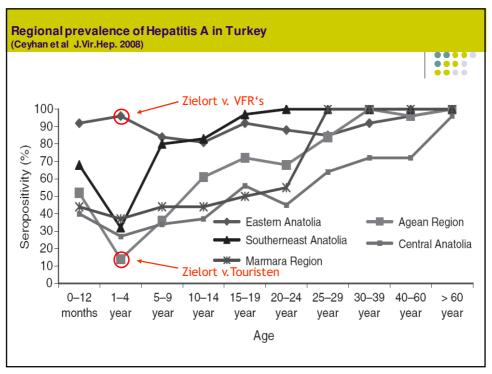


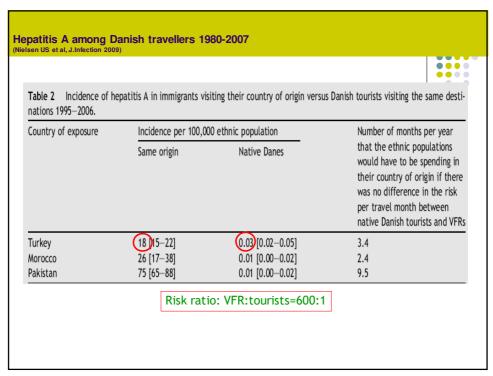












HEPATITIS A IMPFUNG



- Monokomponentenimpfstoffe Hepatitis A:
 Havrix (720 jun; 1440 Erw.) TOT, AIOH₃-adsorbiert
 Avaxim, Vaqta (pro inf.; Erw.) TOT, AIOH₃-adsorbiert
 Epaxal TOT, Virosomenimpfstoff, nicht lieferbar
 - Impfschema: prime-boost: 2 Impfungen im 6-Monatsabstand
 - Immunitätsdauer: bei Immunkompetenten lebenslang
- Kombinationen:

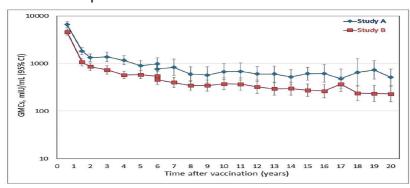
Hepatitis A+B: Twinrix

Ty-Vi+Hepatitis A: Hepatyrix, Viatim

Wie lange ist nach Hepatitis A Impfung mit Schutz zu rechnen?



 Die letzten Publikationen haben einen Zeitraum bis zu 20 Jahren postvakzinal evaluiert.



 Fazit: Die Verschwinderate der SC Raten nach 20
 Jahren deuten darauf hin, dass die Immunität praktisch lebenslang anhalten wird

Van Damme et al, Hum. Vacc. Immunoth. 2017

17

Hepatitis A vaccine: no need for a booster



"There is no evidence to lend support to HAV [hepatitis A virus] booster vaccination after a full primary vaccination course in a healthy individual"

"Hepatitis A booster vaccination is presently considered as unnecessary in fully vaccinated individuals"

1. Van Damme, et al. Lancet 2003; 362: 1065–71 2. Van Damme & Van Herck, *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 79–84

Intervall zwischen erster und zweiter Impfung überzogen



Verabreichung der zweiten Impfung (=Boosterung) bis zu 66 Monate nach der ersten Impfung (n=124) im Vergleich zu regulär (n=125) geboosteten erwachsenen Personen

Table 1. Geometric Mean Titer Before and After a Booster Dose of Hepatitis A Vaccine(1)

	GMT Befo	re Booster	GMT After Booster		
	mIU/mL	95% CI	mIU/mL	95% CI	
Delayed Booster	116	78-175	3342	2618-4266	
Group					
Control Group	135	98-186	3258	2565-4140	
CI = Confidence interv	al: GMT = Geometric n	nean titer	•	•	

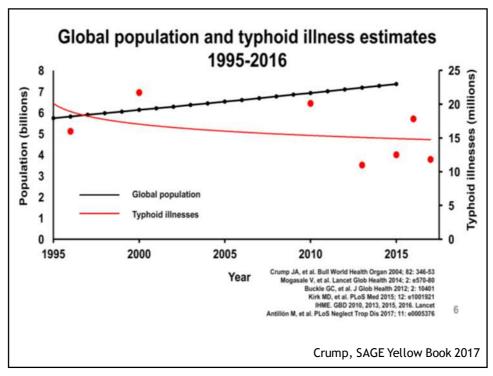
• Fazit: eine verspätete Boosterung ist praktisch immer möglich ohne dass ein Erfolgsverlust resultiert

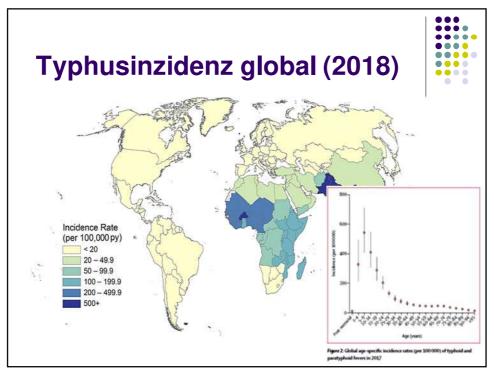
- Landry P. Tremblay S. Darioli R. et al. Inactivated hepatitis A vaccine booster given ≥24 months after the booster dose. Vaccine 2000;19:399-402.*
 Iwarson S. Lindh M. Widestrom L. Excellent booster response 4-8 y after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. J Travel Med 2004;11:120-121.*

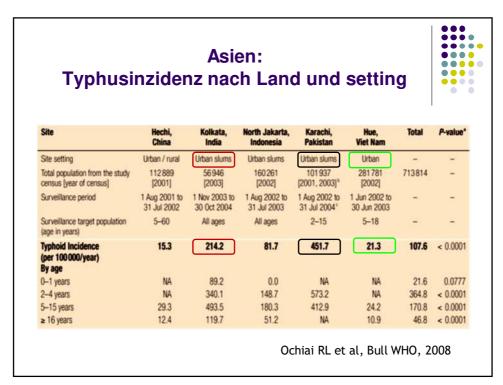
19

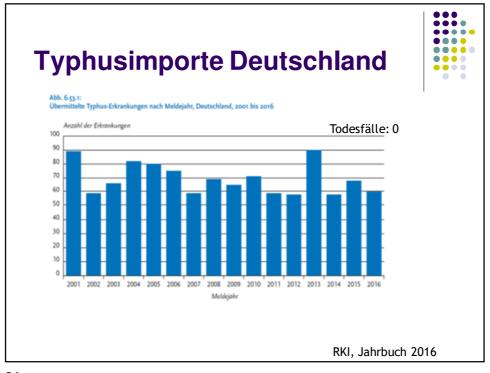


TYPHUS ABDOMINALIS







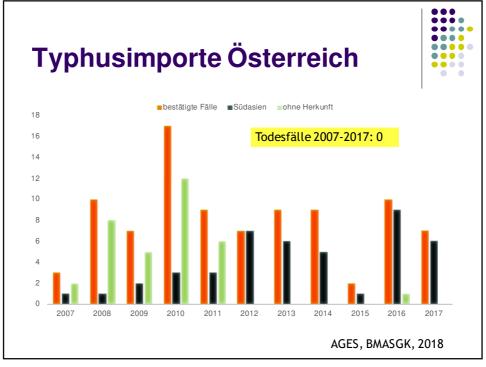


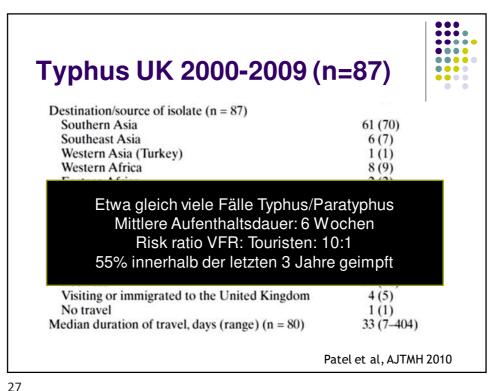
Typhus Deutschland Eckdaten (2016), n=60



- Praktisch alle Infektionen auslandserworben
- April, September und Oktober
- 45 Nennungen aus Asien
- Indien (19) vor Pakistan (13)
- 75% bei 10-49 jährigen
- 96% nicht geimpft, 2 mit Vi-PS geimpft
- Kein Todesfall
- Seit Jahren ähnliches Muster
- Keine Angaben zu Risikogruppen wie VFR

25





Typhusrisiko nach Region ... (CATMAT, 2014) TABLE 2: Typhoid risk by destination SWEDEN³ 1997-2003 (1) Cases 100,000 Eastern Mediterranean North America/Europe* Russia/former USSR North Africa/Middle East^e 1.47 511 0.76 1.48 Sub-Saharan Africa¹⁸ Southern Africa Caribbean, Central America¹¹ 0.13 0.33 South America 0.95 East Asia 0.24 0.30 0.25 32.73 South Asia 15 41.6 60.7 856 8.9 Pacific Does not include travelens/cases softens Nords countries and Western, Southern and Eastern Eur 1439 cases were identified as travel related; of which 1277 were for persons visiting a single countries.

