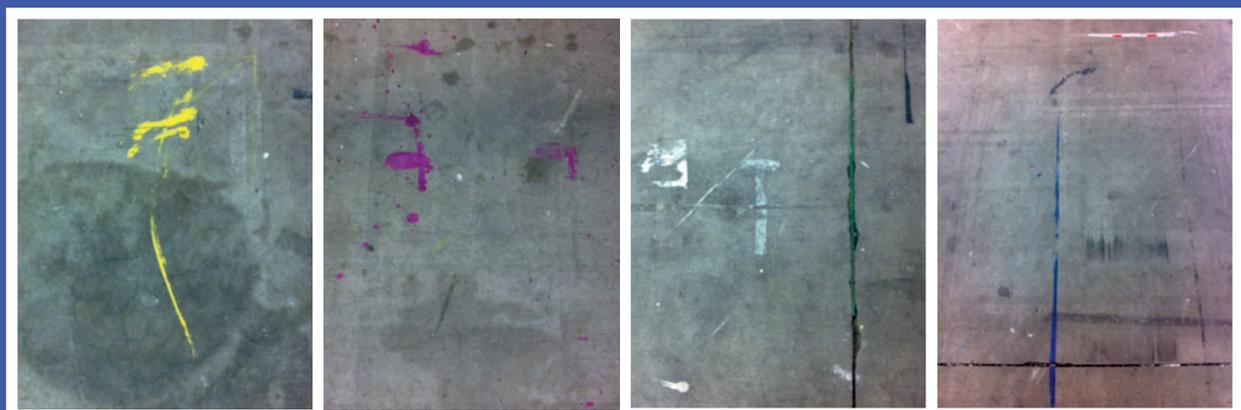


CONSENSUS AND EXPERT STATEMENTS

- e1 **Reiseimpfungen mit spezieller Indikation:** Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken
- e2 **Sulfonylharnstoffe:** Stellenwert von Gliclazid in der modernen Therapie



Intrinsic Activity is an online, open-access publication medium published by the Austrian Pharmacological Society (APHAR). The Journal welcomes contributions in the fields of Pharmacology, Pharmacotherapy and other fields in biomedicine.

Contributions may be of type meeting abstracts, research articles, position papers, commentaries or similar. For submission instructions and all other information regarding publication in the journal visit: www.IntrinsicActivity.org

Correspondence

Intrinsic Activity

c/o Otto Loewi Research Centre (Chair of Pharmacology)
Medical University of Graz
Universitätsplatz 4
8010 Graz, Austria
E-mail: info@intrinsicactivity.org

Website: www.IntrinsicActivity.org
ISSN: 2309-8503

Austrian Pharmacological Society

c/o Institute of Pharmacology
Centre for Physiology and Pharmacology
Medical University of Vienna
Währinger Straße 13a
1090 Wien, Austria
E-mail: office@aphar.at

Copyright, open access and permission to use

Articles are published under a Creative Commons license (Creative Commons, attribution, non-commercial), that allows reuse subject only to the use being non-commercial and the article being fully attributed.

The Publisher and Austrian Pharmacological Society retain the license that allows publishing of the articles in *Intrinsic Activity*, any derivative product or any other *Intrinsic Activity* product (present or future) and allows sub-licensing such rights and exploit all subsidiary rights.

Authors retain the license to use their articles for their own non-commercial purposes, specifically:

- Posting a pdf of their own article on their own personal or institutional website for which no charge for access is made.
- Making a reasonable number of copies for personal or non-commercial professional use. This includes the contributors' own teaching activities.
- Republishing part or all of the article in a book or publication edited by the author (except for multiple publications in the same book or publication).
- Using individual figures or tables in other publications published by a third party. Extracts of text other than individual phrases or sentences may also be used provided that these are identified as quotations along with giving the appropriate reference to the original publication.
- Using the article in a course pack or compilation (whether paper or electronic) in the author's institution. This does not apply if a commercial charge is made for the compilation or course.

Third parties (other than the Publisher, Austrian Pharmacological Society, or authors) may download, print or store articles published in the journal for their private or professional, non-commercial use. The use of articles published in the journal, or any artwork contained therein, for educational, non-commercial purposes is granted provided that the appropriate reference to the journal and original article is given.

Any commercial use of articles published in *Intrinsic Activity* requires the permission of the Publisher.

Disclaimer

The Publisher, the Austrian Pharmacological Society and Editor(s) cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher, Austrian Pharmacological Society or Editor(s). Neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher, Austrian Pharmacological Society or Editor(s) of the products advertised.

Intrinsic Activity, 2019; 7(1)

POSITION PAPERS AND CONSENSUS STATEMENTS

e1 **Reiseimpfungen mit spezieller Indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken**

Ursula Wiedermann, Herwig Kollaritsch, Andrea Grisold, Christoph Hatz, Ursula Hollenstein, Heidemarie Holzmann, Maria Kitchen, Ingomar Mutz, Florian Thalhammer, Angelika Wagner, Günter Weiss und Christoph Wenisch

published online: 31 January 2019

Supplementary material: English Abstract: [Travel vaccinations with special indication: yellow fever, rabies, Japanese encephalitis, typhoid fever, meningococci]

[doi:10.25006/IA.7.1-e1](https://doi.org/10.25006/IA.7.1-e1)

e2 **Sulfonylharnstoffe: Stellenwert von Gliclazid in der modernen Therapie**

Guntram Schernthaner, Alexandra Kautzky-Willer, Heidemarie Abrahamian, Helmut Brath, Martin Clodi, Peter Fasching, Bernhard Föger, Claudia Francesconi, Friedrich Hoppichler, Johannes Hörmann, Sabine Horn, Susanne Kaser, Renate Klauser-Braun, Bernhard Ludvik, Rudolf Prager, Christoph Säly, Gerit-Holger Schernthaner, Hermann Toplak, Thomas C. Wascher und Raimund Weitgasser

published online: 14 November 2019

Supplementary material: English Abstract: [Sulfonylureas: status of gliclazide in modern therapy]

[doi:10.25006/IA.7.1-e2](https://doi.org/10.25006/IA.7.1-e2)



Reiseimpfungen mit spezieller Indikation: Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken

Ursula WIEDERMANN^{1,*}, Herwig KOLLARITSCH^{2,**}, Andrea GRISOLD³, Christoph HATZ⁴, Ursula HOLLENSTEIN⁵, Heidemarie HOLZMANN⁶, Maria KITCHEN⁷, Ingomar MUTZ⁸, Florian THALHAMMER⁹, Angelika WAGNER¹, Günter WEISS¹⁰ und Christoph WENISCH¹¹

¹Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Referenzzentrale für Impfungen, Reise- und Tropenmedizin des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz; ²Zentrum für Reisemedizin, Wien; ³Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz; ⁴Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel; ⁵Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital, St. Gallen; ⁶traveldoc, Wien; ⁷Zentrum für Virologie, Medizinische Universität Wien; ⁸Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck; ⁹FA für Kinderheilkunde, St. Marein im Mürztal; ¹⁰Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien; ¹¹Universitätsklinik für Innere Medizin II (Infektiologie, Immunologie, Pneumologie, Rheumatologie), Medizinische Universität Innsbruck; ¹⁴Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd KfJ-Spital der Stadt Wien

Unter Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Vakzinologie (ÖGVak). In Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT) und der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin, Parasitologie und Migrationsmedizin (ÖGTPM)

(Publikation in Kooperation mit Medical Dialogue GmbH)

Neue Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezüglich der Impfungen gegen Gelbfieber und gegen Tollwut haben zu Diskussionen in Fachkreisen und in der Folge zu unterschiedlichen Vorgangsweisen in mehreren europäischen Ländern geführt.

Um keine Verunsicherung bei Ärzteschaft wie auch Reisenden zu erzeugen, ist das Ziel dieses Expertenstatements (erstellt von der Österreichischen Gesellschaft für Vakzinologie in Kooperation mit der Referenzzentrale für Impfungen des Sozialministeriums [ISPTM, MedUniWien], der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin, Parasitologie und Migrationsmedizin), eine Harmonisierung der Impfeempfehlungen auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz sowie von fachlichen/theoretischen Überlegungen einheitlich für Österreich zu erarbeiten. Abgesehen von den genannten zwei Impfungen gehören auch Impfungen gegen Japanische Enzephalitis, Typhus und Meningokokken zu den Reiseimpfungen mit speziellen Indikationsstellungen, die ebenso immer wieder zu unterschiedlichen Empfehlungen und Vorgangsweisen geführt haben.

Die in der Folge erarbeiteten Empfehlungen sollen daher als Ergänzung zu den im Österreichischen Impfplan beschriebenen Reiseimpfungen verstanden werden.

1. Gelbfieber

1.1 Epidemiologie

Relativ rezente Ausbrüche von Gelbfieber („Yellow Fever“ – YF) in Angola [1], Brasilien [2] und anderen südamerikanischen Ländern zeigen, dass YF in Endemiegebieten nach wie vor ein Problem darstellt. Dazu kommt noch, dass die Inzidenz humaner Gelbfieberfälle durch Impfkationen im Land beeinflusst wird [3] und somit das tatsächliche Risiko für Reisende nicht immer direkt von den Erkrankungszahlen der Lokalbevölkerung abgeleitet werden kann.

Weiters wurden bei dem Ausbruch in Angola 2016 einige ungeimpfte chinesische Arbeiter angesteckt, was auf die Gefahr hinweist, dass YF auf den asiatischen Kontinent übertragen werden könnte, der

zwar zurzeit frei von YF ist, wo es aber geeignete Vektoren in reicher Zahl gäbe [1].

Alleine in Südamerika sind zwischen August 2016 und August 2018 mindestens 13 ungeimpfte europäische Reisende an Gelbfieber erkrankt, während es zwischen 1999 und August 2016 nur insgesamt sechs Fälle bei Touristen in ganz Südamerika gab [4–6]. Dies zeigt eine für die Reisemedizin gravierende Änderung der epidemiologischen Verhältnisse.

Die folgenden Abbildungen zeigen Karten zur Verbreitung von YF und zu den WHO-Impfeempfehlungen für Afrika (Abb. 1a) und Südamerika (Abb. 1b).

1.2 Impfstoffe

Der seit vielen Jahren verfügbare Impfstoff (Stamaril®) ist ein auf Hühnerembryonen gezüchteter 17D-Lebendvirus-Impfstoff, der eine ausgezeichnete Immunantwort auslöst und in der Regel kaum krankmachende Eigenschaften besitzt. Er kann ab dem vollendeten 9. Lebensmonat eingesetzt werden (in Ausnahmefällen Zulassung ab dem 6. Lebensmonat).

Als Kontraindikationen gelten Hühnereiweißallergie, Dysfunktion der Thymusdrüse, Myasthenia gravis sowie Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, akute Erkrankungen, Immundefekte, fortgeschrittene maligne Erkrankungen, Kinder unter sechs Monaten, HIV-Infektionen (uneingeschränkt bei CD4^{+} -Zellzahl $> 500/\text{mm}^3$; Nutzen-Risiko-Abwägung bei CD4^{+} -Zellzahl zwischen 200 und $> 499/\text{mm}^3$). Es besteht allerdings eine strenge Indikationsstellung bei Personen > 60 a sowie in der Schwangerschaft (siehe Nebenwirkungen). Da eine Übertragung des Impfvirusstamms von der stillenden Mutter auf das Kind gezeigt wurde [8], soll die Impfung möglichst auch nicht in der Stillperiode durchgeführt werden.

1.3 Nebenwirkungen

Trotz allgemein guter Verträglichkeit der Gelbfieberimpfung kann es selten, aber doch bei bestimmten Personengruppen zum Auftreten schwerer Nebenwirkungen kommen. Diese Tatsache führte dazu, die Impfindikation strenger zu stellen und auch die tatsächliche Schutzdauer zu hinterfragen.

*E-Mail für Korrespondenz: ursula.wiedermann@meduniwien.ac.at

**E-Mail für Korrespondenz: dr.herwig.kollaritsch@gmail.com

Darüber hinaus gibt es für die lebenslange Schutzwirkung der Gelbfieberimpfung nach einer einzelnen Impfdosis bei Reisenden aus Nicht-Endemiegebieten keine belastbaren Daten, wie auch jüngst eine detaillierte Recherche des kanadischen CATMAT belegt [14]. Die meisten Teilnehmer an den Studien zu diesem Thema stammten entweder aus Endemiegebieten oder hatten lang dort gelebt, so dass eine Boosterung der Impfantwort durch natürliche Exposition nicht auszuschließen ist. Auch die Analysemethoden, mit denen die Immunantwort nach Gelbfieberimpfung gemessen wurde, waren unterschiedlich.

