

*Digitala  
Lunchföreläsningar*

## Vaccination mot tarmsmittor

Martin Angelin

2023-12-13



SVENSK FÖRENING FÖR RESEMEDICIN

# Resemedicin på lunchen

## Digital lunchutbildning hösten 2023

Föreläsning 12.10-12.35. Frågestund/diskussion 12.35-12.50

- *V 43 Onsdag 25/10 Grundvaccination av barn och vuxna – åhörarkopior på hemsidan*
- *V 47 Onsdag 22/11 Gula febern vaccination - åhörarkopior på hemsidan*
- **V 50 Onsdag 13/12 Vaccination mot tarmsmittor**

# SAVE THE

[www.nectm9.com](http://www.nectm9.com)

# DATE!



# NECTM9

Northern European  
Conference on Travel Medicine  
Denmark, Copenhagen, May 22<sup>nd</sup>-24<sup>th</sup>, 2024



# Stipendium NECTM9

- Tre stipendier
  - Täcker anmälningavgiften (Medlem, Early bird 20 Februari)
  - Ansökningsbrev med motivering
  - Konferensrapport till hemsidan
- 
- Sista ansökningsdag 31/12
  - Skicka ansökan till [info@sefr.se](mailto:info@sefr.se)

# Tillgängliga vaccin

- Rotavirus
- Enterotoxisk e. coli
- Kolera
- Tyfoidfeber



# Vaccin

- Rotavirus
  - Rotarix<sup>®</sup> (2-dos), RotaTec<sup>®</sup> (3-dos)
  - Vecka 6-24 alt 6-32
  - Tidsintervallet begränsar användningen
  - Infört i barnvaccinationsprogrammet