Die Impfstoffe



29

TYPHUS-SCHLUCKIMPFUNG Vivotif/Typhoral L



- GALAKTOSE-EPIMERASE defiziente S.typhi 21a
- Erzeugt v.a. lokale Immunität im Darm
- Magensaftresistene Kapseln oder gepufferte Trinklösung
- Schutzeintritt etwa 1 Wo nach 3.Gabe (USA: 4 Gaben!)
- Schutzdauer unklar (1-5 Jahre)
- Schutzrate sehr unterschiedlich beurteilt
- Interaktion mit div. Malariamedikamenten und Antibiotika
- In Europa nur mehr wenig gebräuchlich

Zusammenfassung klinischer Studien Ty21a



Study (Year)	Formulation	No. of study participants	Ages (Years)	Control vaccine	Follow- up period	for blood culture confirmed typhoid fever (95% CIs)	Typhoid incidence rate in control group (per 100,000)
Alexandria, Egypt (1978-80)	Liquid given with tablet of NaHCO,*	32,388	6-7	Placebo	36 months	96% (77-99%)	50
Area Occidente, Santiago, Chile (1983-86)	3 doses of enteric- coated capsules given (1-2 days between doses)	140,000	6-19	Placebo (plus 4 vaccine groups that varied in formulation and time interval between doses)	36 months 7 years	67% (47-79%)	110
Area Sur Oriente, Santiago, Chile (1986)	3 doses of enteric- coated capsules (1-2 days between doses)	81,321	6-19	Placebo	3 years	33% (0-57%)	100
	3 doses liquid suspension (1-2 days between doses)				3 years 5 years	77%	
Sumatra, Indonesia (1986-1989)	3 doses of enteric- coated capsules (7 days between doses)	20,543	3-44	Placebo	30 months	42% (23-57%)	810
	3 doses liquid suspension (7 days between doses)					53% (36-66%)	

SAGE, Yellow Book, 2017

31

TYPHUS-STICHIMPFUNG

Typhim-Vi/Typherix



- gereinigtes Vi-KAPSELPOLY-SACCHARID von S. typhi (0,025mg); NICHT KONJUGIERT
- Konservierungsmittel: PHENOL
- Einzelimpfung
- 3 Jahre Schutz (?)
- Schutzrate ~ 60% (challenge, keine Daten zu Reisenden!!)

Zusammenfassung klinischer Studien Vi-PS



Study (Year)	Formulation	No. of study participants	Ages (Years)	Control vaccine	Follow- up period	Protective efficacy for blood culture confirmed typhoid fever (95% Cls)	Typhoid fever incidence rate in control group (per 100,000)
Kathmandu Valley, Nepal (1986-1988)	1 dose of Vi (25 μg)	6,907	5-44	Pneumococcal polysaccharide	17 months	72% (42-86%)	926
E. Transvaal, South Africa (1985-1988)	1 dose of Vi (25 µg)	11,384	6-14	Meningococcal A/C	21 months	64% (36-79%)	773
				polysaccharide	36 months	55%	
Quan County, Guangxi Province, China (1995- 1997)*	1 dose of locally- produced Vi (30 µg)	131,271	3-50 (92% school- age)	Saline placebo	19 months	69% (28-87%) (72% in school children)	63-78

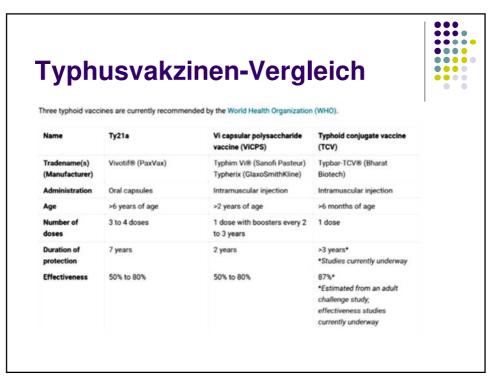
SAGE, Yellow Book, 2017

33

Typhus-Vi-Konjugatvakzinen



- Zwei Vakzinen im Lizenzverfahren (1x Vi-TT und 1x VirEPA) in Indien und China
 - Vi Konjugat mit Exoprotein A von Pseudomonas aeruginosa (VirEPA), (US-NIH), 89% efficacy für 48 Monate im RCT
 - Vi Konjugat mit Tetanus-Toxoid (Vi-TT): 85% efficacy im RCT
- Zwei Vakzinen in Indien lizensiert (Typbar-TCV/Bharat Biotech; PedaTyph/Bio-Med Itd),
- Vi-CRM 197 Konjugat bzw. Vi-DT Konjugat (Diphtherie-Toxoid)
 - Mehrere Impfstoffe in China, Vietnam, Korea, Kuba, Bangladesh in präklinischer bzw. Phase I



Impfempfehlung

Generelle Überlegungen



- Typhusinzidenz bei Reisenden insgesamt sehr gering, in DACH-Ländern seit Jahren kein Todesfall
- Wirksamkeit der derzeitigen Impfstoffe bei Reisenden nicht evaluiert,
 - insgesamt sehr bescheidene Effektivität
- Typhus ist behandelbar, allerdings erschwert durch AB-Resistenz

37

Impfempfehlung/Impfstoff



JA

- Gute Verträglichkeit
- Niedriger Preis
- Hohe Akzeptanz durch Reisende
- Spitalspflichtige, schwere Erkrankung
- Antibiotikaresistenz

NEIN

- Insgesamt m\u00e4\u00dfige Wirksamkeit
- Kein efficacy-Nachweis bei Reisenden
- Keine klare Schutzdauer
- Behandelbare Erkrankung
- Geringer Impfbenefit

Impfempfehlung regional



JA

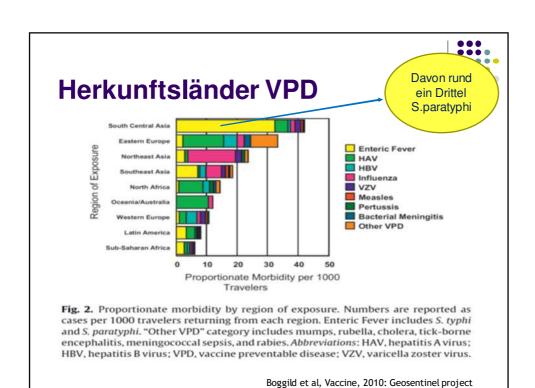
- Gebiete ab Indien ostwärts bis inkl.
 Papua
- Resourcenärmste Länder Afrikas
- Ausbruchsgebiete
- Ländlicher Raum > Städte

NEIN

 Touristisch gut erschlossene Destinationen



39



Demografische Charakteristika für Typhusinfektionen



Demographic predictors of common specific vaccine preventable diseases.

Vaccine preventable disease	Independent predictor	OR [95% CI]
Enteric Fever due to S. typhi	VFR travel	3.3 [2.3, 4.6]
S. S. C.	Travel to South Central Asia Birth in India	6.5 4.8, 8.9] 9.8 [5.9, 16.1]

Median trip duration: 55 d

Boggild et al, Vaccine, 2010: Geosentinel project

41

Impfempfehlung demografisch



JA

- Expats
- Langzeitaufenthalte (> 1 Mo)
- Reisen unter schlechten hyg. Bedingungen
- VFR's
- PPI/Achlorhydrie

NEIN

- Touristen
 (Badeaufenthalte, geführte RR)
- Städtetourismus
- Business travelers





TABLE	3A-	Vacc	ine	Ber	nefit!

REGION OF ORIGIN	RISK TYPHOID (NO VACCINE)	RISK TYPHOID (WITH VACCINE)	RISK HOSPITALIZATION (NO VACCINE)	HOSPITALIZATION (WITH VACCINE)	RISK MORTALITY (NO VACCINE)	RISK MORTALITY (WITH VACCINE)
Eastern Mediterranean	1,111,111	2,222,222	1,587,302	3,174,603	370,370,370	740,740,741
North Africa/Middle East	67,568	135,135	96,525	193,050	22,522,523	45,045,045
South Asia	3,055	6,111	4,365	8,729	1,018,434	2,036,867
Sub-Saharan Africa	54,348	108,696	77,640	155,280	18,115,942	36,231,884
South America	105,263	210,526	150,376	300,752	35,087,719	70,175,439
Caribbean, Central America	303,030	606,061	432,900	865,801	101,010,101	202,020,202
East Asia	400,000	800,000	571,429	1,142,857	133,333,333	266,666,667
North America/Europe	1	/	1	1	1	1
Russia/former USSR	1	1	1	1	1	- 1
Pacific	7	- 7	7	1	1	- 1

Estimated absolute risk of typhoid, typhoid-associated hospitalization and typhoid mortality by geographic region, with or without vaccine expressed as number of exposed travellers per event (case, hospitalization or death).