Eine Studie von Niedrig *et al.* zeigte, dass nach 17D-Gelbfieberimpfung in den Jahren 2 bis 10 bereits 18,5% der Probanden (dies waren Personen, die sich zum Teil länger in Endemiegebieten aufgehalten hatten) im Neutralisationstest nicht mehr schützende Titer von $\geq 1:10$ aufwiesen; nach 11 bis 38 Jahren waren es 25,5% [15]. Ob diese serologischen Ergebnisse als unmittelbarer Anhaltspunkt für den Schutz herangezogen werden können, ist unklar.

Eine weitere rezente Studie zeigt nun sehr deutlich, dass bei gesunden Reisenden, die vor mehr als zehn Jahren (Bereich zwischen 10 und 53 Jahren; im Mittel 15 Jahre) gegen Gelbfieber geimpft wurden, nur mehr 82% im PRNT („Plaque Reduction Neutralization Test“) positiv und somit sicher geschützt waren [16].

Dokumentierte Impfersager nach Gelbfieberimpfung sind hingegen bisher ausnahmslos innerhalb der Zehn-Jahres-Frist nach der Impfung beobachtet worden und nicht erst später, wie die WHO bereits festgestellt hat [13]. Diese Daten deuten auf ein primäres Versagen des Angehens der Impfung hin, ein Phänomen, das bei allen Lebendimpfungen vorkommen kann [17].

In einer brasilianischen Studie zeigte sich die Abnahme der Seroprotektionsrate von 93% ein Jahr nach Gelbfieberimpfung auf bis zu 76% nach zehn bis elf Jahren [18]. Die Rate an Impfersagern könnte unterschätzt werden – so zeigten sich in einer Analyse der zwischen 1973 und 2008 in Brasilien aufgetretenen YF-Fälle, dass 52% der Erkrankten gegen Gelbfieber geimpft waren, allerdings in einem zeitlichen Abstand von mehr als zehn Jahren (nur 3% der Erkrankten waren innerhalb der letzten zehn Jahre geimpft worden) [19]. Überdies besteht hier die Unsicherheit der korrekten Impfstofflagerung und -applikation im Rahmen einer Serienimpfung.

Für eine adäquate Immunantwort nach Kontakt mit dem YF-Virus ist auch eine T-Zell-Reaktion erforderlich, die nur durch repetitive Stimulation zustande kommt; dies mag – wie bereits erwähnt – in Endemiegebieten gegeben sein, nicht jedoch bei Reisenden aus Nicht-Endemiegebieten. Zudem dürfte die YF-Inkubationszeit von nur drei Tagen zu kurz sein, um rechtzeitig eine ausreichende T-Zell-Reaktion zustandezubringen [20].

Somit liegen zusammenfassend keine klaren Daten bei großen Kollektiven – vor allem aber bei Reisenden – vor, die generell eine lebenslange Schutzwirkung der Gelbfieberimpfung untermauern würden [14].

Abbildung 1b: Gelbfieber in Südamerika



Neben den medizinischen/immunologischen Überlegungen zur Validität einer einmaligen, lebenslang geltenden Gelbfieberimpfung können auch logistische Probleme bei der Einreise in das Zielland auftreten, da noch längst nicht alle Staaten (vor allem in Afrika) die neue Regelung akzeptieren. Einreiseprobleme können daher auftreten, wenn die Gelbfieberimpfung mehr als zehn Jahre zurückliegt und vor Einreise keine Auffrischung verabreicht wurde (es empfiehlt sich eine Anfrage in der zuständigen Botschaft).

1.5 Empfehlungen

- 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 ist den jeweils aktuellen Karten (z. B. der WHO) zu entnehmen (s. Punkt 1.1). Dies gilt in besonderem Maß für:

- Personen, die zeitgleich mit der Gelbfieberimpfung eine Lebendimpfung erhalten haben
- Kinder, die vor dem zweiten Geburtstag erstmalig geimpft wurden
- Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft wurden
- HIV-Infizierte (cave CD4⁺-Zellzahl)
- Personen nach Stammzelltransplantation, sofern seit der Transplantation mehr als zwei Jahre verstrichen sind und der Patient immunologisch unauffällig ist
- Personen, die nach Gelbfieberimpfung eine starke immunsuppressive Therapie erhalten haben und sich wieder in einem immunkompetenten Zustand befinden
- Personen, die unter geringgradiger Immunsuppression (z. B. Kortisontherapie) geimpft wurden
- Personen, die 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 zehn Jahren ist bei jenen Personen, die diese Impfung nur aus formalen Gründen (Einreisebestimmungen in Länder ohne Gelbfieberrisiko, Kreuzfahrten etc.) erhalten haben, nicht vorgesehen.

2. Tollwut

2.1 Epidemiologie

In Westeuropa konnte die Tollwut durch groß angelegte Impfkampagnen für Füchse weitgehend zurückgedrängt werden. Österreich (und ganz Westeuropa) wurde 2008 von der WHO für tollwutfrei erklärt. Dies gilt jedoch nicht für Ost und Südosteuropa, und es gilt nur für die sogenannte klassische oder terrestrische Tollwut, die in Europa in erster Linie von Füchsen übertragen wurde. Die großen Problemareale der Tollwut liegen in Asien, Afrika und Teilen von Südamerika (siehe Abb. 2).

Daneben gibt es jedoch auch die Fledermaus-Tollwut, die in Westeuropa vereinzelt noch vorkommen kann, vor allem aber in Afrika und Südamerika auftritt.

Epidemiologisch gibt es zwei Formen der terrestrischen Tollwut:

1. die sogenannte sylvatische Wut mit dem primären Zyklus Fuchs zu Fuchs, wobei andere Tiere oder auch der Mensch nur selten angesteckt werden, und
2. die urbane Wut mit dem primären Zyklus Haushund zu Haushund, bei dem es viel häufiger zu menschlichen Ansteckungen kommt, wenn der Mensch in engem Kontakt mit dem domestizierten Tier lebt. Dieser Typ ist vor allem in ressourcenarmen Ländern vorherrschend.

Weltweit sterben jährlich mindestens 50.000 Menschen an Tollwut [22]. In großen Teilen Afrikas, Lateinamerikas und Asiens ist das Ansteckungsrisiko dementsprechend hoch [23].

2.2 Impfstoffe

Von den modernen Gewebekulturimpfstoffen ist derzeit nur Rabipur® in Österreich zugelassen. Andere Impfstoffe wie Imovax rabies® Human-Diploid-Cell-Vaccine oder Tollwut-Impfstoff Mériéux® können

allenfalls über die internationale Apotheke bestellt werden (z. B. bei besonderen Indikationen, wie Hühnereierweißallergie, kann auf einen humanen Diploidzell-Impfstoff zurückgegriffen werden).

Bei Rabipur® handelt es sich um ein auf Hühner-Embryonalzellen gezüchtetes, inaktiviertes Tollwut-Virus (Stamm Flury LEP), das Spuren von Antibiotika enthält.

Die Impfung kann bei Kindern jeden Alters und Erwachsenen verwendet werden. Sie wird laut Zulassung i. m. in den M. deltoideus (bei Kindern unter zwei Jahren anterolateral in den Oberschenkel) appliziert und soll nicht intragluteal, intravasal oder subkutan verabreicht werden. Eine intradermale Applikation ist jedoch zulässig, siehe unten.

2.3 Impfschemata

Die Zulassung von Rabipur® umfasst folgende präexpositionelle Schemata zur intramuskulären Anwendung:

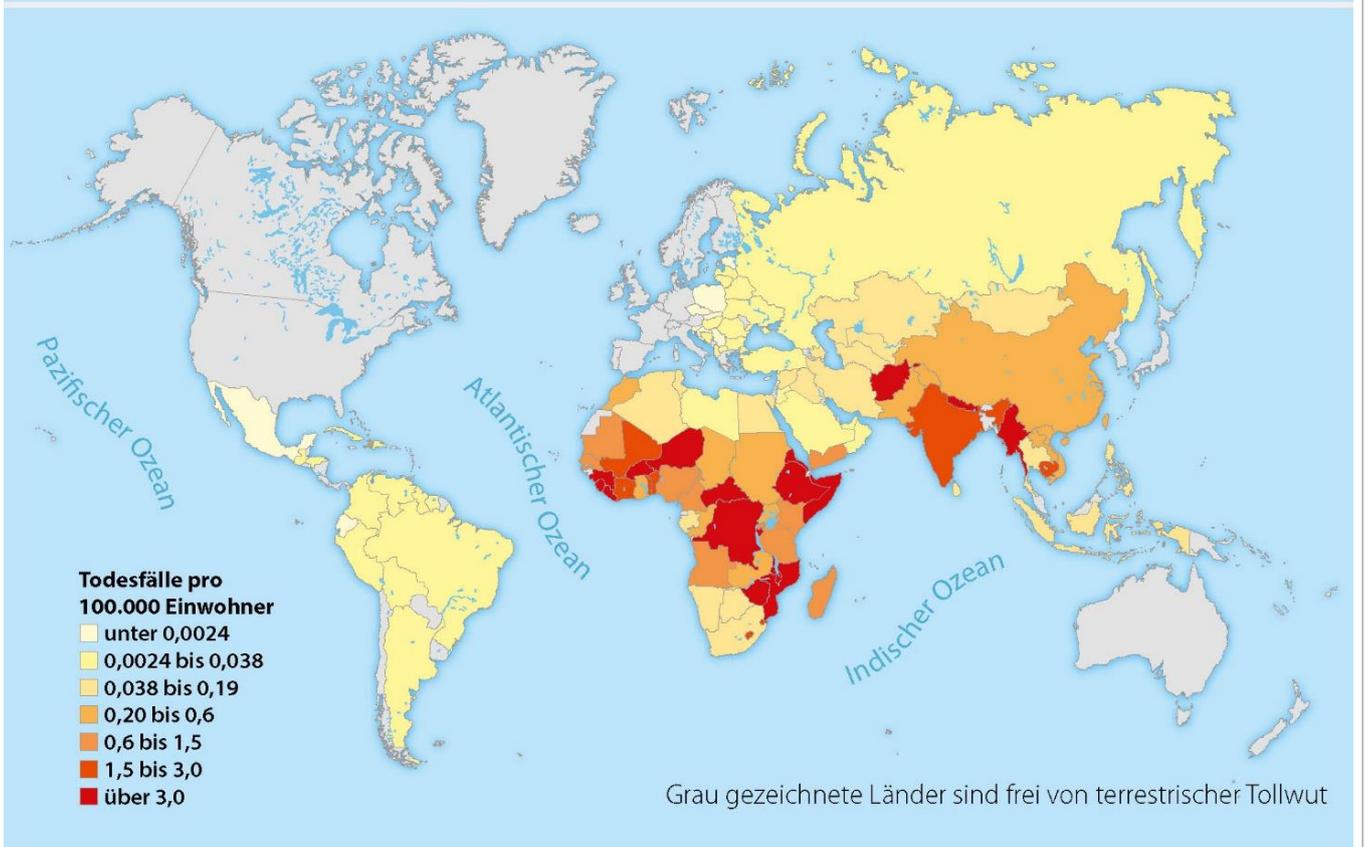
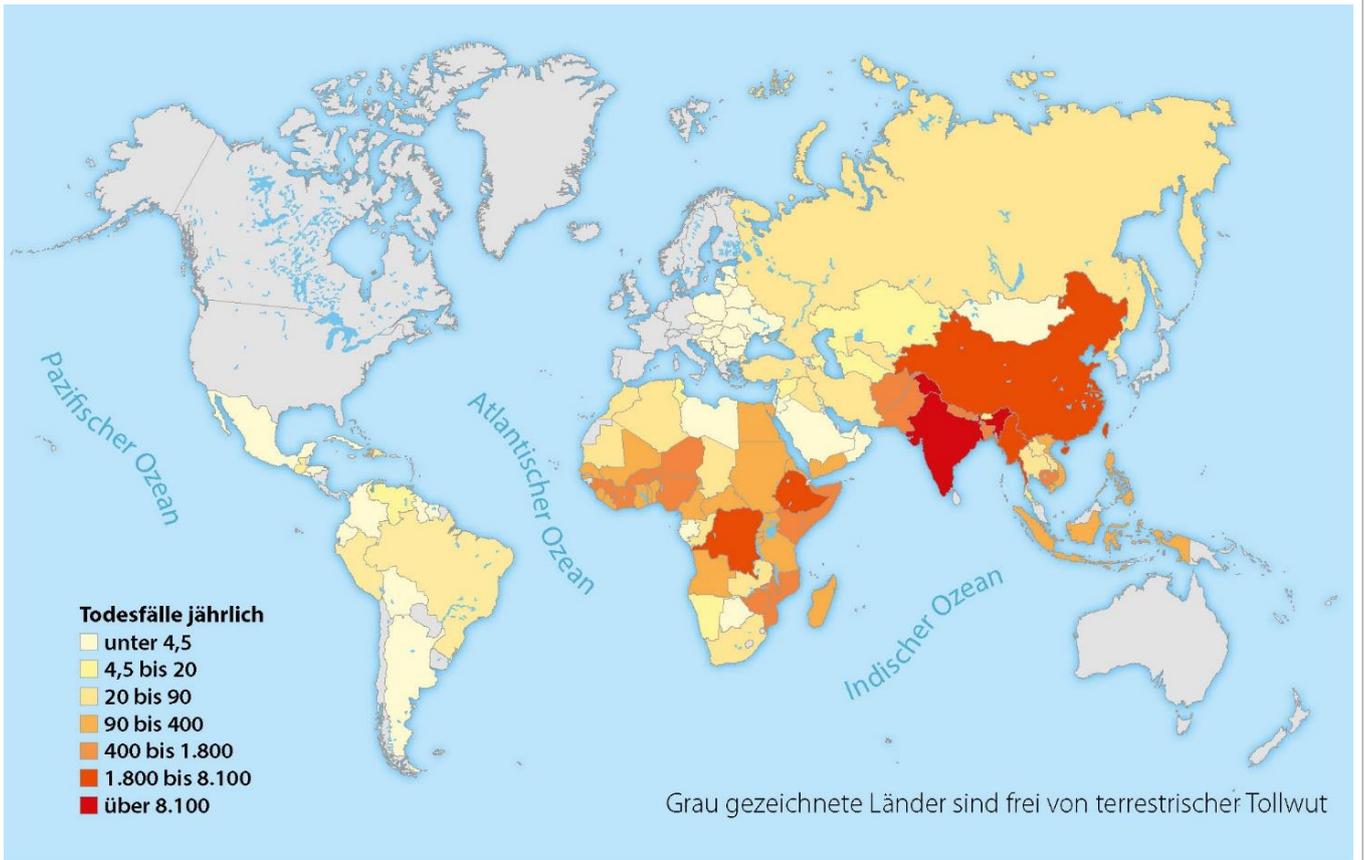
Tag 0 – 7 – 21/28 oder ein Kurzschema: Tag 0 – 3 – 7.