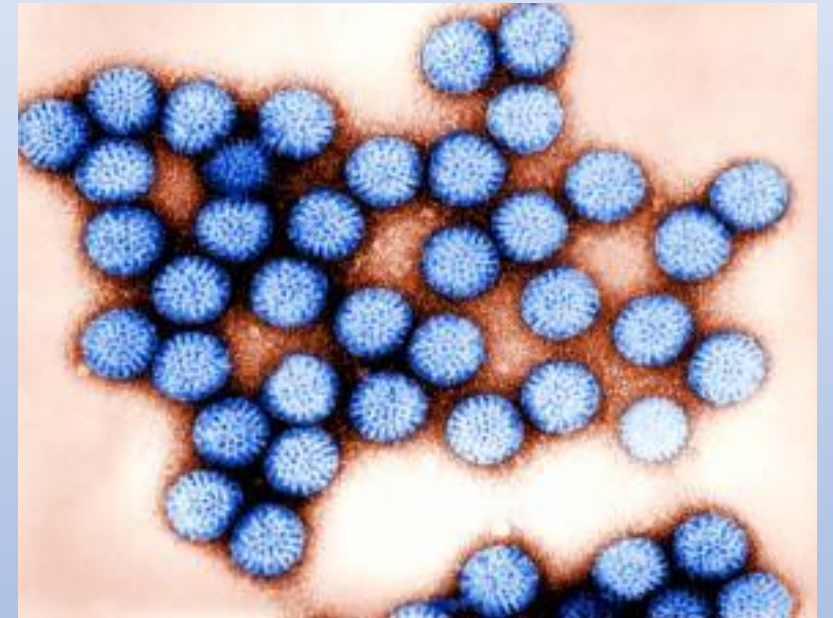
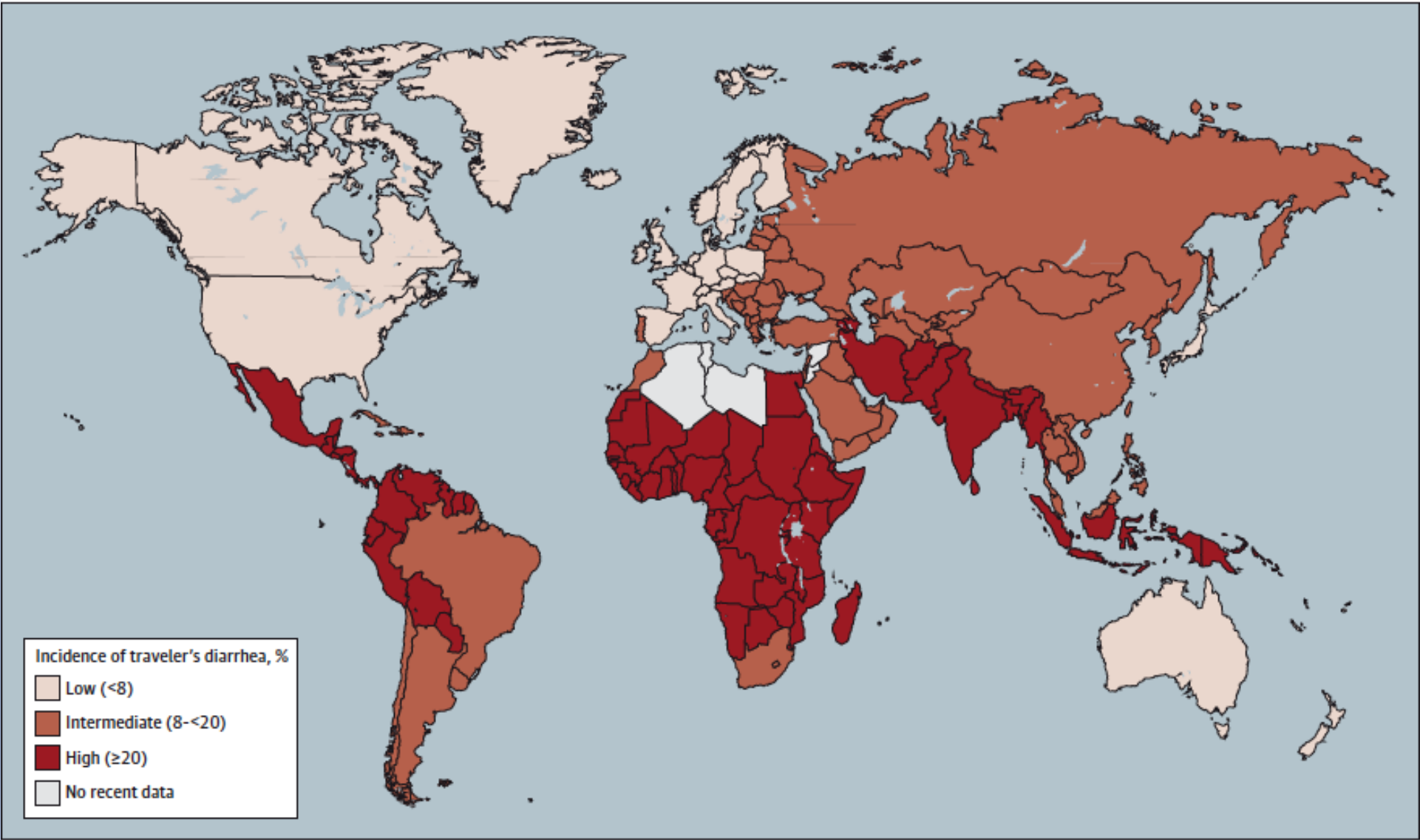


Figure. Incidence Rates of Traveler's Diarrhea in the Initial 2 Weeks of Stay in Various Regions of the World Among Visitors Residing in Industrialized Countries, 1996-2008



Adapted from Greenwood et al,<sup>15</sup> Pitzurra et al,<sup>16</sup> Belderok et al,<sup>18</sup> Soonawala et al,<sup>19</sup> and Mues et al.<sup>21</sup>

# Etiologi

- Varierar med region

Organism	Reported Pathogens, %			
	Latin America and Caribbean	Africa	South Asia	Southeast Asia
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i>	≥35	25-35	15-25	5-15
Enteraggregative <i>E coli</i>	25-35	<5	15-25	No data
<i>Campylobacter</i>	<5	<5	15-25	25-35
<i>Salmonella</i>	<5	5-15	<5	5-15
<i>Shigella</i>	5-15	5-15	5-15	<5
Norovirus	15-25	15-25	5-15	<5
Rotavirus	15-25	5-15	5-15	<5
<i>Giardia</i>	<5	<5	5-15	5-15