PHAC, 2014

43

Zusammenfassung



- Indikation f. Typhusimpfung sollte präziser gestellt werden
 - Generelle Impfung nur für den südasiatischen und tw. südostasiatischen Raum vertretbar
 - Lokale Ausbrüche stärker f. Indikation gewichten
- Eingeschränkte Wirksamkeit muss erwähnt werden
- Lebensmittelhygiene und Händewaschygiene haben bedeutenden Stellenwert
- Konjugatvakzinen werden vermutlich erst in Jahren, wenn überhaupt, in EU zur Verfügung stehen

³ Assumptions: The estimated baseline risks for typhoid by destination are found in table 3. Vaccine efficacy was assumed to be 50%, the probability of hospitalization 70% and cas fatality rate 0.3%.

Tollwut





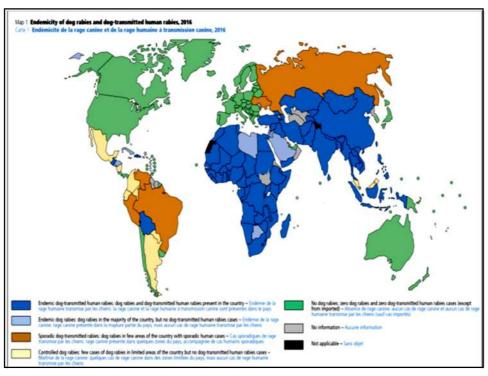
45

Tollwut



who.org

- Infektionsquelle: vor allem Hunde, aber auch Füchse, Katzen, Schakale, Affen, Fledermäuse
- Rhabdovirusinfektionen verlaufen tödlich
- Jedes Jahr sterben ca. 60.000 Menschen an Tollwut (WHO)
- Mehr als 15 Millionen Menschen erhalten eine postexpositionelle Prophylaxe (WHO)
- 16-200/100.000 Reisenden haben Tollwutexposition (Schätzung CDC)



Risk of rabies exposure in travelers				
Population	N: Bitten / Total	Destination	Bitten / Month	Ref
US Peace Corps	175 / > 2,000	Worldwide	0.4%	1
Expatriates	72 / no data	Worldwide	0.2%	2
Tourists Expatriates	56 / no data 43 / no data	Nepal Nepal	0.02% 0.06%	3
Backpackers	6 / 870	Thailand	0.7% (licked: 3.6%)	4
Metaanalysis	N/A / approx. 1.27 Mill.	Various	0.4% (range 0.01 – 2.3)	5
Travelers BKK AP	66 / 7,681	Thailand	1.1%	6
Japanese expatriates Japanese travelers	105 / 1,208 9 / 590	Thailand Thailand	0.2% 4.3%	7

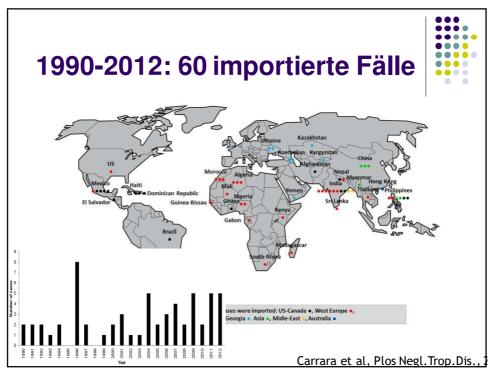
- Bernard K & Fishbein DB. Vaccine. 1991; 9:833-6.
 Hatz CF et al. Vaccine. 1995; 13:811-5.
 Pandey P et al. J Travel Med. 2002; 9:127-31.
 Piyaphanee W et al. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82:1168-71.
 Gautret P & Parola P. Vaccine. 2012; 30:126-33.
 Piyaphanee W et al. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6:e1852.
 Kashino W et al. J Travel Med. 2014; 21:240-7.





Area of bite	Transmission risk
Head/Neck	30-60%
Arm	15-40%
Hand	15-40%
Finger	15-40%
Genitalia	15-40%
Trunk	0-10%
Leg	0-10%
Foot	0-10%

WHO SAGE, Yellow Book Oct.2017



Tollwut in der Reisemedizin



- Altersbereich: 3-69, 75% Männer,
- Kein "Reisemuster", keine spezifischen Risikosituationen verifizierbar
- Personen mit Migrationshintergrund (VFR's) überproportional (43%)
- Überträger: fast ausschliesslich (85%) Hundebisse (1xFuchs, 3xFledermaus, 1xAffe, 5xunbekannt)
- Infektionsherkunft: Asien ca 50% (Indien, Philippinen), Afrika 33% (N-Afrika), amerik.Kontinent (USA, Mexiko)
- Zielländer: USA>Frankreich>UK>Deutschland>Russland
- Kein Überlebender
- Kein Vorgeimpfter, nur in 8% PEP, immer ohne Immunglobulin (!!)

Carrara et al, Plos Negl. Trop. Dis.,

51

Tollwut - Das Dilemma in der Reisemedizin



- relativ großes potentielles Risiko
 - Risiko für tollwutsuspekten Kontakt 0,1 1% pro Monat Aufenthalt
 - Tierkontakte sind meist nicht kalkulierbar
 - Tollwut ist immer tödlich

relativ kleines absolutes Risiko

- touristisch erworbene Rabiesfälle sind sehr selten
- die Möglichkeit der postexpositionellen Prophylaxe ist ein Sicherheitsbackup

Aufenthaltsdauer Reiseziel: Endemizität PEP mögl.? Reisezweck: Zoologe vs. Tourist

Alter: Kinder vs Erwachsene Verhalten: Radfahrer vs. Jeepsafari

Präexpositionelle Rabiesimpfung (alle modernen Vakzinen)



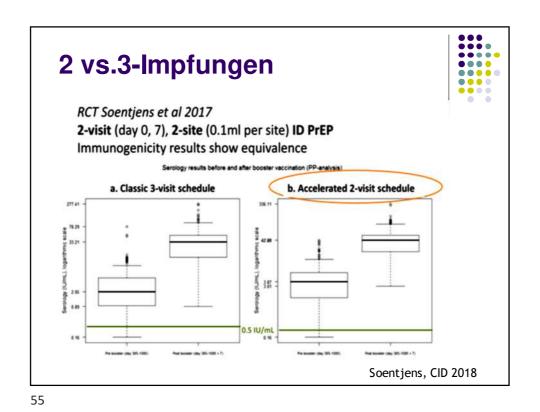
- Standard:
 - 3 Impfungen i.m. im Abstand 0-7-28 Tage (21 Tage)
 - 3 Impfungen im Abstand 0-3-7 Tage (als Alternative bei Zeitknappheit)
- Beschleunigte Impfschemata (sind NICHT EMA/FDA zugelassen):
 - 3 Impfungen im Abstand 0-7-14 Tage
 - 2 Impfungen im Abstand 0-7 Tage (WHO-Empfehlung)
- Keine routinemässige Boosterung im Reiseverkehr (ausgenommen hochgefährdete Personengruppen unter Extrembedingungen wie Veterinäre, Wildpfleger etc), ausser bei Schema 0-7 ein booster nach 1 Jahr
- Anlassbezogene Auffrischung mit zwei Impfungen (Schema 0-3) bei suspektem Tierkontakt (siehe Grading der Exposition)
- Intradermale Applikation ("off label") immunologisch ebenbürtig

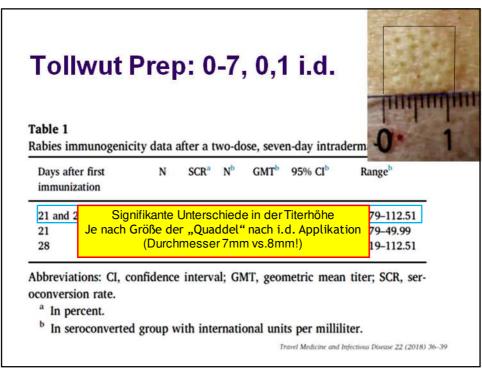
53

Beschleunigte Impfschemata



- 0-3-7:
 - Beginn des klassischen postexpositionellen **Essener Impfschema als PrEP**
- \bullet 0-0-7:
 - Beginn des klassischen postexpositionellen Schema nach Vodopija (**Zagreb-Schema**)
- 0-7: reduzierte Variante des Essener Schemas als PrEP
- Datenlage?