Seit 2017 empfiehlt die WHO [24] für die präexpositionelle Impfung nur noch zwei Teilimpfungen. Diese werden an den Tagen 0 und 7 verabreicht. Dazu existiert erst eine einzige Publikation [25] (zu Details aus dieser Studie siehe weiter unten). Darüber hinaus ist laut WHO die intramuskuläre mit der intradermalen Applikation in der Wirksamkeit vergleichbar (Letztere hat den Vorteil des geringeren Impfstoffverbrauchs). Eine intradermale Dosis entspricht 0,1 ml (max. 0,2 ml), eine intramuskuläre Dosis 1,0 ml (d. h. einer ganzen Ampulle Impfstoff). Werden für die intradermale Applikation 0,1 ml gewählt, dann müssen pro Impftermin je zwei simultane Applikationen stattfinden [25] (als Alternative können pro Termin 1 x 0,2 verabreicht werden, was jedoch in der angegebenen Studie nicht untersucht wurde). Bei Personen mit Immundefizienz sollte eine dreimalige intradermale (oder i. m.) Applikation stattfinden (0 – 7 – 21/28) [22].

Obwohl dieses Schema in erster Linie für ressourcenarme Länder entwickelt wurde, um Impfstoff so ökonomisch wie möglich einzusetzen, wird es von der WHO ausdrücklich auch für Reisende empfohlen. In Anbetracht entsprechender Studien [25] und der Tatsache, dass bei entsprechender Exposition in jedem Fall erneut zwei Impfungen durchgeführt werden müssen, lässt sich ein reduziertes präexpositionelles intradermales Impfschema sicherlich rechtfertigen.

Soentjens *et al.* verglichen in einer Studie mit 500 gesunden Erwachsenen ein Zwei-Dosen-Schema mit einem Drei-Dosen-Schema der Tollwutimpfung [25]. Die Probanden erhielten entweder jeweils zwei i. d. Dosen von 0,1 ml Impfstoff an den Tagen 0 und 7 oder das damalige Standardschema mit einer Dosis von 0,1 ml i. d. an den Tagen 0, 7 und 28. Es handelte sich um eine Nichtunterlegenheits- („Non-Inferiority“)-Studie. Ein bis drei Jahre nach der Grundimmunisierung erhielten die Teilnehmer eine Boosterdosis von einmal 0,1 ml i. d., um die Boosterbarkeit zu testen. Der primäre Endpunkt bestand im Prozentsatz jener Personen, die sieben Tage nach der Boosterung einen adäquaten Antikörperspiegel von > 0,5 IU/ml aufwiesen. Der primäre Sicherheitsendpunkt war definiert als die Rate der Personen, die nach Grundimmunisierung oder Boosterung unerwünschte Reaktionen entwickelten [25]. Alle Teilnehmer in beiden Gruppen erreichten den primären Endpunkt eines adäquaten Antikörperspiegels. Allerdings hatten die Teilnehmer, die zweimal mit der Doppeldosis geimpft wurden, ein signifikant höheres geometrisches Mittel von 37 IU/ml im Vergleich zur anderen Gruppe, die ein geometrisches Mittel von 25 IU/ml erreichte ($p < 0,001$). Insgesamt traten drei schwere Nebenwirkungen auf, eine nach der Grundimmunisierung, zwei nach der Boosterung. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle kamen tendenziell unter dem Drei-Dosen-Schema häufiger vor als unter dem Zwei-Dosen-Schema, waren jedoch zumeist leicht und vorübergehend [25].

Abbildung 2: Tollwutverbreitung weltweit



Quelle: modifiziert nach [21]

2.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Als Kontraindikationen für die präexpositionelle Gabe gelten schwere Überempfindlichkeit gegenüber Impfstoffbestandteilen und schwere fiebrige Erkrankungen. Bei klinisch manifester und schwerer Hühner-eiweißallergie sollte präexpositionell ein nicht auf Hühnereibasis produzierter Impfstoff bevorzugt werden (z. B. ein auf Verozellen / humanen diploiden Zellen hergestellter Impfstoff).

Für die postexpositionelle Prophylaxe wird aufgrund des letalen Verlaufs der Erkrankung auf keine Kontraindikationen eingegangen.

An Nebenwirkungen sind möglich: lokale Schmerzen und Verhärtungen an der Stichstelle, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautreaktionen (Überempfindlichkeit bis Schock), angstbedingte Reaktionen, Myalgie, Arthralgie, gastrointestinale Störungen, sehr selten Enzephalitis oder Guillain-Barré-Syndrom.

2.5 Ziele der Tollwutimpfstrategie

Tabelle 1 zeigt die Ziele, die mit einer Tollwutimpfung erreicht werden müssen.

Von diesen Punkten ist die – möglichst lebenslange – Boosterbarkeit und damit der sichere Schutz nach Auffrischungsimpfung im Fall einer Exposition zweifellos der wichtigste.

Bezüglich der Boosterbarkeit nach längerer Zeit ist auf die Studien von Suwansrinon *et al.* [26] und Khawplod *et al.* [27] zu verweisen. Sie untersuchten prospektiv Personen, die eine prä- oder postexpositionelle Rabiesimpfung mit Gewebekultur-Impfstoffen i.d. oder i.m. erhalten hatten. Die Impfungen lagen fünf bis 21 Jahre zurück. Zu Beginn der Studie waren bei allen Probanden messbare Spiegel neutralisierender Antikörper vorhanden. Sie erhielten dann einen Booster von 0,1 ml Impfstoff i.d. an den Tagen 0 und 3. Neutralisierende Antikörper wurden an den Tagen 5, 7 und 14 bestimmt. Alle bis auf einen Probanden zeigten eine beschleunigte Antikörperantwort nach den beiden Boostern. Im Mai 2018 erschien ein systematischer Review zur Boosterbarkeit nach Tollwutimpfung [28], der 36 Studien inkludierte, von denen 19 für eine Metaanalyse geeignet waren. Die Antikörperspiegel nach primärer Impfung mit einem i.d. Schema waren niedriger als nach i.m. Applikation, in beiden Fällen war jedoch auch nach langer Zeit eine adäquate Boosterbarkeit gegeben.

Es gibt auch Daten – allerdings aus kleineren Studien mit einem nicht sehr breiten Altersspektrum (*cave* Primärimmunisierung bei Personen > 60 Jahre!) –, die zeigen, dass eine einzige Tollwutimpfung (eine Injektion i.m. oder zwei simultane Injektionen i.d.) genügt, um durch einen Booster nach einem Jahr eine robuste Immunantwort zu erzielen [29,30].

Das Schweizerische Expertenkomitee für Reisemedizin hat eine gegenüber der WHO-Empfehlung etwas modifizierte Impfpfempfehlung

Tabelle 1: Begründung und Ziele der „neuen“ Tollwutimpfstrategie

- Priming mit so wenig Dosen wie möglich
- Lebenslanger Erhalt der Memoryzellfunktion
- Lebenslange Boosterbarkeit
- Awareness der Reisenden bezüglich möglicher Tollwut-exposition und der post-expositionellen zusätzlichen Applikation von zwei Impfdosen (Tage 0 und 3)
- Exzessiver Alkoholkonsum
- Komorbiditäten (z.B. chronische Leber- oder Nierenerkrankung)
- Absolute Sicherheit, dass jedes verwendete Impfschema die Tollwut-erkrankung verhindert

Quellen: Hatz C

abgegeben [31]. Demnach sollen für die Grundimmunisierung zwei Impfungen im Abstand von ≤ 28 Tagen (mindestens jedoch im Abstand von 7 Tagen) gegeben werden. Dabei gilt: Je näher das Intervall an die idealen 28 Tage kommt, desto höher dürfte der resultierende Antikörperspiegel sein. Die i.m. Applikationsroute wird der intradermalen vorgezogen.

Bei immunkompromittierten Personen wird explizit das bisherige Standardschema mit Impfungen an den Tagen 0–7–(21/28) empfohlen.

Nach einem Jahr oder später – d.h. vor einer Reise in ein Gebiet mit schlechter Gesundheitsversorgung – wird vom Schweizerischen Expertenkomitee eine präexpositionelle Auffrischung empfohlen, die in den WHO-Empfehlungen nicht enthalten ist, jedoch aus immunologischer Sicht (Boosterung) plausibel erscheint.

2.6 Empfehlungen

- Die prinzipielle Empfehlung der zugelassenen präexpositionellen Tollwutimpfschemata an den Tagen 0–7–21 oder 0–3–7 bleibt weiterhin aufrecht.
- Für die präexpositionelle Tollwutprophylaxe bei Reisenden 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) [27].
- 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 weitere Auffrischung nach spätestens zehn Jahren, um die lebenslange Boosterbarkeit aufrechtzuerhalten, erscheint immunologisch (und in Anlehnung an die Erfahrung mit anderen Proteinimpfstoffen) plausibel, ist jedoch nicht evidenzbasiert.

3. Japanische Enzephalitis

3.1 Epidemiologie

Die Japanische Enzephalitis (JE) gehört zu den häufigsten viralen Erkrankungen in Asien (China, indischer Subkontinent und Südostasien) mit jährlich etwa 50.000 Erkrankungen, davon ca. 15.000 mit tödlichem Ausgang. Während die Fallzahlen in Ländern wie China, Korea oder Japan infolge lokaler Impfprogramme deutlich zurückgegangen sind, kann man in den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg von JE in den Bevölkerungen von Bangladesch, Myanmar, Nepal, Thailand, Vietnam und Indonesien verzeichnen (siehe Abb. 3); dabei liegt die Seroprävalenz in den Hochendemiezonen über 20%.

Für Reisende aus Nichtendemiegebieten ist das Erkrankungsrisiko mit dem JE-Virus allerdings generell als niedrig einzustufen. So wurden in einem Review zu den zwischen 1973 und 2008 publizierten Studien in 36 Jahren nur 55 Fälle bei Reisenden aus 17 Ländern gefunden [32]. 60% dieser Fälle waren Touristen (oder „Visiting Friends and Relatives“), 16% waren Auswanderer („expatriates“ oder kurz „expats“), 11% Soldaten, bei 13% war der Zweck der Reise unklar. Von den 29 Reisenden, für die Impfdaten zur Verfügung standen, war kein Einziger gegen JE geimpft. Die häufigsten Ansteckungsorte waren Thailand, Indonesien, China und die Philippinen.