# Enterotoxisk e. coli

- ETEC stor heterogenicitet
- Dukoral<sup>®</sup>
  - Godkänt 2004 i EU
  - Korsreaktion koleratoxinets B subenhet – värmekänsligt ETEC toxin (LT).
  - Två doser till >2 år, halv buffertdos < 6år
  - Booster efter 3 månader
  - Andel ETEC som är LT+? – ung 50% (Hill 2006, Jiang 2010)



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY](#)

# Dukoral som ETEC vaccin

- Skyddseffekt
  - Cochrane rapport 2013 – ingen påvisbar effekt mot ETEC (-dec 2012)
  - Studie Bangladesh (Clemens et al 1998) – 67% färre fall (LT och LT+ST)
    - renat B-subenhet ej rekombinant som i Dukoral
    - n=25 000, barn <15 år, kvinnor >15 år
    - 3 månader, vid 12 månader 21%



# Dukoral som ETEC vaccin



- Studie på resenärer
  - Finska resenärer till Marocko, 60% skydd mot LT ETEC mot placebo (Peltola et al 1991)
    - renat B-subenhet ej rekombinant som i Dukoral
    - N=600, faecesprov analyserades på 47%
  - Amerikanska resenärer till Mexiko (n=500), (Scerpella et al 1995)
    - Svårutvärderad då vaccin gavs på resmålet
  - Svenska och tyska resenärer till olika resmål (Wiedermann 2000)
    - Få fall som gick att analysera, svårbedömt resultat
- Total skyddseffekt mot TD stor variation
  - Hill et al 2006, review – **max 7% skyddseffekt mot TD**

# ETEC Vaccin

- ETVAX<sup>®</sup>
  - 4 inaktiverade ETEC stammar
  - LT toxoidens B-subenhet
  - adjuvans
  - Visat bra immunsvär mot vaccinstammar, säkert
    - Resenärstudie i Benin 2017-2019 - Kantele et al 2023
  - Effektstudier pågår



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

# Kolera

- *Vibrio cholerae*
  - Serogrupp O1, O139
    - Ej korsimmunitet
    - O1: klassisk och El Tor biotyp
    - Vaccinen skyddar ej mot O139
  - Många andra serogrupper finns
    - Omgivningsbakterie i sötvattendrag (badsårsfeber)



Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

# Epidemiologi

- Endemiskt i 50 länder ffa Asien och Afrika
- Låg socioekonomisk standard
- Flyktingläger
- Naturkatastrofer