PrEP	Empfehlur	ngen füi	r Reisende	
Publication after 4/2018	PrEP regimen days (no immune defic.)	Booster for travelers	Source/ organization	•
6/2018	0, 7, 21 to 28	None	Immunization-handbook.gov.au	
5/2018	0, 7	None	https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/ maryconsensus2018.pdf	sum
11/2018	0, 7	None	https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon/r/rabies-vaccine	
5/2018	0, 7, 21 or 28	None	BEH Hors-série	
9/2018	0, 7, 21 or 28 or 0, 3, 7 or 0, 7	≥1 recomm'd	CRM document; 3 doses + at least 1 booster favoured option for highest safety	
7/2018 N/A 2019	0, 7, 21 or 28 0, 7	N/A None	RKI/STIKO	
Various, to WHO	0, 7	None	Egypt§, India§, Indonesia§, Kenya, Madagascar, Mozambio Nepal, Pakistan, the Philippines, South Africa, Sri Lanka,	jue§,
8/2018	0, 7 to 28 (better d28) plus 1 dose	1 year later	Swiss Medical Forum	
5/2018	0, 7	None	https://lci.rivm.nl/ric htlijne n/rabies#postexpos profylaxe	sitie
6/2018	0, 7, (21 or) 28 or 0, 3, 7 plus 1 dose:	None 1 year later	NaTHNaC and PHE	
	Publication after 4/2018 6/2018 11/2018 11/2018 9/2018 7/2018 N/A 2019 Various, to WHO 8/2018 5/2018	Publication after 4/2018 (no immune defic.) 6/2018 0, 7, 21 to 28 5/2018 0, 7 11/2018 0, 7 5/2018 0, 7, 21 or 28 9/2018 0, 7, 21 or 28 9/2018 0, 7, 21 or 28 0, 7 Various, to WHO 8/2018 0, 7 to 28 (better d28) plus 1 dose 5/2018 0, 7 6/2018 0, 7, (21 or) 28 or	Publication after 4/2018 PrEP regimen days (no immune defic.) Booster for travelers 6/2018 0, 7, 21 to 28 None 5/2018 0, 7 None 11/2018 0, 7 None 5/2018 0, 7, 21 or 28 None 9/2018 0, 7, 21 or 28 or 0, 3, 7 or 0, 7 21 recomm'd none 7/2018 0, 7, 21 or 28 nor 0, 21 or 28 n	after 4/2018 (no immune defic.) travelers 6/2018 0, 7, 21 to 28 None Immunization-handbook.gov.au 5/2018 0, 7 None https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/maryconsensus2018.pdf 11/2018 0, 7 None https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon bies-vaccine 5/2018 0, 7, 21 or 28 None BEH Hors-série 9/2018 0, 7, 21 or 28 or 0, 3, 7 or 0, 7 VAR CRM document; 3 doses + at least 1 booster favoured option for highest safety 7/2018 0, 7, 21 or 28 or 0, 7, 21 or 28 None N/A RKI/STIKO Various, to WHO None Bengladesh. Bhutan. Camboda. Cameroor§. Côle d'hoire. Egypt§. Indaß, Indonesia§. Kenya, Madagacor, Mozambio Nogal, Pakistan, the Philippines, South Africa, Sri Larka, Tanzania§. Trailand§. Videnan§ (§ Formal approval perdin Sarazania). Trailand§. Videnan§ (§ Formal a

Bedeutung des "Priming"



Rabies vaccines "establish immunological memory that presumably **persists for the life** of the individual even after titres of neutralizing antibodies decline.

Clinical data confirm that vaccinated people recommendation to booster immunization, even if the priming is pre- or post-exposure projective of priming is or booster absence of antibodies a confirm that vaccinated people recommendation description of the priming is pre- or post-exposure primary objective of priming is pre- or post-exposure primary objective of priming is pre- or post-exposure primary objective of priming is primary objective of priming is pre- or post-exposure primary objective of primary objective objective of primary objective ob

WHO. Expert Consultation on Rabies, 2^{nd} Report, WHO TRS 982 (p 42), Geneva 2013.

59

Österr.Empfehlung 2019



- Die prinzipielle Empfehlung der zugelassenen präexpositionellen Tollwutimpfschemata an den Tagen 0-7-21 oder 0-3-7 bleiben weiterhin aufrecht
- Für die präexpositionelle Tollwutprophylaxe bei Reisenden werden können alternativ gemäß der WHO Empfehlung zwei Impfungen an den Tagen 0 – 7 oder 0 – 28 (Beobachtungen zeigen, dass ein größeres Intervall zu höheren Titern führt) empfohlen werden und eine Auffrischung nach einem Jahr bzw. vor möglicher Exposition (Begründung: immunologische Überlegungen, um langlebige Plasma- und Memory-Zellen zu erhalten)
- Als primäre Applikationsroute wird die intramuskuläre Verabreichung empfohlen. Eine intradermale Verabreichung ist alternativ möglich und gleichwertig (und hat den Vorteil, Impfstoff zu sparen, was bei Versorgungsengpässen günstig erscheint).
- Eine Auffrischung nach spätestens zehn Jahren, um die lebenslange Boosterbarkeit aufrechtzuerhalten, erscheint immunologisch – in Anlehnung an Erfahrungen mit anderen Proteinimpfstoffen – plausibel, ist jedoch nicht evidenzbasiert.



Postexpositionelle Rabiesprophylaxe

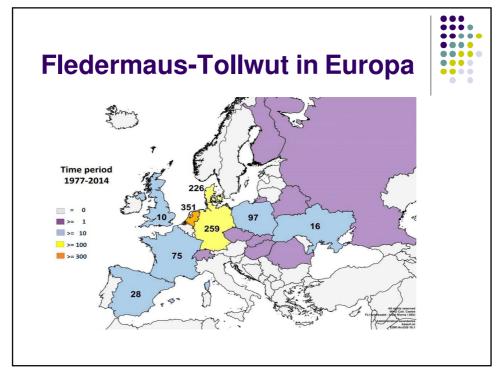
61

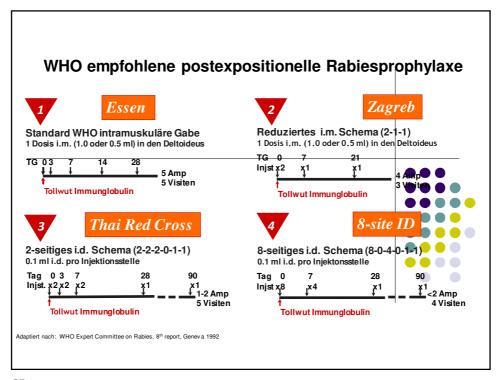
Kategorie	Art des Kontakts mit tollwutverdächtigem Säugetier	Empfehlungen zur PEP
Kategorie I Kategorie II	Berühren oder Füttern von Tieren Belecken von intakter Haut Berühren von Impfködern bei intakter Haut Kontakt mit Fledermäusen ohne Biss/Kratzer/Abrasion Knabbern an unbedeckter Haut Belecken verletzter Haut, kleinere Kratzer oder Verletzungen, die nicht bluten	Keine (bei verlässlicher Anamnese) Prophylaxe mit aktiver Tollwutimpfung alleine – die Behandlung kann beendet werden, wenn das Tier über einen Zeitraum von 10
	Kontakt mit der Impfflüssigkeit eines Impfköders bei nichtintakter Haut	Tagen gesund bleibt bzw. negativauf Rabies getestet wurde
Kategorie III	Transdermale Bissverletzung oder Kratzer Schleimhautkontakt mit Speichel (z.B. ablecken) (Verdacht) auf direkten Kontakt mit sichtbarer Verletzung (Kratzer, Bissspuren) durch Fledermäuse	Prophylaxe mit aktiver Tollwutimpfung und Rabies-Immunglobulin – die Behandlung kann beendet werden, wenn das Tier über einen Zeitraum von 10 Tagen gesund bleibt bzw. negativ auf Rabies getestet wurde
	Ingestion von Impfködern oder Schleimhautkontakt mit der Impfflüssigkeit	

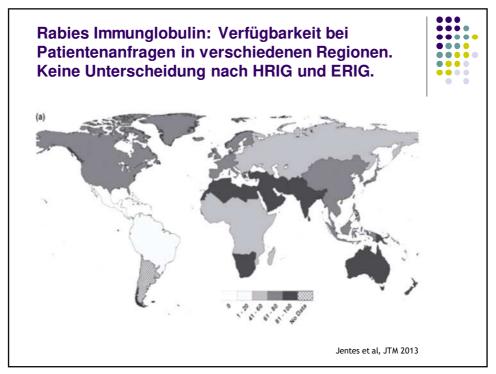
Postexpositionelle Rabiesprophylaxe

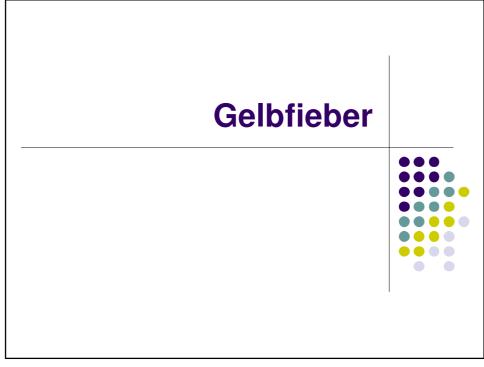
- Wundversorgung
 - Sorgfältige Wundreinigung mit Detergentien, Wundrand-Ausschneidung wenn nötig
 - dT Impfstatus!!
 - Prophylaktisch antibiotische Abschirmung
 - Augmentin® (Amoxicillin + Clavulansäure)
 - Clindamycin for Penicillinallergiker
- Keine präexpositionelle Impfung vorhadnen
 - Gewebekulturvakzine, keine Semple Vakzine, eher längere "Anreise" in Kauf nehmen
 - 1.0 mL IM 0-3-7-14-28 oder 0-0-7-14-28
 - Rabies Immune Globulin (RIG) 20ml rund um die Wunde spritzen
- Komplette Grundimmunisierung (min.3Tl) vorhanden
 - Gewebekulturvakzine
 - 1.0 mL IM 0-3
 - Ist kein Impfstoff rasch verfügbar, dann sollte die GI genügen.
 - Nicht mit Semple Vakzine eingreifen.