3.2 Impfstoffe

Der in Europa ab dem 3. Lebensmonat zugelassene und in Österreich verfügbare Impfstoff ist ein mit Aluminium adjuvierter Ganzvirus-Totimpfstoff (Ixiaro[®]), der den in Verozellen gezüchteten JE-Virusstamm SA₁₄₋₁₄₋₂ (Genotyp III) enthält. Die früher verwendeten (aber nicht in Europa zugelassenen) JE-Impfstoffe, bei denen das Virus auf Mäusehirnen angezüchtet wurde, sind nicht mehr erhältlich.

Abbildung 3: Verbreitung der Japanischen Enzephalitis



Quelle: modifiziert nach [7]

3.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Kontraindikationen sind hohes Fieber und Unverträglichkeiten von Impfstoffbestandteilen. Nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sollte eine Impfung während der Gravidität oder in der Stillzeit durchgeführt werden (da hierzu keine Daten verfügbar sind).

An Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Myalgie, gastrointestinale Störungen und Hautveränderungen / lokale Reaktionen zu nennen.

3.4 Impfschema

Das Standardimpfschema mit dem zugelassenen JE-Impfstoff, das sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (ab zwei Monaten) angewandt werden kann, besteht aus zwei Impfungen im Abstand von vier Wochen und einer Auffrischungsdosis nach zwölf bis 24 Monaten. Nach Boosterung besteht eine Seroprotektionsrate von nahezu 100%. Zugelassen ist auch ein Kurzschema (0 – 7), das aber zur Zeit nur bei Erwachsenen angewandt werden kann, da die Studien nur Personen zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen hatten. Die Studien zeigten die Gleichwertigkeit zwischen Kurzschema (0 – 7) und Langschema (0 – 28) [33]. Die Antikörperspiegel nach einem Jahr entsprachen nach dem Kurzschema jenen des 0–28-Regimes [34]. Versuche, nur eine Dosis oder eine doppelte Dosis auf einmal zu verabreichen, führten hingegen nicht zu akzeptablen Serokonversionsraten. Diese lagen bei einmaliger Verimpfung einer doppelten Dosis, jeweils am Tag 56 nach Impfung, bei 41%, bei einer einmaligen, einfachen Dosis bei 26% [35]. Allerdings lag die Serokonversionsrate bei Patienten, die zunächst nur eine (einfache oder doppelte) Impfdosis erhalten hatten, bei fast 100%, wenn sie im

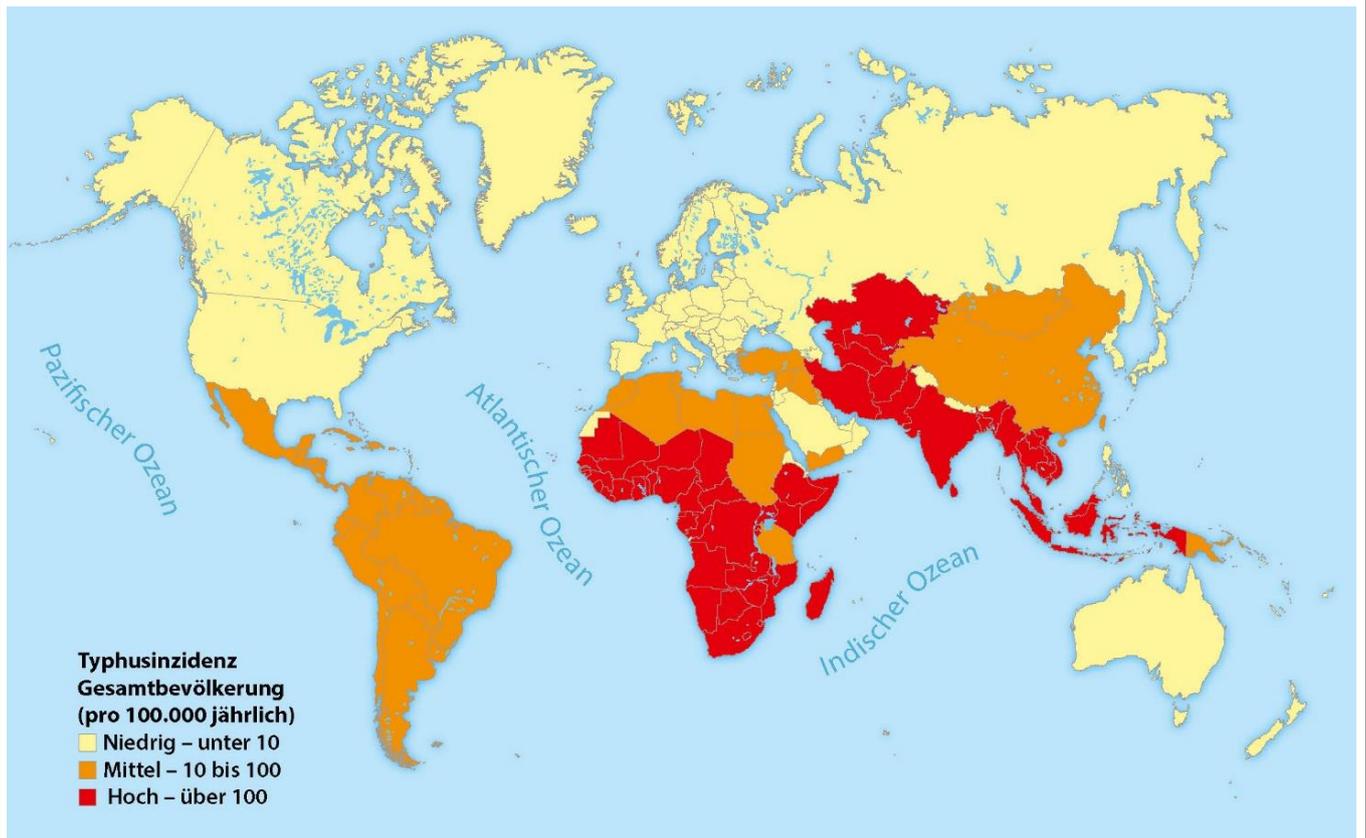
Monat 11 oder 23 geboostert wurden [36]. Ein Jahr nach einem Booster zu Monat 11 (d.h. zu Monat 24) lag die Seroprotektionsrate noch bei 88% [36]. Daher sollte vorzugsweise von den beiden zugelassenen Schemata nicht abgegangen werden.

Nach der empfohlenen Auffrischungsimpfung (nach ein bzw. zwei Jahren) ist laut Fachinformation mit einem Schutz für zehn Jahre zu rechnen. In einer österreichisch-deutschen Studie wurde mittels eines mathematischen Modells eine Schutzdauer von ca. 14 Jahren nach dem Booster errechnet [37]. Personen, die mit dem früher verwendeten, aus Maushirn gewonnenen Impfstoff (JE-MB) eine vollständige Grundimmunisierung erhalten haben, können mit JE-VC problemlos aufgefrischt werden [38–40]. Die mit JE-MB grundimmunisierten und mit JE-VC geboosterten Personen waren zwei Jahre danach nicht nur gegen den JE-Impfstamm geschützt; die Seroprotektionsraten gegen Stämme der Genotypen I bis IV lagen zwischen 89% und 100% (gegen Genotyp V wurde nicht getestet) [40].

3.5 Empfehlungen

- Ein konsequenter Mückenschutz (Abend- und frühe Nachtstunden) mit Repellenzien und Insektizid-behandelten Kleidern ist wichtig.
- Die zugelassenen Impfschemata gegen Japanische Enzephalitis sollten verwendet werden.
- Ist eine Grundimmunisierung nicht abgeschlossen (d.h. nur eine Impfung), so sollte mit der Grundimmunisierung neu begonnen werden. Sind jedoch bereits zwei Impfungen verabreicht worden, sollte eine dritte Impfung auch nach längerem Intervall (bis zu 10 Jahre) möglich sein (entsprechende Studien dazu fehlen aber).

Abbildung 4: Weltweite Verbreitung von Typhus



Quelle: modifiziert nach [42]

- Nach Grundimmunisierung und einer Boosterung nach zwölf bis 24 Monaten (0–28–365) ist von einer Impfschutzdauer von (mindestens) zehn Jahren auszugehen.
- Eine Grundimmunisierung bei Personen > 60 Jahren führt zu deutlich niedrigeren Antikörperspiegeln und einem höheren Prozentsatz von Nonrespondern (47%) als bei jüngeren Personen [41]. Ein zusätzlicher konsequenter Mückenschutz ist daher bei älteren Personen besonders wichtig. Eine Auffrischung nach einem Jahr ist bei diesen Personen unbedingt anzuraten [41].

4. Typhus

4.1 Epidemiologie

Die Datenlage zur weltweiten Typhusinzidenz ist (besonders auf dem afrikanischen Kontinent) sehr inkomplett, und daher lassen sich nur schwer gesicherte Aussagen treffen [42].

Dennoch kann weltweit eine kontinuierliche Abnahme der gemeldeten Typhusfälle verzeichnet werden, und zwar sowohl bei der absoluten Zahl der Fälle als auch relativ zur Bevölkerungszahl [43]. Die Inzidenz korreliert eng mit dem Zugang zu sauberem Wasser [42].

Der Großteil der Fälle (ca. 60%) tritt bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren auf. Die „Case Fatality Rate“ in Endemiegebieten liegt bei 2,8% der hospitalisierten Patienten.

Eine Schweizer Studie zeigte eine deutliche Abnahme der Typhusfälle bei Reisenden zwischen 1993 und 2004, wobei das Risiko auf dem indischen Subkontinent am höchsten war [44]. „Visiting Friends and Relatives“ haben im Vergleich zu anderen Reisenden ein etwa zehnmal so hohes Risiko, Typhus zu importieren [45].

In Österreich betrug die Zahl der importierten Typhusfälle zwischen 2007 und 2017 rund zehn pro Jahr, der Großteil davon aus Südasien

(die Herkunft wurde allerdings erst ab 2011 im elektronischen Meldeverzeichnis dokumentiert). In dieser Periode trat in Österreich kein Typhus-Todesfall auf [46].

Abb. 4 zeigt eine aktuelle Verbreitungskarte.

4.2 Impfstoffe

Oraler Lebendimpfstoff

Der orale Typhus-Lebendimpfstoff enthält Galaktose-Epimerase-defiziente *Salmonella typhi* 21a und erzeugt vor allem eine lokale Immunität im Darm. Das Impfschema lautet: je eine Gabe an den Tagen 1, 3 und 5 (in den USA ist eine vierte Gabe vorgesehen). Der Schutzeintritt liegt etwa eine Woche nach der dritten Gabe. Die Schutzdauer ist unklar und wird mit einem bis fünf Jahren angegeben. Auch die Schutzrate wird sehr unterschiedlich beurteilt. Zudem kommt es zu Interaktionen mit verschiedenen Malariamedikamenten und mit Antibiotika [47].

In einer Studie aus Chile, Area Occidente, mit den hierzulande erhältlichen magensaftresistenten Kapseln wurde – bei allerdings sehr niedriger Typhusinzidenz – eine Schutzrate von 67% gefunden; in anderen Studien mit höherer Inzidenz allerdings nur Schutzraten von 33% (Chile, Area Sur Oriente) bzw. 42% (Sumatra) [43].

Parenteraler Vi-Polysaccharidimpfstoff

Ein i.m. (evtl. auch s.c.) applizierbarer, nicht konjugierter Polysaccharidimpfstoff (Vi-PS) ist ebenfalls erhältlich. Es handelt sich um eine einmalige Impfung, die drei Jahre Schutz gewähren soll, wobei die Schutzrate mit 60 bis 70% angegeben wird. Hier gibt es allerdings keine Daten für Reisende. Die einzige Studie, die sich auf einen Zeitraum von 36 Monaten bezieht, zeigte eine Schutzrate von lediglich 55% [48].

In einem Challenge-Modell verglich eine rezente Studie den zugelassenen, unkonjugierten Polysaccharidimpfstoff (Vi-PS) mit einem noch nicht zugelassenen konjugierten Kandidaten-Impfstoff (Vi-TT) bei ungeimpften Probanden. Die Wirksamkeit lag bei 54,6% für Vi-TT und bei 52,0% für Vi-PS [49].

4.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Der orale Lebendimpfstoff ist bei immunsupprimierten Personen laut Fachinformation kontraindiziert. Es lässt sich jedoch argumentieren, dass der in der Impfung verwendete Stamm *Salmonella typhi* 21a aufgrund eines induzierten Enzymdefekts keine Galaktose verstoffwechsellern und deshalb auch nicht invasiv werden kann. Allerdings wäre die Wirkung der Impfung bei Immunsupprimierten wohl noch schlechter als bei Immunkompetenten.

Folgende Nebenwirkungen werden für den oralen Impfstoff angegeben: gastrointestinale Störungen, Fieber, Kopfschmerzen, Hautveränderungen, Allergien und Schwindel. Der Polysaccharidimpfstoff kann folgende Nebenwirkungen haben: lokale Reaktionen, Fieber, Anaphylaxie, gastrointestinale Störungen, Müdigkeit und vasovagale Synkopen.