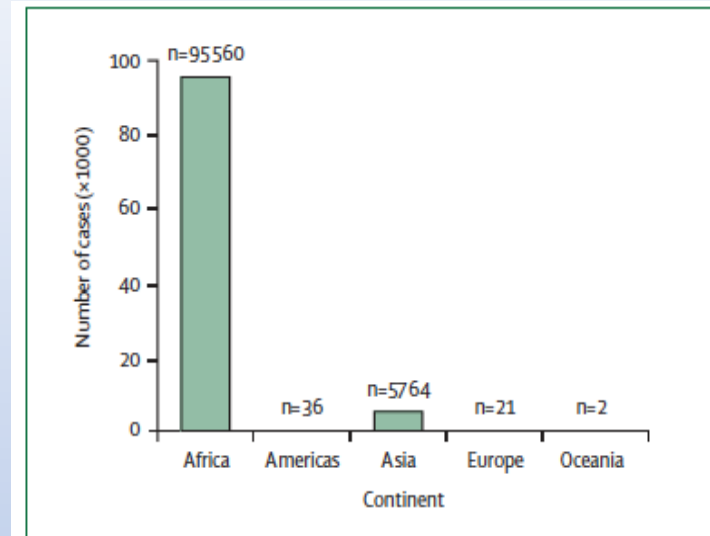


Figure 2: Number of cholera cases reported to WHO in 2004

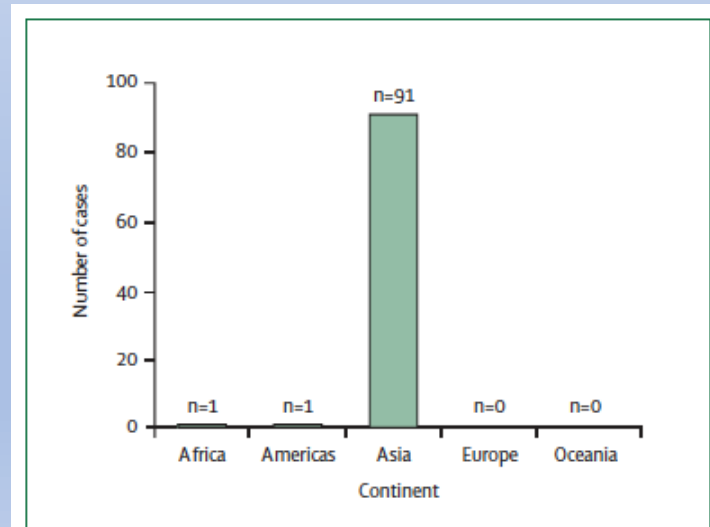


Figure 3: Source of imported cases\* in 2004

\*For which travel history is documented: one case imported from India to the

# Klinisk bild

- Inkubationstid timmar – fem dagar (2-3 dagar)
- Från asymtomatisk infektion till livshotande sjukdom
  - Värdfaktorer, smittdos, biotyp
- Vattning diarré utan feber
- Obehandlat mortalitet  $\leq 50\%$
- Adekvat symptomatisk behandling  $<1\%$



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

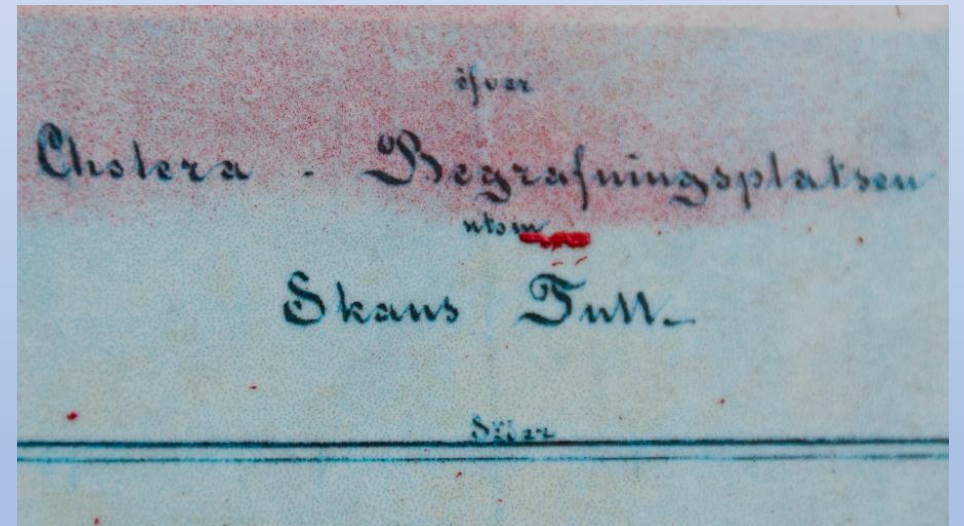
# Vaccin

- Tidigare parenterala vaccin varierande skyddseffekt
- Kolerapatienter uttrycker sekretoriska antikroppar
- Tre per orala koleravaccin
  - **Dukoral**<sup>®</sup>
  - **Vaxchora**<sup>®</sup> (Orochol<sup>®</sup>, Mutachol<sup>®</sup>)
  - Shanchol/mORCVAX/Euvichol<sup>®</sup>



# Dukoral®

- Avdödat, helcellsvaccin
  - O1 klassisk och El Tor - rekombinant B-subenhet av toxinet
- 2 doser >6 år, 1-6 veckor intervall
  - Booster efter 2 år
- 3 doser 2-6 år, halv buffertdos
  - Booster efter 6 månader
- Börja om? >6 veckor mellan doser



Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-SA-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