63





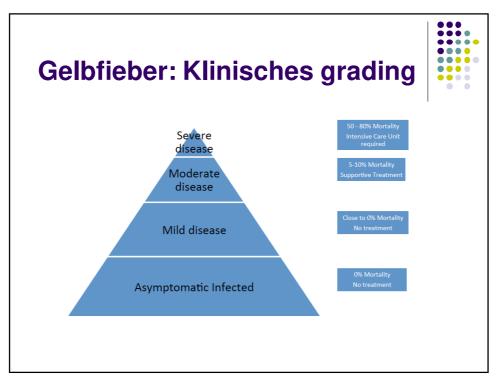


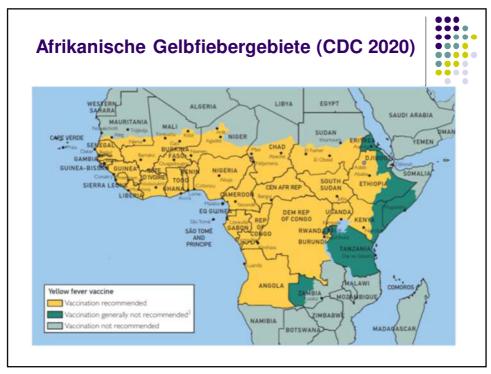


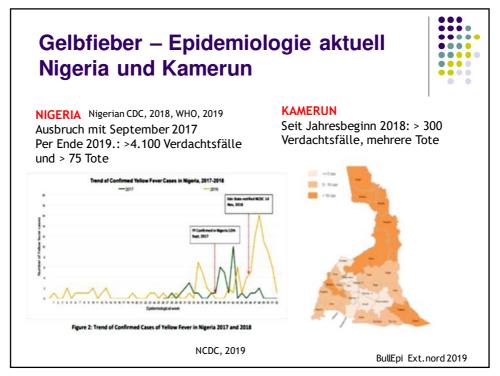
Gelbfieber: Virus, Übertragung

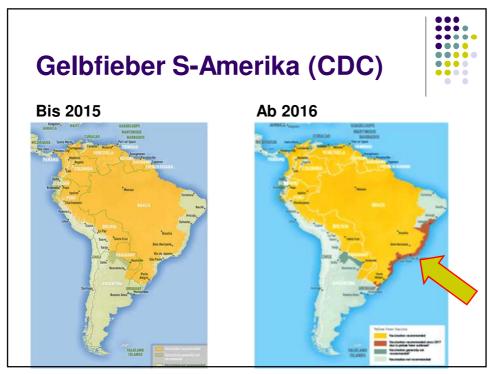


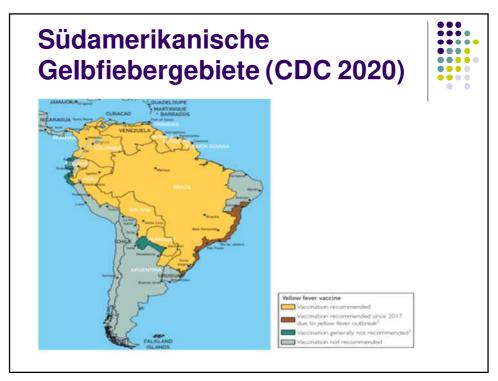
- Flavivirus (wie Dengue, FSME, WNV, JEV u.v.a)
- STECHMÜCKEN DER GATTUNG AEDES
- VIRUSZIRKULATION in AFFENPOPULATIONEN, NAGERN und BEUTELTIEREN (Südamerika) = sylvatischer Zyklus und in seltenen Fällen MENSCHEN (urbaner Zyklus)

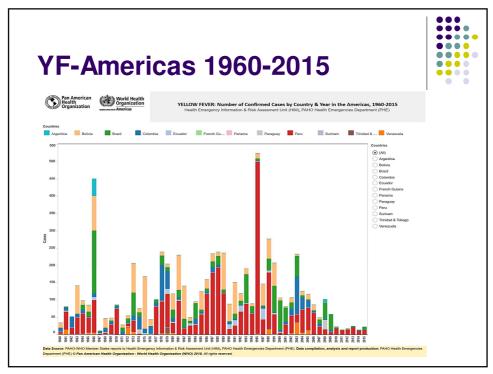


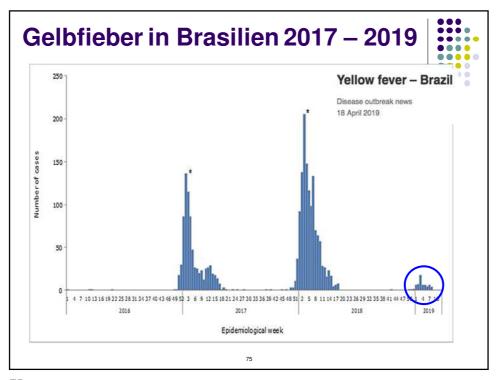


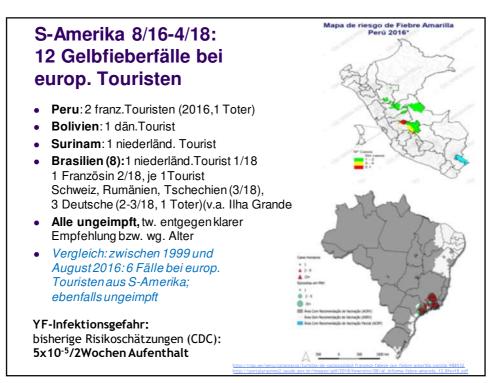


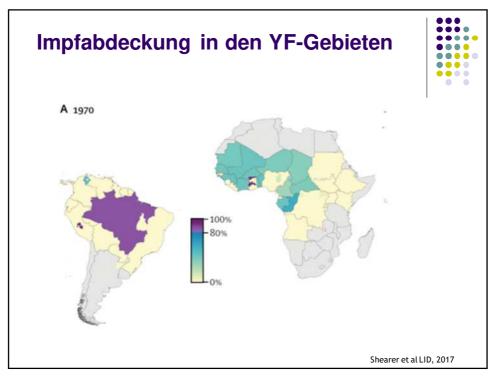




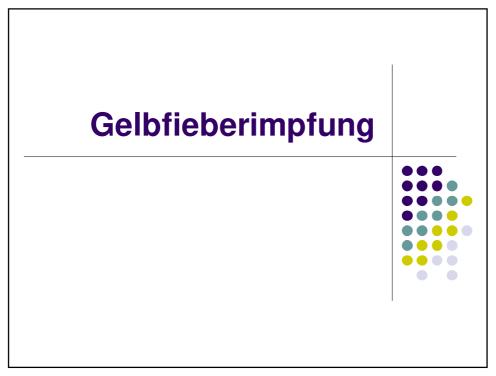


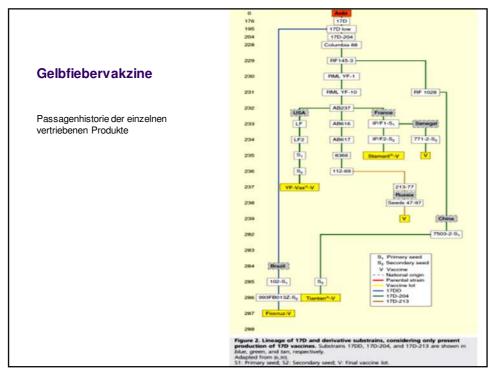














Gelbfieberimpfung

- Lebendvirusvakzine (auf Hühnerembryonen gezüchtet)
 - einmalige Impfung s.c.
 - Internationale Gültigkeit nach 10 Tagen
 - Ab vollendetem 9. Lebensmonat zugelassen
- Gelbfieberimpfung (obwohl der Impfstoff nun in Ö registriert) nur an offiziellen, von der WHO genehmigten Impfstellen.



www.cdc.gov

 lebenslange Gültigkeit der Gelbfieberimpfung im internationalen Reiseverkehr (laut WHO ab 11.7.2016!)

Booster dose of yellow fever vaccine is not needed to maintain immunity as a single dose of yellow fever vaccine appears to confer life-long protective immunity against yellow fever disease.

• Cave: wird (noch) nicht an allen Grenzposten umgesetzt!

81

Nebenwirkungen



Nebenwirkungen nach YF-Impfung



MILD ("Impfreaktion"; non-serious): 5-8%; 1-5 Tage nach der Impfung. "grippeähnliche" Symptome, kurzdauernd, voll reversibel.