4.4 Impfstrategie

Für die Impfempfehlung und die Durchführung (oder Nicht-Durchführung) einer Typhusimpfung gelten folgende drei Überlegungen:

- Die Typhusinzidenz ist bei Reisenden rückläufig und insgesamt sehr gering. In den D-A-CH-Ländern hat es seit Jahren keinen Todesfall mehr gegeben.
- Die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Impfstoffe ist für Reisende nicht gut evaluiert. Sie zeigen insgesamt jedoch eine sehr bescheidene Effektivität (die allerdings auch nicht geringer ist als z. B. jene der Influenzaimpfung).
- Typhus ist behandelbar, was allerdings durch vorhandene Antibiotikaresistenzen erschwert wird. Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums muss sich nach der lokalen Resistenzsituation richten [50].

Das Für und Wider der Typhusimpfung lässt sich anhand unterschiedlicher Kriterien darstellen.

Kriterium Impfstoff:

- Für die Impfung spricht zunächst die gute Verträglichkeit, der geringe Preis, die hohe Akzeptanz durch Reisende, die Tatsache, dass es sich um eine schwere, hospitalisierungspflichtige Erkrankung handelt, und die Probleme mit der Antibiotikaresistenz.
- Dagegen spricht die insgesamt mäßige Wirksamkeit, der mangelhafte Effektivitätsnachweis bei Reisenden, das Fehlen einer klar definierten Schutzdauer, die Tatsache, dass es sich um eine behandelbare Erkrankung handelt, und der eher geringe Impfbefit [51].

Kriterium Reiseziel:

- Empfehlung zur Impfung ergeben sich aus Inzidenzraten von Typhuserkrankungen bei Reisenden nach Indien und ostwärts bis einschließlich Papua-Neuguinea, weiters in die ressourcenärmsten Länder Afrikas, und generell eher dann, wenn ländliche Regionen besucht werden.
- Keine Notwendigkeit der Impfung ergibt sich beim Besuch touristisch gut erschlossener Destinationen, wie z. B. Städtereisen.

Kriterium Reisende:

- Geimpft werden sollten Expats, Personen mit Langzeitaufenthalten im Endemiegebiet, Personen, die unter schlechten hygienischen Bedingungen reisen, „Visiting Friends and Relatives“ sowie Personen unter Protonenpumpenhemmern bzw. mit Achlorhydrie.

- Nicht geimpft werden sollten Touristen (z. B. Badeaufenthalte, geführte Rundreisen, Städtetourismus) und Geschäftsreisende.

4.5 Empfehlungen

- Insgesamt sollte die Indikation für die Typhusimpfung präziser gestellt werden.
 - Eine Impfung ist vorwiegend für den südasiatischen und teilweise für den südostasiatischen Raum absolut vertretbar.
 - Die Impfindikation für andere Reiseziele hängt von der Art der Reise und der lokalen Epidemiologie ab.
 - Lokale Ausbrüche sollten für die Indikation stärker gewichtet werden (siehe [52]).
- Die eingeschränkte Wirksamkeit der Typhusimpfung muss den Impfungen gegenüber erwähnt werden.
- Lebensmittel-, Wasser- und Händehygiene haben einen bedeutenden Stellenwert in der Prävention des Typhus.
- Konjugatvakzinen werden erst in einigen Jahren in der EU zur Verfügung stehen.

5. Meningokokken

5.1 Epidemiologie

Die fünf humanpathogenen Meningokokken-Serogruppen zeigen sehr unterschiedliche Verbreitungsmuster. In den Industrieländern (inkl. Lateinamerika) herrschen die Serogruppen B und C vor, während im sogenannten afrikanischen Meningitisgürtel vor allem die Serogruppen C, W und X eine Rolle spielen. Die Serogruppe A, die vormals in Afrika vorherrschend war, ist aufgrund von Impfkampagnen deutlich zurückgegangen.

Abbildung 5 zeigt den afrikanischen Meningitisgürtel, der sich von Senegal, Gambia und Guinea-Bissau im Westen des Kontinents bis nach Äthiopien im Osten zieht. Diese Länder haben ein hohes endemisches Risiko, während Länder nördlich und südlich des Gürtels (erweiterter Meningitisgürtel) ebenfalls ein erhöhtes, aber nicht ganz so hohes Risiko aufweisen.

Die Länder des Meningitisgürtels zeigen weltweit die höchste Inzidenz an invasiven Meningokokkenkrankungen. In den Trockenzeiten (Dezember bis Juni) treten dort periodisch, alle fünf bis zwölf Jahre, große Epidemien mit bis zu 1.000 Fällen / 100.000 Einwohner auf, die alle Altersgruppen betreffen. Außerhalb von Epidemien sind vor allem kleine Kinder betroffen.

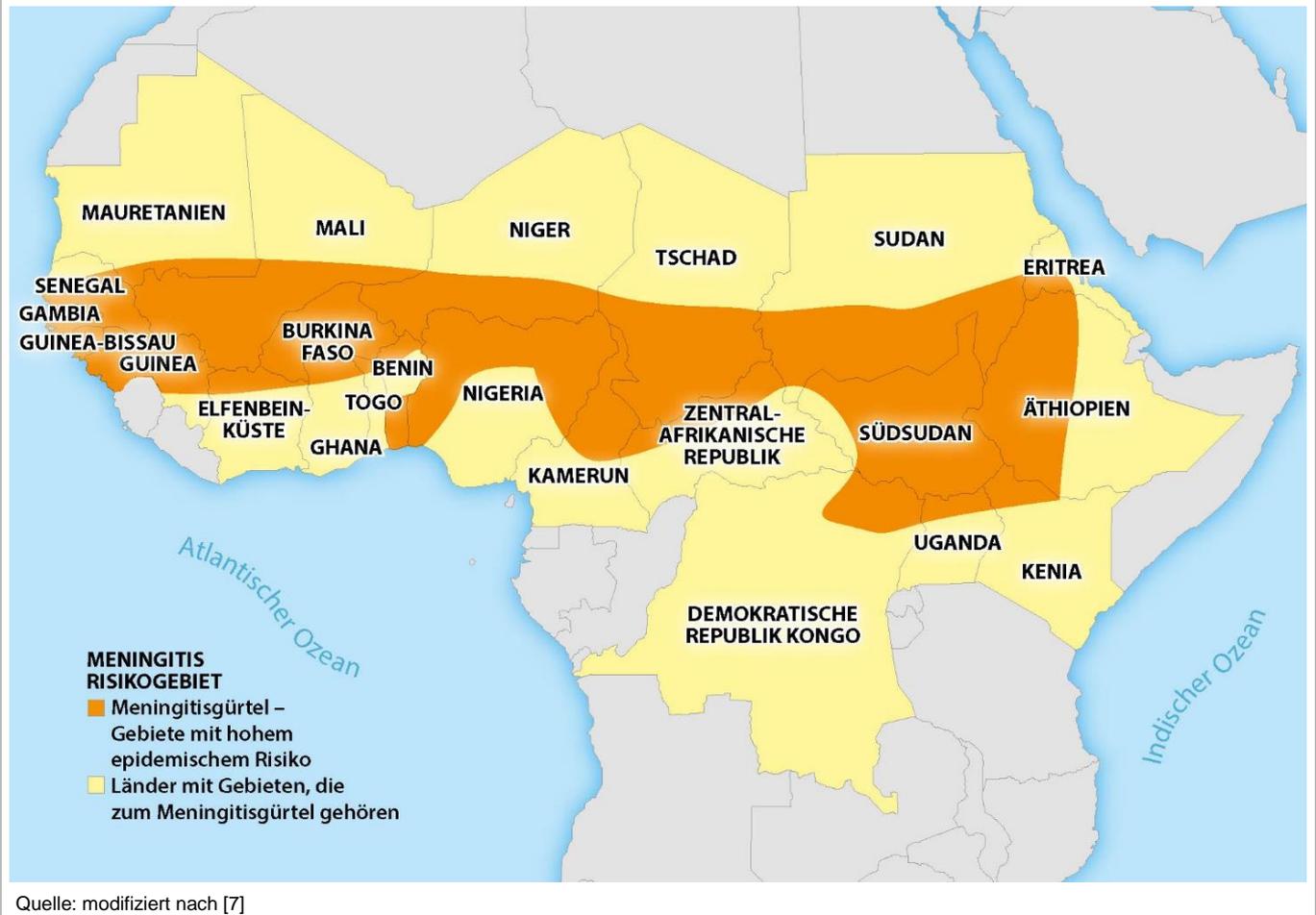
Hochrisikogebiete können aber auch der Nahe Osten / Arabische Halbinsel, Nordafrika und Ostafrika sein.

Bei Reisen in den Meningitisgürtel sollte die konjugierte, quadrivalente Impfung gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y verabreicht werden. Zu beachten ist jedoch auch, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der im Meningitisgürtel auftretenden Meningitiden nicht durch Meningokokken, sondern durch Pneumokokken verursacht wird [53].

Daher ist eine Pneumokokkenimpfung auf jeden Fall für Kinder und ältere Menschen zu erwägen. Weiters lässt sich argumentieren, dass bei relativer Zunahme von Pneumokokken als Meningitiserreger auch Personen außerhalb der genannten Risikogruppen gegen Pneumokokken geimpft werden [53].

Hadj: Die sogenannte Hadj (Pilgerfahrt von Muslimen nach Mekka, Saudi-Arabien) findet jährlich statt und ist mit ca. zwei Millionen Pilgern die größte Menschenansammlung der Welt. Es kann dabei zu großen Ausbrüchen an Meningokokkeninfektionen kommen, die ca. zur Hälfte die lokale Bevölkerung (v. a. Kinder), zur anderen Hälfte Pilger betreffen, durch deren Heimkehr dann eine weltweite Ausbreitung möglich ist. Bei den Ausbrüchen 2000/2001 kam es zu einem Wechsel des Haupterregers von Serogruppe A zu einem hypervirulenten Stamm aus Serogruppe W. Saudi-Arabien schreibt für die Einreise eine konjugierte quadrivalente Impfung vor, die mindestens zehn Tage, höchstens fünf Jahre alt sein darf.

Abbildung 5: Der afrikanische Meningitisgürtel



Quelle: modifiziert nach [7]

Andere Länder: Bei Reisen in Länder abseits des Meningitisgürtels und der Hadj ist eine Meningitisimpfung in der Regel nur dann empfohlen, wenn in diesen Ländern Ausbrüche vorliegen oder besondere Risikofaktoren bestehen. Kinder und Jugendliche sollten nach den Empfehlungen des Österreichischen Impfplans geimpft sein, wobei auch die Empfehlungen des Reiselands zu beachten sind. Was die Wirksamkeit der Impfung betrifft, liegen Daten bis zu fünf Jahren vor – deshalb sollten bei entsprechendem Expositionsrisiko Boosterungen alle fünf Jahre durchgeführt werden.

Tabelle 2 zeigt weitere Faktoren, die das Risiko für Meningokokken-erkrankungen beeinflussen.

Massenveranstaltungen: Bestimmte Massenveranstaltungen (mit *per definitionem* mehr als 1.000 Teilnehmern) wie z.B. Sportereignisse oder Tanzfeste können eventuell das Risiko für kleinere Meningokokkenausbrüche mit sich bringen [54]. Hier sind Meningokokkenimpfungen (A, C, W135, Y und B) vor allem auch für jugendliche Teilnehmer zu erwägen.

Reiseunabhängige Impfeempfehlung:

Colleges und Universitäten: Nach den Ländern des Meningitisgürtels und der Hadj ist die dritthäufigste Ursache von Meningokokkeninfektionen weltweit bereits der Aufenthalt in Schlafsälen von Gemeinschaftseinrichtungen (v.a. Colleges und Universitäten in den USA). Betroffen sind vor allem Erstsemestrige („freshmen“). Früher war der Erreger typischerweise Serogruppe C, nach Einführung der quadrivalenten Impfung kam es in den letzten Jahren zu Ausbrüchen durch Serogruppe B, sodass in manchen Institutionen bereits die Impfung gegen Serogruppe B verpflichtend ist [55].

Risikogruppe Homosexuelle/MSM: Die nasopharyngeale Besiedelung mit Meningokokken ist bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), häufiger als bei heterosexuellen Männern. Auch urethrale und rektale Kolonisationen wurden beobachtet. Meningokokkenausbrüche (Serogruppe C) unter MSM wurden seit 2001 aus nordamerikanischen Städten gemeldet. In Folge führten dort viele Großstädte kostenlose Impfkampagnen für diese Risikogruppe, auch für Nichtversicherte, ein.