# Dukoral<sup>®</sup>

- Flera stora studier på skyddseffekt
  - Bangladesh 1985 (n=42000) barn 2-15år, kvinnor >15 år, renad B-subenhet, 3 doser, RCT
    - **85% första 6 månaderna sedan 60% efter 12 och 24 månader, 18% 3e året**
  - Peru 1993 (n=18000), 2-65 år, två doser ej skydd, **tre doser 61% skyddseffekt**
  - Peru 1994 (n=1400), 16-45 år, två doser **86% skyddseffekt i 3 månader**
  - Mozambique 2003-4 (n=11000), fall-kontrollstudie, **84% skydd i 5 månader**
  - Zanzibar 2009-10 (n=24000) >2år, **79% skydd i 5 månader**

# Dukoral<sup>®</sup>

- Mkt säkert
- Gravida efter individuell bedömning
- Börja om?
  - FASS – ny grundserie om >2år/6 mån
  - Även rekommendationen ny grundserie >5år, annars booster
- Finns i >50 länder men ej USA
- Ingen data >65 år



# Vaxchora®

- Nygammalt vaccin 1993 – 2016 (Orochol, Mutachol)
- Levande, attenuerat
  - O1 klassisk typ
  - Uttrycker en icke patogen form av toxinet
- 1 dos >2 års ålder (studier pågår > 6 mån ålder)
- Halv mängd buffert <6 år
- Effektdata på 18-45 år
- Serologisk data 2-64 år
- Ingen data >64 år
- Säkert, lite biverkningar



# Vaxchora®

- Skyddseffekt minst 3 månader (mot medel och svår diarré)
  - **90% efter 10 dagar** och **80% efter 3 månader** (n=197), exponeringsstudie
- Immunologiska data
  - **18-45 år: n= 3200 – 93%**
  - **46-64 år: n= 400 – 90%**
  - **2-17 år: n= 550 – 98%**
- Immunologiska data 12-18 års ålder (n=70)
  - **6 mån – 83%**
  - **12 mån – 68%**
  - **24 mån – 64%**



# Vaxchora<sup>®</sup>

- Ej per orala antibiotika
- Ej klorokin
- Två timmar mellan vaxchora och vivotif
- Booster? (3år?)
- Ej gravida (Orochol givits)
- Ej immunsupprimerade (Orochol givits HIV pat)
- 11% odlingsbara bakterier i avföring
  - Ej hos hushållskontakter



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

# Kolera hos resenärer

- 0-1 fall/år i Sverige
- 91 reserelaterade fall i USA 2010-2014
  - Ffa från Haititi/Dominikanska republiken
- Riskuppskattningar
  - 1/100 000-1/1000 000 per månads resa
- Orsakar kolera "vanlig TD"? - Missas fall? (Zuckerman 2007)
- Mångårig multiplex PCR på faecesprover i Helsingfors
  - Inga fall (personlig kommunikation)
  - 2015- i Umeå 5 fall v. cholera (ingen toxinproducerande)



[Det här fotot](#) av Okänd författare  
licensieras enligt [CC BY-SA-NC](#)

# När vaccinera?

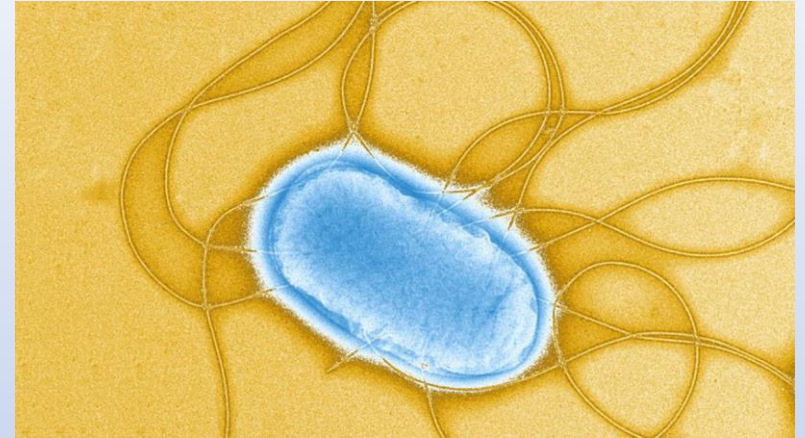
- Förhöjd risk att utsättas för kolera
  - Pågående utbrott
  - Arbete inom sjukvård i endemiska länder
  - Arbete på flyktingläger
  - Längre resor under enklare förhållanden i endemiska länder
- Överväg för riskgrupper
- Den som önskar????