Schwerwiegend (SAE)

Anaphylaktische Reaktion bei Unverträglichkeit von Impfstoffbestandteilen (v.a. Hühnereiweiß)

> Sofortreaktion

Extrem selten, Inzidenz zw. 1:10⁻⁵-1:10⁻⁶ Praktisch nie tödlich YEL-AND Impfassoziierte neurologische Erkrankung

> 3-28 Tage

Kinder < 1a: Meningitis, Encephalitis, (sehr selten, altersabhängig) Erwachsene: GBS, ADEM (sehr selten, autoimmunologisch) YEL-AVD Impfassoziierte Viszerotrope Erkrankung

> 1-8 Tage

"Impfkrankheit" mit "natürlichem" KH-Bild. 60% letal. Gesamt 100 Fälle. 0,013-7,9x10⁻⁵ Stark altersabhängig (ab 60 1

83

Gelbfieber-Impfung



CONTRAINDICATIONS

PRECAUTIONS

- Allergy to vaccine component
- Age <6 months
- Symptomatic HIV infection or CD4
 T-lymphocytes < 200/mm³ (or < 15% of total in children aged < 6 years)¹
- Thymus disorder associated with abnormal immune-cell function
- Primary immunodeficiencies
- Malignant neoplasmsTransplantation
- Immunosuppressive and immunomodulatory therapies

- Age 6-8 months
- Age ≥60 years
- Asymptomatic HIV infection and CD4 T-lymphocytes 200-499/mm³ (or 15%-24% of total in children aged <6 years)¹
- Pregnancy
- Breastfeeding

CDC, Yellow Book, 2015

SAGE Empfehlung



- Auf Grund der derzeit zur Verfügung stehenden Daten ist bei der Impfung von Personen über 60 Jahren Vorsicht angebracht, soferne es sich um Erstimpfungen handelt.
- In jedem Fall soll für diese Personengruppe eine Nutzen-Risiko Abwägung durchgeführt werden, die folgende Kriterien beurteilt:
- Zu erwartendes persönliches YF-Risiko (bereiste Region, Jahreszeit, Expositionsdauer, Reiseaktivitäten, lokale YF-Transmissionsdaten)

Soll abgewogen werden gegen

 Das Risiko eines AEFI, insbesonders unter Bedachtnahme auf persönliche zusätzliche Risikosituationen wie Grundkrankheiten oder Medikationen

 $http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf$

85

Impfempfehlung



- Präzise Situationsevaluierung beim einzelnen Reisenden unbedingt nötig – Reisemediziner!
- Gelbfieberimpfung ist nur bei Reisen in ausgewiesene Endemiegebiete indiziert
- Bei "low risk regions" flankierende IPM zur Risikominimierung einkalkulieren
- Eine reine Formalerfordernis rechtfertigt die Impfung bei Personen ab 60 nicht
- "Vorausschauende" Beurteilung der Impfindikation andenkbar: Vorziehen der Impfung im jüngeren Lebensalter bei klarem Wunsch nach Reisen in Endemiezonen
- Starke Vereinfachung mit Einführung der lebenslangen Gültigkeit ab 7/2016

Gelbfieberimpfung: Langzeitimmunität



87

YF-Langzeitstudien



Location	Assay and Cutoffs Used to	Years Postvaccination	Detectable Antibody Levels		Reference	
	Detect Antibodies		No.	%		
NONENDEMIC						
Germany	PRNT ₉₀ ≥10	≥10	5/5	100	Reinhardt et al, 1998 ³⁵⁸	
United States	Mouse protection	10-15	24/24 ^b	100	Rosenzweig et al, 1963 ⁶⁶⁰	
Brazil ^c	Mouse protection	17	105/108	97	Groot et al, 1962 ⁶⁴⁹	
Germany	PRNT ₉₀ >10	11-38	38/51	75	Niedrig et al. 1999 ⁶⁵¹	
France	PRNT ₈₀ ≥10	10-60	80/84	95 ^d	Coulange Bodilis et al, 2011 ⁷²¹	
United States	PRNT ₉₀ ≥10	10-69	68/81	84°	CDC, 2014 ⁷²³	
United	PRNT ₉₀ ≥2	30-35	91/116	78	Poland et al,	

Staples, Monath, Gershman, Barrett in: Plotkin Vaccines, 2018

AK-Persistenz nach YF-Impfung



Table 2. Yellow fever neutralization titers among US travellers with one reported dose of vaccine by years post-vaccination

Years post-vaccination	Seropositive ^a /tested	(%)	Geometric mean titer of reactive sera
0-4	128/136	94	298
5-9	18/19	95	84
10-19	34/42	81	62
20-29	13/16	81	58
≥30 ^b	7/8	88	24

^{*}Titers ≥1:10 are considered positive using plaque reduction neutralization test with 90% cutoff.

Lindsey NP et al, JTM, 2018

89

AK-Persistenz nach YF-Impfung



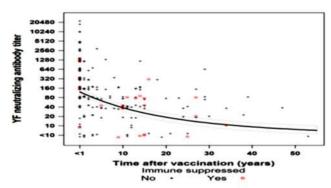
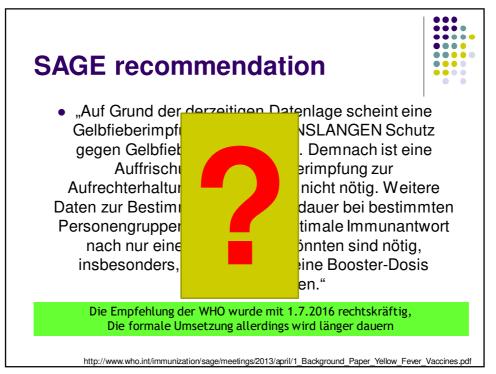


Figure 1, Yellow fever neutralizing antibody titers" among US travellers with one reported dose of yellow fever vaccine by years post-vaccination. The black line shows the expected titers computed from the two-part hurdle model with the 95% confidence bands shaded in grey. Data are jittered about the y-axis for visibility. *Titers determined by plaque reduction neutralization with a 90% cutoff.

Lindsey NP et al, JTM, 2018

^bMaximum years post-vaccination was 53 years.





Österr. Empfehlung 2019-I



- Personen, die bereits eine Gelbfieberimpfung erhalten haben, sollten nach Ablauf von zehn Jahren erneut eine Impfung erhalten, sofern sie eine Reise in ein rezent aktives Endemiegebiet planen. Die Definition dieser Gebiete sind den jeweils aktuellen Karten (z.B. der WHO) zu entnehmen. Dies gilt in besonderem Maß für:
 - Personen, die zeitgleich mit der Gelbfieberimpfung eine Lebendimpfung erhalten haben, ferner Kinder die vor dem zweiten Geburtstag erstmalig geimpft wurden, Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft wurden,
 - HIV-Infizierte, sowie
 - Personen nach Stammzelltransplantation , soferne seit der Transplantation mehr als 2 Jahre verstrichen sind und der Patient immunologisch unauffällig ist

93

Österr. Empfehlung 2019-II



- Personen, die bisher noch keine Impfung erhalten haben, werden im Einklang mit den WHO-Empfehlungen zunächst einmal gegen Gelbfieber geimpft. Da die Datenlage für eine nur einmalige Impfung nach dem WHO-Schema derzeit relativ gering ist, sollte bei dieser Gruppe das weitere Vorgehen erst zehn Jahre nach der Erstimpfung entschieden werden, da vermutlich zu diesem Zeitpunkt bereits mehr Langzeitdaten vorliegen werden.
- Darüber hinaus kann als Entscheidungshilfe, ob eine Boosterung erfolgen soll, ein Neutralisationstest (NT) angeboten werden; dies vor allem bei Personen mit fraglichem Impferfolg infolge möglicher (geringgradiger) Immunsuppression oder entsprechender Umstände (siehe oben).
- Bei unklaren Einreisevorschriften (kann an der jeweiligen Botschaft erfragt werden) kann eine erneute Impfung nach zehn Jahren empfehlenswert sein.
- Eine erneute Impfung nach 10 Jahren ist bei jenen Personen, die diese Impfung nur aus formalen Gründen (Einreisebestimmungen in Länder ohne Gelbfieberrisiko, Kreuzfahrten etc) nicht vorgesehen.