Auch in Europa gab es 2013 derartige Ausbrüche in MSM-Communities, etwa in Paris, in Belgien oder in Berlin. Aus den Niederlanden und Großbritannien wurden keine solchen Ausbrüche berichtet, was möglicherweise mit den guten Durchimpfungsraten zusammenhängt.

Die quadrivalente Impfung, aber auch die Impfung gegen Serogruppe B ist für MSM mit Risikoverhalten zu empfehlen. Aufgrund der hohen genetischen Homologie zwischen *Neisseria meningitidis* und *N. gonorrhoeae* könnte es durch Impfung gegen Gruppe-B-Meningokokken (4CmenB – Bexsero®) auch zu reduzierten Raten an Gonorrhoe kommen [56].

Risikogruppe Immunsupprimierte/HIV: HIV-positive Personen haben ein um den Faktor 5–13 erhöhtes Risiko für Meningokokken-erkrankungen. In den USA gibt es daher seit 2016 die Empfehlung, alle HIV-positiven Menschen mit dem quadrivalenten Impfstoff (A, C, W135, Y) zu impfen [57]. Europäische Fachgesellschaften haben diese Empfehlung bisher noch nicht übernommen. HIV-positiven Reisenden sollte die Impfung jedoch angeboten werden, vor allem wenn zusätzliche Risikofaktoren (riskantes Sexualverhalten, Besuch von Massenveranstaltungen, Nikotinabusus etc.) vorliegen.

HIV-positiven Reisenden sollte die Impfung (bevorzugt gegen A/C/W135/Y und B) jedoch angeboten werden.

Tabelle 2: Risikofaktoren für Meningokokkenerkrankungen

Art der Reise	Aktivitäten während der Reise, Länge des Aufenthalts
	Interaktion mit lokaler Bevölkerung
	Interaktion mit großen Menschenansammlungen
Individuelle RF	Asplenie
	Angeborene Komplementdefekte, andere Immundefekte
	HIV-Infektion (5–13fach erhöht), Rauchen (2–3fach erhöht), chronische, mit Immunsuppression einhergehende Erkrankungen
Besondere RF	Jugendliche und Studenten in Gemeinschafts-unterkünften
	MSM („Men who have sex with men“)
	Massenveranstaltungen wie Sportereignisse und Musikfestivals, Hadj

Quellen: Hatz C

5.2 Impfstoffe

Es gibt neben den monovalenten Impfstoffen gegen die Serogruppen C (und A, dies aber nicht in Europa) seit einigen Jahren tetravalente Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y (Nimenrix®, Menveo®). Es handelt sich dabei um Totimpfstoffe, die an ein Trägerprotein gekoppelte Kapselpolysaccharide der Erreger enthalten.

Weiters gibt es nun auch Impfstoffe gegen Meningokokken Serogruppe B (Bexsero®, Trumenba®), bei denen es sich (im Unterschied zu den gegen die anderen Serogruppen gerichteten Polysaccharidimpfstoffen) um Proteinimpfstoffe handelt.

5.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Kontraindikationen sind nicht beschrieben.

Impfstoffe gegen Serogruppen A, C, W135, Y: Lokale Reaktionen, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Magen/Darm, Haut, Fieber, Müdigkeit, psychogene Reaktionen.

Impfstoffe gegen Serogruppe B: lokale Reaktionen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Essstörungen, ungewöhnliches Schreien, Krämpfe, Diarrhö, Erbrechen, Hautausschläge und psychogene Reaktionen.

5.4 Impfstrategie

Die tetravalenten Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y werden bei Kindern ab zwei Jahren (bei Nimenrix® laut Fachinformation ab der 6. Lebenswoche), Jugendlichen und Erwachsenen als Einzeldosis i.m. verabreicht.

Bexsero® wird (außer bei Kindern unter fünf Monaten) als zwei Einzeldosen im Abstand von mindestens einem Monat gegeben, eine Auffrischung ist derzeit nicht vorgesehen.

Für Trumenba® existieren zurzeit zwei Schemata (zugelassen ab 10 Jahren): entweder zwei Dosen im Abstand von sechs Monaten oder drei Dosen (zwei im Abstand von einem Monat und eine dritte

Dosis vier Monate später). Nach beiden Schemata sollte bei bestehendem Risiko einer invasiven Meningokokkenerkrankung eine Auffrischungsimpfung in Betracht gezogen werden. Bexsero® und Trumenba® sind nicht austauschbar verwendbar.

5.5 Empfehlungen

- Alle Kinder und Jugendlichen sollten gemäß dem Österreichischen Impfplan gegen Meningokokken geimpft werden.
- Als Reiseimpfung ist die Meningokokkenimpfung (gegen A/C/W135/Y und B) für Reisende in Hochrisikogebiete wie z.B. Saudi-Arabien (Hadj – hier ist die Impfung verpflichtend), den afrikanischen Meningitisgürtel und in Länder mit aktuellen Ausbrüchen zu empfehlen. (In diesem Kontext sollte auch an Jugendliche und junge Erwachsene gedacht werden, die für eine gewisse Zeit im Kontext von Hilfs- und Sozialprojekten nach Afrika reisen.)
- Weiters sind Impfungen gegen Meningokokken (A/C/W135/Y und B) zu erwägen:
 - In Gebieten mit mittlerem Risiko bei Gegebenheiten, die mit einer Risikoerhöhung einhergehen. Dazu gehören: langer Aufenthalt, viel Kontakt mit lokaler Bevölkerung, Kontakt mit großen Menschenansammlungen.
 - In Gebieten mit allgemein niedrigem Risiko falls
 - Umstände mit höherer Infektionswahrscheinlichkeit bestehen. Dazu gehören Jugendliche an Universitäten oder in Studentenheimen, besonders im angloamerikanischen Raum, Massenveranstaltungen und sexuelles Risikoverhalten (MSM).
 - Bei Personen, bei denen individuell eine erhöhte Anfälligkeit besteht durch angeborene oder erworbene Erkrankungen wie z.B. Asplenie, gewisse Immundefekte, HIV-Infektion, chronische Erkrankungen, die mit Immunsuppression einhergehen, und Nikotinabusus.

Literatur

1. World Health Organization/WHO): **Yellow Fever Situation Report. 30th June 2016.** <https://www.who.int/emergencies/yellow-fever/situation-reports/30-june-2016/en/> (last accessed: 02/09/2018)
2. Pan-American Health Organization (PAHO): **Epidemiological Alerts and Updates.** https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1239:2009-epidemiological-alerts-and-updates&Itemid=2291&lang=en (last accessed: 02/09/2018)
3. Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, Brady OJ, Marinho F, Deshpande A, Longbottom J, Browne AJ, Kraemer MUG, O'Reilly KM, Hombach J, Yactayo S, de Araújo VEM, da Nóbrega AA, Mosser JF, Stanaway JD, Lim SS, Hay SI, Golding N, Reiner RC Jr: **Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis.** *Lancet Infect Dis*, 2017; 17(11):1209–1217. doi:10.1016/s1473-3099(17)30419-x

4. Weigand G: **Yellow Fever – Americas (24): Germany ex Brazil (Rio de Janeiro)**. ProMED-mail post 27 Mar 2018. <http://www.promedmail.org> (last accessed: 14/09/2018)
5. [Keine Autoren angegeben:] **Yellow Fever – Americas (34): Switzerland ex French Guiana**. ProMED-mail post 15 Aug 2018. <http://www.promedmail.org> (last accessed: 14/09/2018)
6. Gossner CM, Haussig JM, de Bellegarde de Saint Lary C, Kaasik Aaslav K, Schlagenhauf P, Sudre B: **Increased risk of yellow fever infections among unvaccinated European travellers due to ongoing outbreak in Brazil**, July 2017 to March 2018. *Euro Surveill*, 2018; 23(11). doi:10.2807/1560-7917.Es.2018.23.11.18-00106
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Yellow Book 2018**. <https://www.cdc.gov/features/yellowbook/index.html> (last accessed: 01/09/2018)
8. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B: **Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk**. *CMAJ*, 2011; 183(4):E243–E245. doi:10.1503/cmaj.100619
9. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE: **Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007–13**. *J Travel Med*, 2016; 23(5): taw045. doi:10.1093/jtm/taw045
10. Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015; 64(23):647–650. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6423a5.htm>
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE) for yellow fever vaccine booster doses**. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/yf-vac-boost.pdf> (last accessed : 02/09/2018)
12. Sixty-Seventh World Health Assembly: **Implementation of the International Health Regulations (2005)**. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R13-en.pdf (last accessed: 30/08/2018)
13. World Health Organization (WHO): **Background Paper on Yellow Fever Vaccine**. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf (last accessed: 14/09/2018)
14. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT): **Statement on the Use of Booster Doses of Yellow Fever Vaccine**. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/use-booster-doses-yellow-fever-vaccine.html> (last accessed: 18/11/2018)
15. Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, Lafrenz M: **Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibit**. *Trop Med Int Health*, 1999; 4(12):867–871. doi:10.1046/j.1365-3156.1999.00496.x
16. Lindsey NP, Horiuchi KA, Fulton C, Panella AJ, Kosoy OI, Velez JO, Krow-Lucal ER, Fischer M, Staples JE: **Persistence of yellow fever virus-specific neutralizing antibodies after vaccination among US travellers**. *J Travel Med*, 2018; 25(1):tay108. doi:10.1046/j.1365-3156.1999.00496.x
17. Plotkin SA, Orenstein W, Offit, PA, Edwards KM: *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. ISBN 978-0-3233-5761-6 (hardcover)
18. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines: **Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults**. *Vaccine*, 2014; 32(39):4977–4984. doi:10.1016/j.vaccine.2014.07.021
19. Câmara FP1, de Carvalho LM, Gomes AL: **Demographic profile of sylvatic yellow fever in Brazil from 1973 to 2008**. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2013; 107(5):324–327. doi:10.1093/trstmh/trt014
20. Campi-Azevedo AC, Costa-Pereira C, Antonelli LR, Fonseca CT, Teixeira-Carvalho A, Villela-Rezende G, Santos RA, Batista MA, Campos FM, Pacheco-Porto L, Melo Júnior OA, Hossell DM, Coelho-dos-Reis JG, Peruhype-Magalhães V, Costa-Silva MF, de Oliveira JG, Farias RH, Noronha TG, Lemos JA, von Doellinger VdosR, Simões M, de Souza MM, Malaquias LC, Persi HR, Pereira JM, Martins JA, Dornelas-Ribeiro M, Vinhas AdeA, Alves TR, Maia MdeL, Freire MdaS, Martins RdeM, Homma A, Romano AP, Domingues C, Tauil PL, Vasconcelos PF, Rios M, Caldas IR, Camacho LA, Martins-Filho OA: **Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination**. *Hum Vaccin Immunother*, 2016; 12(2):491–502. doi:10.1080/21645515.2015.1082693
21. World Health Organization(WHO): **Rabies – Epidemiology and burden of disease**. <https://www.who.int/rabies/epidemiology/en/> (last accessed: 19/11/2018)
22. World Health Organization(WHO): **Rabies vaccines; WHO position paper – April 2018**. https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/ (last accessed: 16/09/2018)
23. World Health Organization – Department of Control of Neglected Tropical Diseases: **Human rabies. 2016 updates and call for data**. https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9207/en/ (last accessed: 18/11/2018)
24. World Health Organization Strategic Advisory Board of Experts (SAGE): **Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position**. https://www.who.int/rabies/resources/who_cds_ntd_nzd_2018.04/en/ (last accessed: 30/08/2018)
25. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, Tsoumanis A, Ravinetto R, Heuninckx W, van Loen H, Brochier B, Van Gucht S, Van Damme P, Van Herwege Y, Bottieau E: **Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a non-inferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days**. *Clin Infect Dis*, 2018; ciy513 [Epub ahead of print]. doi:10.1093/cid/ciy513
26. Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, Banjongkasaena U, Lertjarutorn S, Boonchang S, Suttisri R, Khowplod P, Daviratanasilpa S, Sitprija V: **Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity**. *Vaccine*, 2006; 24(18):3878–3880. doi:10.1016/j.vaccine.2006.02.027
27. Khawplod P, Wilde H, Benjavongkulchai M, Sriaroon C, Chomchey P: **Immunogenicity study of abbreviated rabies preexposure vaccination schedules**. *J Travel Med*, 2007; 14(3):173–176. doi:10.1111/j.1708-8305.2007.00120.x
28. Langedijk AC, De Pijper CA, Spijker R, Holman R, Grobusch MP, Stijns C: **Rabies Antibody Response After Booster Immunization: A Systematic Review and Meta-analysis**. *Clin Infect Dis*, 2018; 67(12):1932–1947. doi:10.1093/cid/ciy420
29. Jonker EFF, Visser LG: **Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study**. *J Travel Med*, 2017; 24(5):tax033. doi:10.1093/jtm/tax033
30. Khawplod P, Jaijaroensup W, Sawangvaree A, Prakongsri S, Wilde H: **One clinic visit for pre-exposure rabies**