# Tyfoidfieber

- *Salmonella typhi*
- Febril sjukdom mer än diarrésjukdom
- Låg smittdos ( $\geq 100$  bakterier)
- Faecal-oral, person-person
- Människan enda reservoaren
- Mortalitet pre antibiotika 10-20%
- Från 1990-talet ökad förekomst av multiresistens



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-ND](#)

# Tyfoidfieber

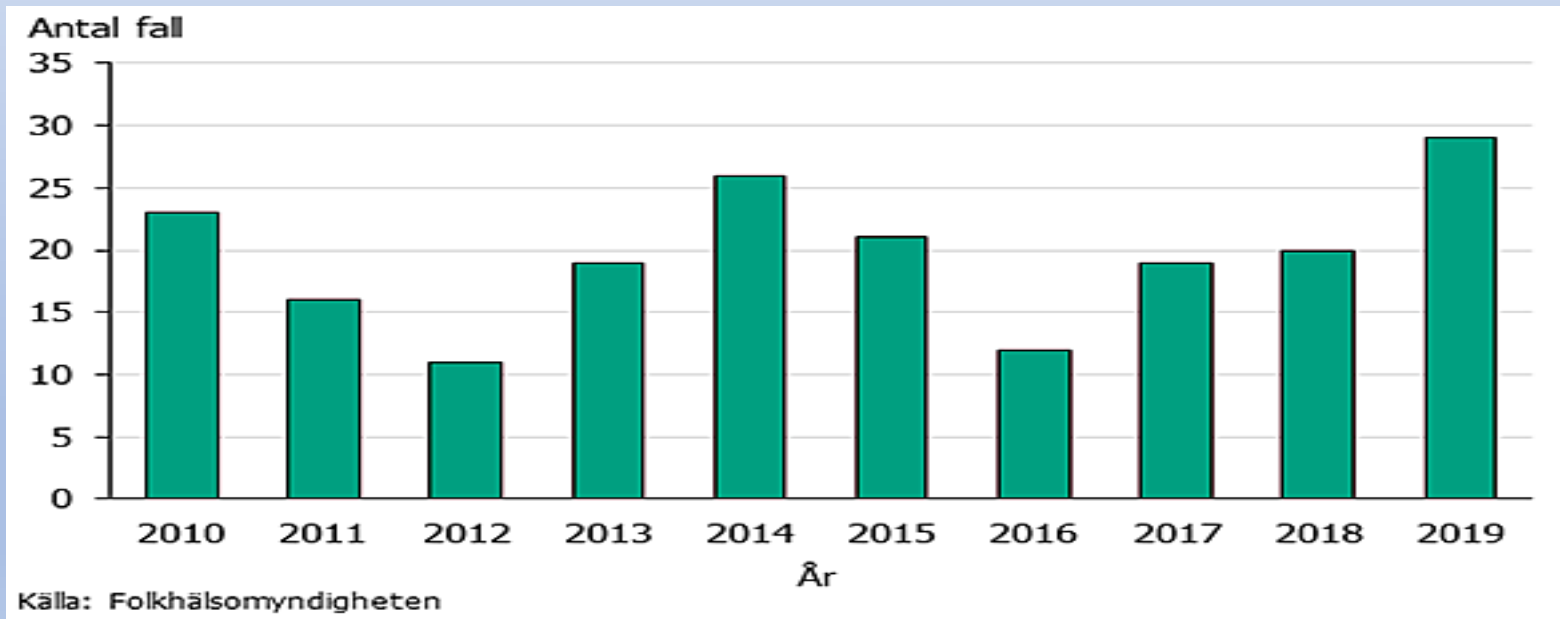
- 22-33 miljoner fall/år
  - 216-500 000 dödsfall/år
  - Osäkra siffror
  - Högst incidens i skolåldern
  - Partiell immunitet genom återkommande infektioner
  - Enstaka sjukdomsepisod ger begränsat skydd