Japan Encephalitis



95

Transmissionszyklus von JEV

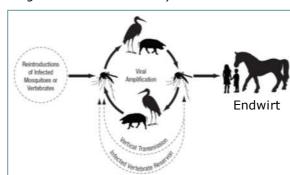


Vektor: Stechmücke der Gattung Culex: *C. tritaeniorrhynchus*

Reservoir: Wasservögel Schweine (amplifying)

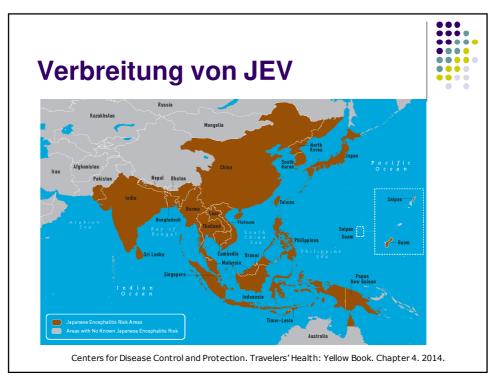
Endwirt: Mensch, Pferd

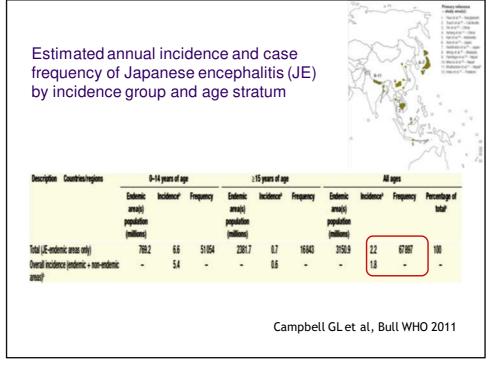
Culex sticht einen infizierten Vogel; infizierte Culex sticht Schwein; naives Schwein Entwickelt Virämie und viele Mücken nehmen JEV auf. Mücke infiziert Mensch oder Pferd – tragen nicht zum Infektions-Zyklus bei,

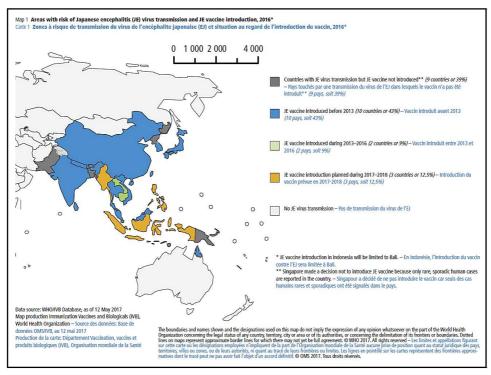


da geringe Virämie; aber erkranken asymtomatisch oder symptomatisch

Schweine sind Reservoir in temperierten Zonen; Wildvögel tragen Virus in nicht-endemische Gebiete weiter.





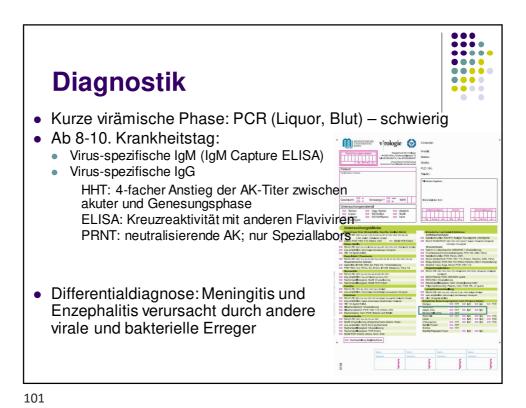


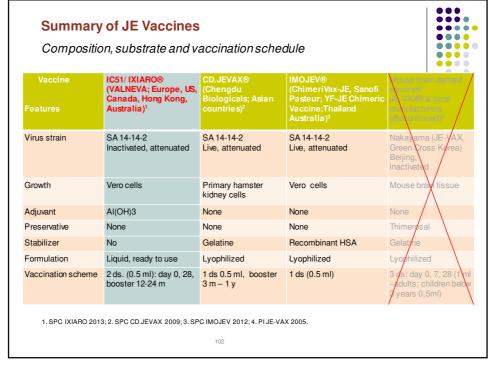
Symptomatischer Verlauf - Vollbild



- Erhöhte Temperatur bis hohes Fieber von 39-40°C innerhalb weniger Tage
- Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Husten, Photophobie, eingeschränkte Bewußtseinslage
- Ab dem 2.Tag meningeale Symptomatik: Menigoencephalitis, aseptische Meningitis oder Polio-ähnliche Paresen
- In 30 % bleibende Schäden
- Hohe Letalität: 30-50% (bes. bei älteren Personen)

Oya et al, 2007 J Travel Med; Mackenzie et al, 2004 Nature Medicine

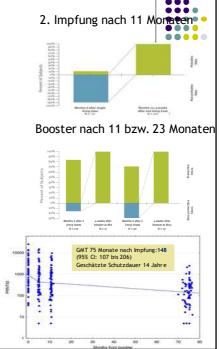




Impfschema

- Grundimmunisierung (GI)
 0-28 Tage
 - Oder: 0-7 (Kurzschema)
- Maximalabstand 12 Monate (1. zu 2.lmpfung)
- Booster nach 12-24 Monaten

 Weitere Booster: alle 10 Jahre (Paulke-Korinek, Vaccine, 2015)



103

Ixiaro-Verträglichkeit



Number and reporting rate per 100,000 doses distributed of adverse events reported to VAERS following receipt of inactivated Vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine (JE-VC), United States, May 2012–April 2016.^a

	Serious		Non-serious		Total	
	No.	(Rate)	No.	(Rate)	No.	(Rate)
Hypersensitivity	2	(0.2)	22	(2.7)	24	(3.0)
Anaphylaxis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Immediate, non-anaphylaxis	1	(0.1)	6	(0.7)	7	(0.9)
Delayed	0	(0.0)	15	(1.9)	15	(1.9)
Neurologic	1	(0.1)	9	(1.1)	10	(1.2)
Central neurologic events	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.2)
Peripheral neurologic events	0	(0.0)	8	(1.0)	8	(1.0)
All adverse events	9	(1.1)	110	(13.7)	119	(14.8)

^a VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.

Walker et al, VAERS, Vaccine 2018

Japan Encephalitis: Dilemma



- Krankheit weit in Asien verbreitet (potentielles Risiko
- 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 outdoors
 - Saisonale und regionale epidem. Schwankungen
- Risikofaktoren sind nicht eindeutig identifizierbar
- Potentiell schwerer klinischer Verlauf
- Jetzige Impfstoffe aber ausgezeichnet verträglich und wirksam

105

Prädisponierende Faktoren für JE (CDC 2019)



- · Highest incidence of disease has been reported among longer-term travelers.
- Although no specific duration of travel puts a traveler at risk for JE, longer-term travel increases the likelihood that a traveler might be exposed to an infected mosquito.
 Longer-term travel includes cumulative periods in JE-endemic areas: this includes frequent travelers and persons living
- in urban areas who are likely to visit higher-risk rural areas.

- . JE virus transmission occurs seasonally in some areas and year-round in others
- Information on expected JE virus transmission by country is available from the Yellow Book on the CDC website (https://www.c.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis). These data should be interpreted cautiously because JE virus transmission varies within countries and from year to year.

- The highest risk occurs from mosquito exposure in rural or agricultural areas.
 Mosquitoes that transmit JE virus typically breed in flooded rice fields, marshes, and other stagnant collections of water. Some cases have been reported among travelers to coastal areas or resorts located in or adjacent to rural or rice growing areas.
- JE can occur in large, focal outbreaks indicating extensive active JE virus transmission in those areas.

Activities

- . The mosquitoes that transmit JE virus feed most often in the outdoors, particularly from sunset through dawn; therefore, examples of activities that increase risk include the following:

 Outdoor recreational activities such as camping, hiking, trekking, biking, rafting, fishing, bunting, or farming.
- Spending substantial time outdoors, especially during the evening or night.

Accommodations

Accommodations without air conditioning, screens, or bed nets increase risk for mosquito exposure.

BAG-Schweiz 2018

Indikation

Ein inakt Die Impfung wird bei Reisen von ilte Fälle bei Touristen kommen render Impfstoff geger mindestens 1 Monat mit nächtlichen ille bei Reisenden beschrieben, Stamm SA14-14-2, Ixia zugelassen. Der Impfsi Aktivitäten im Freien in ländlichen sind weltweit 1 bis 2 diagnostizugelassen. Der Imptsl
lassen und gibt einen z Endemiegebieten (auf Bauernhof in n sind bei Langzeitreisenden von Pakistan über Japa Gebieten mit Wasserlandwirtschaft indlichen Gebieten (mehr als mende Krankheit, die f und Schweinehaltung) und vor al- aufgetreten, 30% (15/50) wie selten ist: Jährlich bei Reisenden und Lan lem während der Transmissionszeit jebieten unterwegs gewesen. fung wird deshalb bei i empfohlen. Für die Beurteilung des inzelt wurden Übertragungen nat in ländliche Endemi individuellen Risikos von Reisenden im perurbanen Umfeld und erhalb der Regenzeit beobachsionszeit oder mit näch bei Aufenthalten nahe stein Konsilium mit einem Tropenzuchten empfohlen. Fü oder Reisemediziner zweckmässig.

lung wird ein Konsilium mit einem Tropen- oder Reisemediziner empfohlen.