- vaccination (a preliminary one year study). *Vaccine*, 2012; 30(19):2918–2920. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.028
31. Hatz C, Kling KK, Neumayr A, Chappuis F, Zanoni R, Eperon G, Staehelin C, Fehr J, Etter H, Landry P, Antonini P, Bühler S, Beck B, Veit O, Genton B: **Kommentar des Schweizerischen Expertenkomitees für Reisemedizin: Neues Tollwutimpfschema in der Reisemedizin.** *Swiss Med Forum*, 2018; 18(32):626–627. doi:10.4414/smf.2018.03356
 32. Hills SL, Griggs AC, Fischer M: **Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973–2008.** *Am J Trop Med Hyg*, 2010; 82(5):930–936. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0676
 33. Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, Bühler S, Paulke-Korinek M, Nothdurft HD, Reisinger E, Ahmed K, Bosse D, Meyer S, Costantini M, Pellegrini M: **Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen With Japanese Encephalitis Vaccine in Combination With a Rabies Vaccine: A Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study.** *J Travel Med*, 2015; 22(4):25–231. doi:10.1111/jtm.12210
 34. Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M, Bühler S, Bosse D, Meyer S, Fragapane E, Costantini M, Pellegrini M, Lattanzi M, Dovali C: **One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series.** *J Travel Med*, 2016; 23(3):taw011. doi:10.1093/jtm/taw011
 35. Schuller E, Klade CS, Wöfl G, Kaltenböck A, Dewasthaly S, Tauber E: **Comparison of a single, high-dose vaccination regimen to the standard regimen for the investigational Japanese encephalitis vaccine, IC51: a randomized, observer-blind, controlled Phase 3 study.** *Vaccine*, 2009; 27(15):2188–2193. doi:10.1016/j.vaccine.2008.12.062
 36. Dubischar-Kastner K, Eder S, Buerger V, Gartner-Woelfl G, Kaltenboeck A, Schuller E, Tauber E, Klade C: **Long-term immunity and immune response to a booster dose following vaccination with the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO, IC51.** *Vaccine*, 2010; 28(32):5197–5202. doi:10.1016/j.vaccine.2010.05.069
 37. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Kundi M, Zwazl I, Seidl-Friedrich C, Jelinek T: **Persistence of antibodies six years after booster vaccination with inactivated vaccine against Japanese encephalitis.** *Vaccine*, 2015; 33(30):3600–3604. doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.037
 38. Erra EO, Askling HH, Rombo L, Riutta J, Vene S, Yoksan S, Lindquist L, Pakkanen SH, Huhtamo E, Vapalahti O, Kantele A: **A single dose of vero cell-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine (Ixiaro) effectively boosts immunity in travelers primed with mouse brain-derived JE vaccines.** *Clin Infect Dis*, 2012; 55(6):825–834. doi:10.1093/cid/cis542
 39. Woolpert T, Staples JE, Faix DJ, Nett RJ, Kosoy OI, Biggerstaff BJ, Johnson BW, Sracic M, Fischer M: **Immunogenicity of one dose of Vero cell culture-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine in adults previously vaccinated with mouse brain-derived JE vaccine.** *Vaccine*, 2012; 30(20):3090–3096. doi:10.1016/j.vaccine.2012.02.063
 40. Erra EO, Askling HH, Yoksan S, Rombo L, Riutta J, Vene S, Lindquist L, Vapalahti O, Kantele A: **Cross-protection elicited by primary and booster vaccinations against Japanese encephalitis: a two-year follow-up study.** *Vaccine*, 2013; 32(1):119–123. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.055
 41. Wagner A, Garner-Spitzer E, Jasinska J, Kollaritsch H, Stiasny K, Kundi M, Wiedermann U: **Age-related differences in humoral and cellular immune responses after primary immunisation: indications for stratified vaccination schedules.** *Sci Rep*, 2018; 8(1):9825. doi:10.1038/s41598-018-28111-8
 42. Mogasale V, Maskery B, Ochiai RL, Lee JS, Mogasale VV, Ramani E, Kim YE, Park JK, Wierzb TF: **Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: a systematic, literature-based update with risk-factor adjustment.** *Lancet Glob Health*, 2014; 2(10):e570–e580. doi:10.1016/S2214-109X(14)70301-8
 43. World Health Organization (WHO) – Strategic Advisory Group of Experts on Immunization: **SAGE Meeting of October 2017.** https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/ (last accessed: 03/09/2018)
 44. Keller A, Frey M, Schmid H, Steffen R, Walker T, Schlagenhauf P: **Imported typhoid fever in Switzerland, 1993 to 2004.** *J Travel Med*, 2008; 15(4):248–251. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00216.x
 45. Patel TA, Armstrong M, Morris-Jones SD, Wright SG, Doherty T: **Imported enteric fever: case series from the hospital for tropical diseases, London, United Kingdom.** *Am J Trop Med Hyg*, 2010; 82(6):1121–1126. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0007
 46. AGES sowie Bundesministerium für Arbeit Soziales Gesundheit und Konsumentenschutz: 2018
 47. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Vivotif Kapseln.** https://aspregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=2-00011&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 19/11/2018)
 48. Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Le Cam NN: **Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization.** *Vaccine*, 1996; 14(5):435–438. doi:10.1016/0264-410X(95)00186-5
 49. Jin C, Gibani MM, Moore M, Juel HB, Jones E, Meiring J, Harris V, Gardner J, Nebykova A, Kerridge SA, Hill J, Thomaidis-Brears H, Blohmke CJ, Yu LM, Angus B, Pollard AJ: **Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella Typhi*: a randomised controlled, phase 2b trial.** *Lancet*, 2017; 390(10111):2472–2480. doi:10.1016/s0140-6736(17)32149-9
 50. Andrews JR, Qamar FN, Charles RC, Ryan ET: **Extensively Drug-Resistant Typhoid—Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time?** *N Engl J Med*, 2018; 379(16):1493–1495. doi:10.1056/NEJMp1803926
 51. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT): **Statement on International Travellers and Typhoid.** http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-98-2014-eng.pdf (last accessed: 19/11/2018)
 52. World Health Organization (WHO): **Disease Outbreak News (DONs).** <https://www.who.int/csr/don/en/> (last accessed: 19/11/2018)
 53. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoon RC, Bhavsar A, Kyaw MH: **Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis.** *PLoS One*, 2018; 13(6):e0198772. doi:10.1371/journal.pone.0198772

54. Badahdah AM, Rashid H, Khatami A, Booy R: **Meningococcal disease burden and transmission in crowded settings and mass gatherings other than Hajj/Umrah: A systematic review.** *Vaccine*, 2018; 36(31): 4593–4602. doi:10.1016/j.vaccine.2018.06.027
55. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW: **Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015; 64(41):1171–1176. doi:10.15585/mmwr.mm6441a3
56. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, Black S: **Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study.** *Lancet*, 2017; 390(10102):1603–1610. doi:10.1016/s0140-6736(17)31449-6
57. MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, Ortega-Sanchez IR, Martin SW: **Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons – Advisory Committee on Immunization Practices, 2016.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016; 65(43):1189–1194. doi:10.15585/mmwr.mm6543a3

Interessenkonflikte

Alle Autoren haben unentgeltlich an diesem Projekt mitgearbeitet.

Ursula Wiedermann: In den letzten fünf Jahren: Wissenschaftliche Kooperationsprojekte (an der MedUniWien, Phase III/IV-Studien) mit Pfizer, Novartis/GSK, Themis, Imugene. Scientific Officer / Scientific Advisory Board von Imugene (Biotech Australia).

Herwig Kollaritsch: In den letzten fünf Jahren – Vorträge zu Impfstoffen ohne Produktbezug – finanziert von Sanofi Pasteur, MSD, Pfizer.

Andrea Grisold: In den letzten fünf Jahren – keine.

Christoph Hatz: In den letzten fünf Jahren: von der Firma Novartis / später GSK sowie Takeda finanzierte Vakzine-Studien. Vorträge zu reisemedizinischen Themen ohne Produktbezug, finanziert von Spirig, Bayer, Sanofi Pasteur MSD, und GSK. Keine Übernahme der Kosten für Kongressreisen und Tagungsgebühren von wissenschaftlichen Veranstaltungen.

Ursula Hollenstein: In den letzten fünf Jahren Vorträge und schriftliche Beiträge zu Impfstoffen und Reisemedizin ohne Produktbezug, finanziert von Eli Lilly, Valneva, Fresenius Kabi.

Heidemarie Holzmann: In den letzten fünf Jahren – Vorträge, die Impfstoffen inkludierten, organisiert von Roche und DiaSorin.

Maria Kitchen: In den letzten fünf Jahren – keine.

Ingomar Mutz: Honorar für Vorträge zu Impfstoffen (Baxter, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth/Pfizer und GSK); Honorar für Beratungstätigkeit als Mitglied von Data Safety Monitoring Committees (Baxalta, CureVac, Pfizer).

Florian Thalhammer: In den letzten fünf Jahren – keine.

Angelika Wagner: In den letzten fünf Jahren – keine.

Günter Weiss: In den letzten fünf Jahren – keine.

Christoph Wenisch: In den letzten fünf Jahren – keine.



Reiseimpfungen mit spezieller Indikation:

Gelbfieber, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Typhus, Meningokokken

Ursula WIEDERMANN, Herwig KOLLARITSCH, Andrea GRISOLD, Christoph HATZ, Ursula HOLLENSTEIN, Heidemarie HOLZMANN, Maria KITCHEN, Ingomar MUTZ, Florian THALHAMMER, Angelika WAGNER, Günter WEISS & Christoph WENISCH

Intrinsic Activity, 2019; **7**(1):e1

doi:[10.25006/IA.7.1-e1](https://doi.org/10.25006/IA.7.1-e1)

SUPPLEMENTARY MATERIAL

ENGLISH ABSTRACT*

[Travel vaccinations with special indication: yellow fever, rabies, Japanese encephalitis, typhoid fever, meningococci]

New World Health Organization (WHO) recommendations on yellow fever and rabies vaccines have led to discussions among professionals and, as a consequence, to different approaches in several European countries.

In order not to create uncertainty among physicians and travelers, this expert statement (prepared by the Austrian Society of Vaccinology in cooperation with the Reference Center for Vaccinations of the Ministry of Social Affairs [ISPTM, MedUniWien], the Austrian Society for Infectious Diseases and Tropical Medicine and the Austrian Society for Tropical Medicine, Parasitology and Migration Medicine), aims at harmonising recommendations in Austria for vaccination on the basis of existing scientific evidence as well as technical/theoretical considerations. Apart from the two vaccines mentioned, the vaccines against Japanese encephalitis, typhoid fever and meningococci are also to be considered travel vaccinations with special indication. For these vaccinations as well, different recommendations and practical approaches were developed.

The recommendations developed in the following document should therefore be understood as a supplement to the travel vaccinations described in the Austrian Vaccination Plan.



*Translation of summarising section(s) of the original paper created by the editorial board of *Intrinsic Activity*.

Sulfonylharnstoffe: Stellenwert von Gliclazid in der modernen Therapie

Guntram SCHERNTHANER^{1,*}, Alexandra KAUTZKY-WILLER^{2,**}, Heidemarie ABRAHAMIAN³, Helmut BRATH⁴, Martin CLODI⁵, Peter FASCHING⁶, Bernhard FÖGER⁷, Claudia FRANCESCONI⁸, Friedrich HOPPICHLER⁹, Johannes HÖRMANN¹⁰, Sabine HORN¹¹, Susanne KASER¹², Renate KLAUSER-BRAUN¹³, Bernhard LUDVIK¹⁴, Rudolf PRAGER¹⁵, Christoph SÄLY¹⁶, Gerit-Holger SCHERNTHANER¹⁷, Hermann TOPLAK¹⁸, Thomas C. WASCHER¹⁹ und Raimund WEITGASSER²⁰

¹1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; ²Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ³Internistisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, Wien; ⁴Diabetes-Ambulanz, GZ Wien-Süd, Wiener Gebietskrankenkasse, Wien; ⁵Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz; ⁶5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ⁷Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz; ⁸SKA-RZ für Stoffwechselerkrankungen der Pensionsversicherungsanstalt, Alland; ⁹Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg; ¹⁰Diabeteszentrum, Landeskrankenhaus Laas; ¹¹Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Villach; ¹²Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel, Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck; ¹³3. Medizinische Abteilung, SMZ Ost Donauespital, Wien; ¹⁴1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; ¹⁵3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Wien; ¹⁶Abteilung für Innere Medizin I / VIVIT Institut, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; ¹⁷Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; ¹⁸Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ¹⁹1. Medizinische Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien; ²⁰Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen und Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

(Publikation in Kooperation mit Medical Dialogue GmbH)

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Seit Einführung der Sulfonylharnstoffe (SH) in den Fünfzigerjahren des 20. Jahrhunderts sind verschiedene neue Substanzklassen und Wirkprinzipien für die Therapie des Typ-2-Diabetes entwickelt worden. Gerade deshalb ist es jedoch wichtig, den heutigen Stellenwert des bewährten SH Gliclazid zu bestimmen und auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern der SH differenziert zu betrachten. Dies soll im folgenden konsensuellen Expertenstatement erfolgen.