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

# Fall i Sverige

- Flesta fall utomlands
- Indien, Bangladesh, Mellanöstern



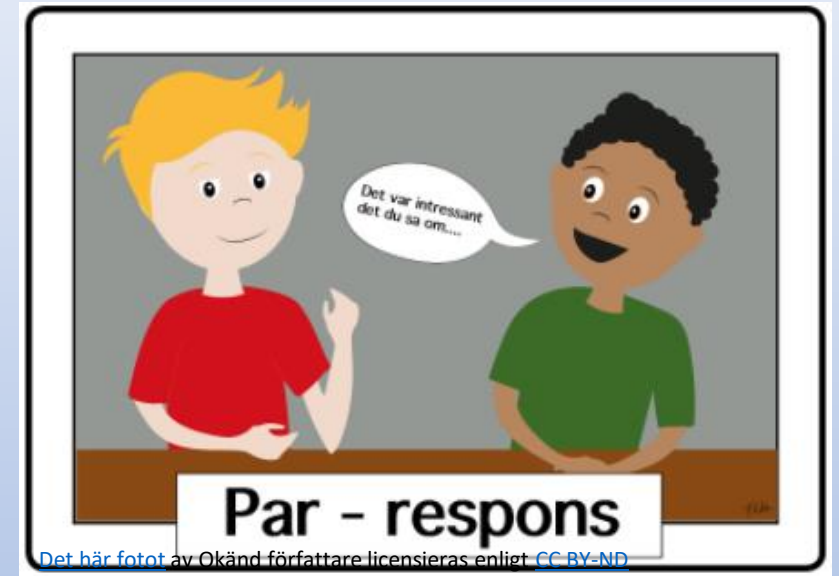
# Polysackaridkapsel, parenterala

- Vi antigen (Virulens)
- Typhim Vi®
- (Typherix, TypBar, ShantypH, Typho-Vi, Zerotyph inj, Typhevac inj)
- Från 2 år



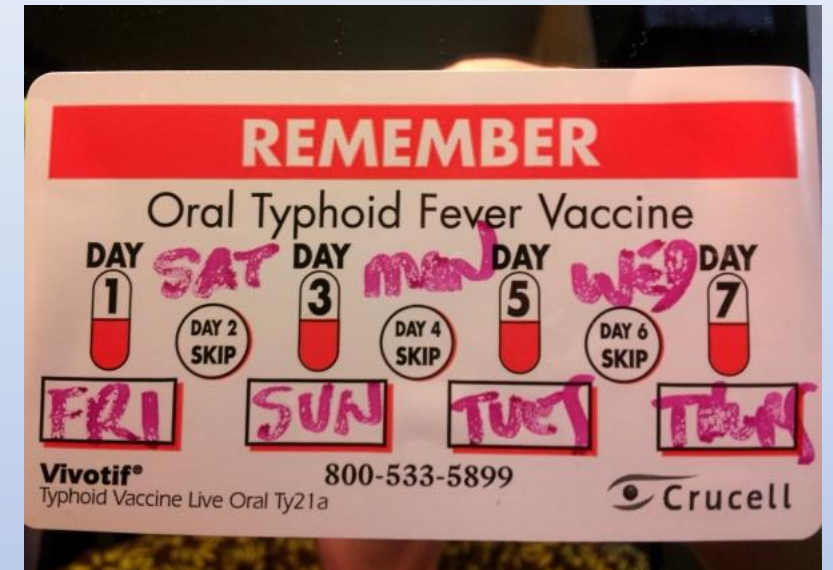
# Polysackaridkapsel, parenterala

- Höga antikroppssvar
  - Dock osäkert vad som korrelerar till skydd
- Booster efter 3 år
- Lite biverkningar
- Hyporespons? (ej mer än 1-2 "booster"?)
  - Mindre studerat jfr pneumokock, meningokock
  - Studier som inte visar hyporespons