Risiko für Reisende

Das Infektionsrisiko für Reisende in den Endemiegebieten ist sehr gering [2]. Nächtliche Aktivitäten im Freien (Camping, Fischen, Jagen) sowie Schlafen in offenen Räumen in der Nähe von Reisfeldern und veinezuchten (z.B. Bali) haben irösseres Expositionsrisiko. Ver-Von 1973 bis 2010 wurden

107

DTG-Empfehlung

Impfung empfehlen:

- 1. Längerfristigem Aufenthalt im Endemiegebiet (Sūd-, Sūdost- und Ostasien) z.B. Familienbesuche, Langzeitreisende, auch kumulativ bei wiederholten Kurzzeitreisen Länderspezifische Informationen des
- 2. Reisen mit erhöhter Exposition z. B. Übernachtung in ländlichen Regionen der Endemiegebiete, speziell während der Hauptübertragungszeit (=Regenzeit und danach) - unabhängig von der Gesamtreisedauer
- 3. Wunsch des Reisenden nach umfassendem Schutz

Impfung erwägen:

für alle Reisenden in Endemiegebiete während der Hauptübertragungszeiten, insbesondere bei Risikofaktoren für Manifestation: Alter ≥ 50 Jahre / Kinder, iatrogene oder spontane Störung der Blut-Liquor-Schranke (z.B. Ventrikulo-peritonealer Shunt, Cochlea Implantate), Immundefizienz, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, Homozygotie für CCR5∆32, vermehrter Aufenthalt im Freien



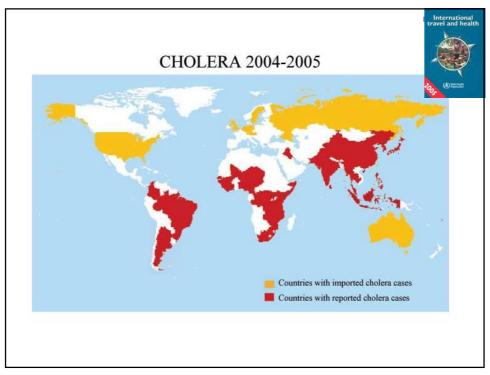
Konklusion

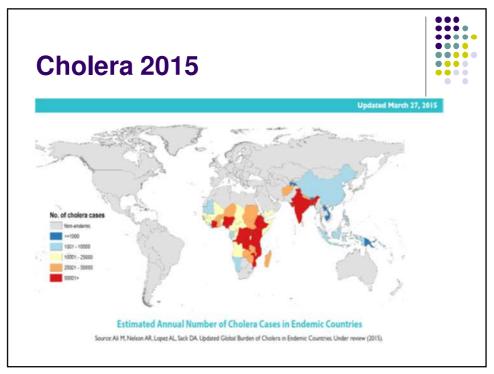


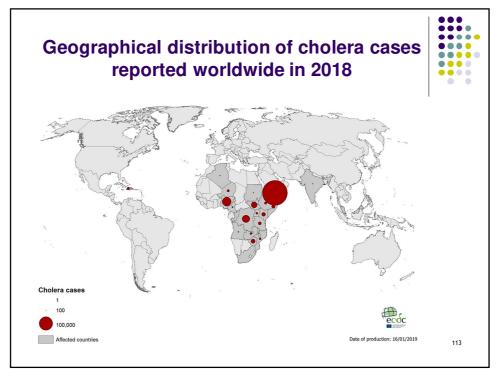
- Das individuelle JE-Risiko im Reiseverkehr ist nicht genau bestimmbar
 - Aber jedenfalls sind Fälle extrem selten
 - Sondersituationen k\u00f6nnen risikoerh\u00f6hend wirken
 - Die Impfempfehlungen generell nicht evidenzbasiert
 - Die Impfung ist just in der älteren Population (schwere Verläufe!) möglicherweise schlechter wirksam
 - Die Impfung ist teuer und "konkurrenziert" die Tollwutimpfung (ähnliche Verbreitung)
 - Das geringe KH-Risiko ist gegen das (ebenfalls geringe)
 Nebenwirkungsrisiko aufzurechnen

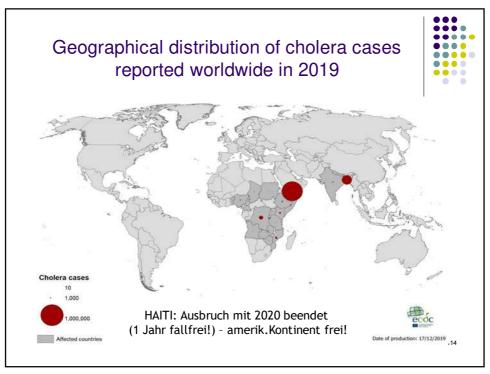
109

Cholera







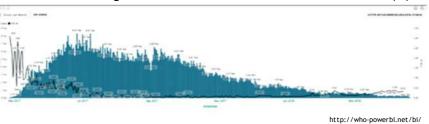


Beispiel: Cholera im Yemen



Klassisches Szenario für Ausbruch:

- "armes" Land ⇒schlechte Infrastruktur ⇒
 Krieg ⇒weitere Zerstörung von Trinkwasser
 Versorgung und Abwasserklärung⇒ verschärfte
 Mangelversorgung ⇒ Zusammenbruch med.
 Versorgung ⇒die schwächsten (Kinder) hauptbetroffen
- Ausbruchsbeginn Okt.2016; bis dato > 1,1 Mio Fälle (!!)



115

Cholera-Impfstoffe



Disease	Name (Manufacturer)	Ellicacy	Course – Adult	boosters	Schedule	Lactation	Comments
Cholera, oral	Killed whole-cell- recombinant B subunit vaccine; Dukoral (SBL)	85–90%	>6 years of age: 2 doses orally 7–42 days apart	Every 2 years for persons over 6 years of age	None	Category C. Insufficient data about pregnancy or excretion in breast milk	Some cross-protection against heat- labile toxin of enterotoxigenic E. coli (ETEC) (see text). Licensed for travelers' diarrhea protection in some countries; WHO prequalified
	Killed whole cell (incl. O139) Shanchol (Shanta Biotechnics Ltd. India); mORC-Vax (Vabiotech, Hanoi, Vietnam	66%	>1year; 2 doses, 2 week apart	Every 2 years	None	No data available	Available only in India and Indonesia, contains O139 WHO prequalified (only Shanchol)
	Killed whole cell (without O139)-recombinant B subunit; Oravacs (Shanghai United Cell Biotech, China)	66%	>2years; 3 doses: 0-7-28	Every year	None	No data available;	Available in China Not WHO prequalified
	Live CVD 103 HgR; Vaxchora (PaxVax; US) (ctxA depleted Inaba strain)	Min. 80%	1 dose	Not kno wn	none	No data available; not absorbed from gut	Licensed in US. No data on immunocompromised persons

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 Choleratoxin B subunit: 1mg (strukturanalog zu LT-ETEC Toxin)

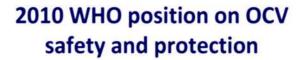
117

Efficacy und effectiveness kOCV

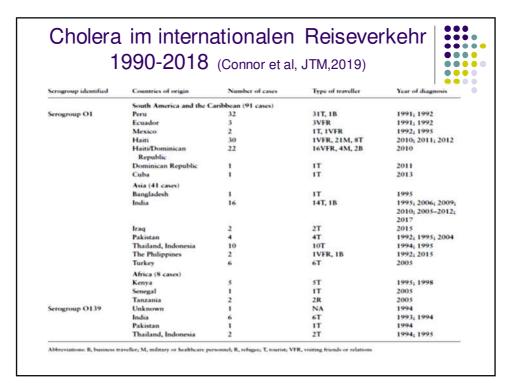


Author, Year	Location	Duration		VE [95% CI]
Effectivness				
Lucas et al, 2005	Mozambique	5	-	0.84[0.46, 0.95]
Luquero et al, 2014	Guinea	5		0.87[0.57, 0.96]
Khatib et al, 2012	Tanzania	15	-	0.79[0.46, 0.92]
Ivers et al, 2015	Haiti	22	-	0.62[0.05, 0.85]
Wierzba et al, 2015	India	34		0.69[0.14, 0.89]
Average Effectivness			•	0.76 [0.62 , 0.85]
Efficacy				
Sanchez et al, 1994	Peru	4	-	0.86[0.36, 0.97]
Taylor et al, 2000	Peru	10		-0.30 [-3.60 , 0.63
Trach et al, 1997	Vietnam	10	p	0.66[0.45, 0.79]
Cadri et al, 2015	Bangladesh	24		0.53 [0.30 , 0.68]
Clemens et al, 1990b	Bangladesh	36		0.39[0.06 , 0.61]
Clemens et al, 1990a	Bangladesh	36		0.64[0.40, 0.78]
Sur et al, 2011	India	36	-	0.66[0.50, 0.77]
Average Efficacy			•	0.58 [0.42 , 0.69]

WHO, SAGE April 2017



"The available oral cholera vaccines are safe and provide sustained protection of >50% that lasts for 2 years in endemic populations"



Cholera im internationalen Reiseverkehr 1990-2018 (Connor et al, JTM,2019)



- 150 Fälle reiseassoziiert
 - Krankheitsdauer 2-10 Tage
 - 1 Todesfall
 - Großteils ausbruchsassoziiert
 - Ca die H\u00e4lfte assoziiert mit Cholera in S-Amerika in den 90ern und dem Ausbruch in Haiti 2010ff.
 - Asien: Indien, Indonesien, Pakistan
 - Afrika: nur 8 Fälle gesamt, zuletzt 2005
 - Nur 4 Fälle gesamt weltweit seit 2014 im Reiseverkehr
- Geschätzte Zahl internationaler Ankünfte in Choleraendemiegebieten 1990-2018: ca 1 Milliarde
- Cholerainfektionsrisiko: 1pro7 Mio Reisende

121

Meningokokken

Wird von Prof.Haditsch gebracht