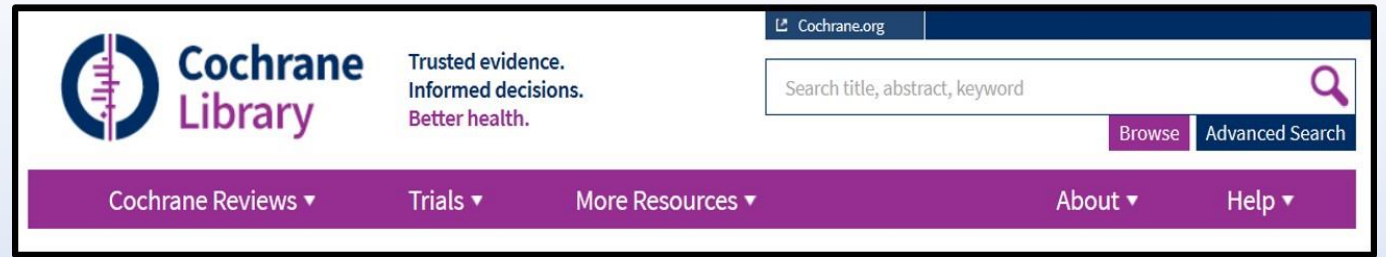
# Levande attenuerade per orala

- Vivotif®
- 3 kapslar under 5 dagar (4 i USA/Canada)
- Booster efter 3 år, (5år)
- Om missar doser?
  - >3v börja om
- Ej ge till:
  - Gravida
  - Immunsupprimerade
  - Under antibiotikabehandling
  - Står på malariaprofylax (ffa Meflokin)



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-SA-NC](#)

# Skyddseffekt



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY](#)

- Cochrane rapport feb 2018
- Ingen data > 55år, gravida eller immunsupprimerade
- Studier i endemiska områden
- Typhim (6 RCT)
  - 69% första året (n= 100 000)
  - 45-69% andra året (n= 195 000)
  - 55% 3 års kumulativ data (n=11 000)
- Vivotif (5 RCT)
  - 50% 3 års kumulativ data (n=235 000), 3-44 år

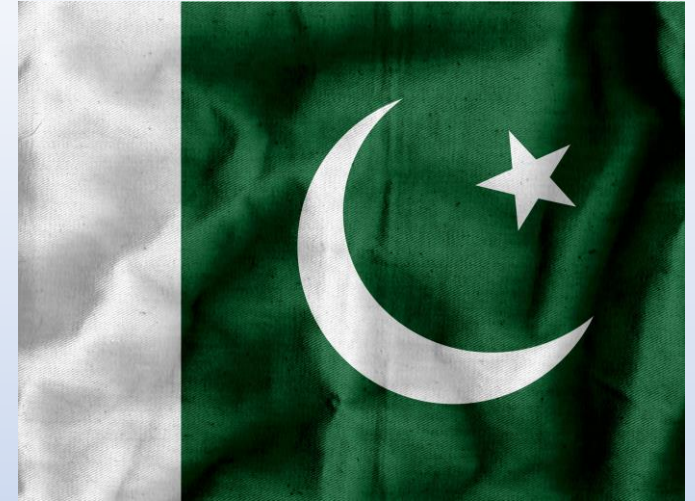
# Konjugerade Vi vaccin

- WHO rek 2008 1 dos icke konjugatvaccin till alla >2 år i endemiska områden
- WHO rek 2018 1 dos konjugatvaccin till alla >6mån
- Tillgängliga i endemiska områden (Indien)
  - Typbar-TCV (TT), PedaTyph (TT), TYPHIBEV (CRM197) mm





# Typbar TCV



- WHO 2018, från 6 mån
- Starkt immunsvar även <2 år
- Randomiserad studie i Nepal 9mo-15år 82% skydd, kvar minst 1 år
- Studie i Bangladesh 9mo-16år 85% skydd
- Kohortstudie i Pakistan 95% skydd mot odlingsverifierad sjukdom (97% XDR)
- Duration av skydd? 81% kvarvarande skydd efter 1 år

# När vaccinera?

- "Vistas >4v eller till korttidsresenärer med sämre livsmedel/vatten hygien"
  - Flesta länder i Sydamerika, Afrika och Asien
- Inte rimligt att följa i alla lägen
- Måste relateras till
  - Resenär
  - Resmål
  - Restyp



Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY-NC-ND](#)

Tack för mig!



[Det här fotot](#) av Okänd författare licensieras enligt [CC BY](#)