2. Sulfonylharnstoffe, eine heterogene Wirkstoffgruppe

Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der SH besitzen eine gemeinsame Grundstruktur, die jedoch sehr unterschiedlich substituiert ist. SH entfalten ihre Wirkung durch Blockade der Kaliumkanäle der Betazelle [1]. Dies bewirkt einen Kalziumeinstrom in die Zelle, was wiederum zur Freisetzung von Insulin führt.

2.1 Pharmakokinetik

Tabelle 1 gibt einen Überblick der Sulfonylharnstoffe mit ihren pharmakokinetischen Eigenschaften.

Aus heutiger Sicht spielt die Tatsache, dass manche SH wie Chlorpropamid, Glibenclamid und Glimepirid aktive Metaboliten aufweisen, eine gewisse Rolle in der differenziellen Beurteilung. Substanzen der zweiten Generation ohne aktive Metaboliten wie Gliclazid, Glipizid oder Gliquidon sind vorzuziehen [6].

2.2 HbA_{1c}-Senkung

In den QUARTET-Studien wurde die HbA_{1c}-senkende Wirkung von Gliclazid mit jener anderer oraler Antidiabetika (OAD) verglichen,

konkret mit Metformin und Pioglitazon [7–10]. Es zeigten sich sowohl in Einzel- als auch in Kombinationstherapien jeweils vergleichbare HbA_{1c}-Senkungen zwischen –1,35% und –1,5% (von Ausgangswerten zwischen 8,5 und 8,8%; siehe Tabelle 2).

2.3 Hypoglykämierisiko

SH sind mit einem Risiko für Hypoglykämien behaftet [11–15]. Diese verlaufen jedoch in der Regel leicht bis mittelschwer. Zwei systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien zeigten folgende Ergebnisse: Im ersten Review [12] betrug die Gesamtrate der Patienten, die Hypoglykämien erlebten, 10,1%, wobei eine leichte Hypoglykämie als Blutzucker $\leq 3,1$ mmol/l ($\leq 55,8$ mg/dl) definiert war; es zeigten jedoch nur 0,8% der Betroffenen schwere Hypoglykämien, die als Episoden definiert waren, die ein medizinisches Eingreifen erforderten.

Eine Stratifizierung nach den verwendeten SH zeigte für Gliclazid (hier lagen zwei Studien vor) im Vergleich zu Glipizid, Glimepirid und Glibenclamid die geringste Rate an schweren Hypoglykämien (Glipizid: 2,1%, Glimepirid: 0,9%, Glibenclamid: 0,5%, Gliclazid: 0,1%) [12].

Im zweiten Review [13] war eine leichte Hypoglykämie definiert als Blutzucker unterhalb eines Bereichs von 3,1–3,3 mmol/l. Die Definition der schweren Hypoglykämie war wie im ersten Review beschrieben. Hier fand sich eine Hypoglykämierate von nur 2,4%, schwere Hypoglykämien wurden nicht berichtet. Eine Analyse von „Real World Studies“ – 40 Studien mit 528.310 Teilnehmern –, in denen unterschiedliche antidiabetische Substanzklassen verwendet worden waren, zeigte eine Gesamt-Hypoglykämieprävalenz (hier wurden die Hypoglykämiedefinitionen der einzelnen inkludierten Studien verwendet) von 45% für leichte bis mittelschwere und 6% für schwere Episoden [14]. Die einzelnen Antidiabetika wurden in dieser Analyse nicht spezifiziert, sondern es wurden lediglich die Kategorien „Insulin“, „SH“, „Nicht-SH“ und „gemischte orale Therapien“ unterschieden [14]. Schwere Hypoglykämien traten unter Insulin mit einer Prävalenz

*E-Mail für Korrespondenz: guntram.schernthaner@wienkav.at

**E-Mail für Korrespondenz: alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Pharmakokinetik der SH

Substanz	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)	Metabolitenaktivität	Elimination	
				t _{1/2} (h)	Route
Erste Generation					
Tolbutamid ¹	500–2.000	6–12	inaktiv	4–7	Harn ~100%
Chlorpropamid ¹	100–500	24–50	aktiv	24–50	Harn > 90%
Zweite Generation					
Gliclazid MR ²	30–120	24 ³	inaktiv	12–20	Großteil über Harn, <1% unverändert
Glimepirid	1–6	24 ⁴	aktiv	5–8	Harn 58%
Glipizid	2,5–15	12–24 ⁵	inaktiv	2–4	hauptsächlich über Harn, <10% unverändert
Gliquidon	15–120	8–10 ⁶	inaktiv	6–9	Galle ca. 86%

¹) Für Tolbutamid und Chlorpropamid gibt es in Österreich keine zugelassenen Arzneimittel (www.aspregister.basg.at, letzter Zugriff: 29.12.2018);
²) MR = Modified Release; ³) Laut Fachinformation Diamicon® MR: Eine einmal tägliche Gabe hält wirksame Gliclazid-Plasmaspiegel über 24 h aufrecht. ⁴) Laut Fachinformation Amaryl®: Bei Diabetespatienten kann mit einer einmal täglichen Gabe eine gute Einstellung der Stoffwechsellage über 24 h erzielt werden. ⁵) Laut Fachinformation Minidiab®: Die Blutzuckersenkung hält nach einer Einzeldosis 12–24 h, in Einzelfällen nach morgendlicher Verabreichung bis zu 24 Stunden an, obwohl die Plasmaspiegel zu diesem Zeitpunkt auf einen Bruchteil der Maximalwerte abgesunken sind. ⁶) Laut Fachinformation Glurenorm®: Die blutzuckersenkende Wirkung beginnt 60–90 Minuten nach oraler Gabe, erreicht ihr Maximum 2–3 Stunden nach Verabreichung und hält etwa 8–10 Stunden an.

Quellen: [2–5]

von 21 % auf. Unter SH betrug die Prävalenz leichter bis mittelschwerer Hypoglykämien 30%, die Prävalenz schwerer Episoden lag bei 5%. Jedoch traten schwere Hypoglykämien unter Therapieregimen ohne SH ebenfalls mit einer Prävalenz von 5% auf [14].

Ein anderer Vergleich unterschiedlicher SH gab für Glibenclamid und Chlorpropamid die höchsten Raten an schweren Hypoglykämien (definiert als Blutzucker < 50 mg/dl) an (16/1.000 Personenjahre), während unter Gliclazid mit 0,85/1.000 Personenjahre die niedrigste Rate an schweren Hypoglykämien vorlag [15].

Ein Vergleich aus einer sehr großen populationsbasierten Kohortenstudie einer holländischen Gruppe [16] ergab Folgendes: Bei 120.803 neu auf OAD eingestellten Patienten war das Hypoglykämierisiko bei SH etwa 2,5-mal so hoch wie unter Metformin (Hypoglykämie war hier definiert als Blutzucker < 3,0 mmol/l).

In der GUIDE-Studie mit über 800 Patienten wurde prospektiv und randomisiert Gliclazid MR („Modified Release“) mit Glimepirid verglichen [17]. Hypoglykämien traten unter Gliclazid MR bei 3,7% der Patienten auf, unter Glimepirid bei 8,9% ($p = 0,003$; s. Abb. 1).

Keine der in der GUIDE-Studie aufgetretenen Hypoglykämien erforderte ein medizinisches Eingreifen.

Analysierte man die Häufigkeit von Hypoglykämien nach HbA_{1c}-Bereichen, so zeigte sich ein differenziertes Bild: Während unter Gliclazid in allen HbA_{1c}-Bereichen eine Hypoglykämiehäufigkeit zwischen 2,1% und 4,2% vorlag, stieg sie unter Glimepirid mit niedriger werdenden HbA_{1c}-Werten an und lag in jedem Bereich höher als unter Gliclazid (Tabelle 3) [17].

Die GUIDE-Studie zeigte auch, dass selbst geringe Einschränkungen der Nierenfunktion unter Glimepirid die Inzidenz von Hypoglykämien erhöhen, nicht jedoch unter Gliclazid MR [17].

2.4 Gewichtszunahme

In den QUARTET-Studien fand sich unter Gliclazid eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 1,9 kg [8], unter der Kombination von Gliclazid und Pioglitazon eine Gewichtszunahme von 2,8 kg [10].

In einer prospektiven, observationellen Kohortenstudie aus der Primärversorgung wurden durch Zugabe von SH zu Metformin über fünf Jahre Gewichtszunahmen von einigen Kilogramm festgestellt (max. 3,9 kg), die jedoch alle nicht statistisch signifikant waren [18].

2.5 Kardiovaskuläres Risiko

Für SH liegen derzeit keine prospektiven, randomisierten kardiovaskulären Outcomestudien vor.

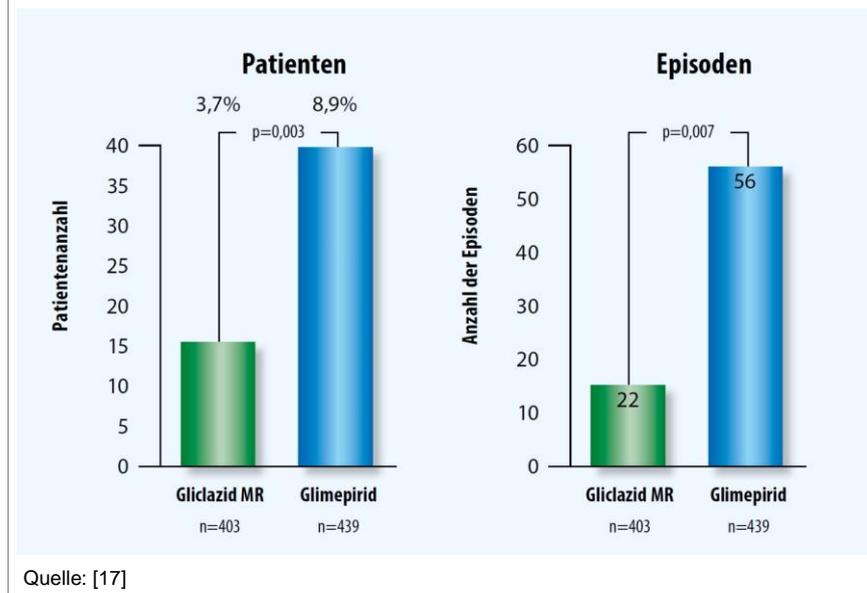
Eine Metaanalyse zeigte jedoch für SH insgesamt (in der Metaanalyse wurde nicht zwischen einzelnen SH unterschieden) im Vergleich

Tabelle 2: HbA_{1c}-Senkung durch Gliclazid, Metformin und Pioglitazon

Substanz	Patienten (n)	HbA _{1c} -Senkung (%)
Metformin [7]	597	-1,5
Pioglitazon [7]	597	-1,4
Gliclazid [8]	626	-1,35
Pioglitazon [8]	626	-1,35
Metformin + Pioglitazon [9]	317	-1,5
Metformin + Gliclazid [9]	317	-1,4
Gliclazid + Pioglitazon [10]	319	-1,35
Gliclazid + Metformin [10]	319	-1,43

Quellen: s. unter Substanz

Abbildung 1: Hypoglykämien (BZ < 54 mg/dl) in der GUIDE-Studie



2.7 Effekt auf Betazellen

Weiters kommen für SH Patienten infrage, bei denen weniger die Insulinresistenz, sondern mehr der Betazelldefekt im Vordergrund steht.

Allerdings gibt es Daten, die zeigen, dass verschiedene SH ganz unterschiedlich auf Betazellen wirken. So zeigte sich – allerdings *in vitro* –, dass Glibenclamid zu verstärkter Apoptose von Betazellen führt [31]. Hingegen dürfte, laut den Ergebnissen einer Studie [32], Gliclazid sowohl humane gesunde als auch humane Krebszellen gegen durch H₂O₂-induzierte Apoptose schützen. Der antiapoptotische Effekt des Medikaments ist höchstwahrscheinlich mit der Reduktion von oxidativem Stress assoziiert [32].

2.8 Therapiekosten

Laut aktuellen Berechnungen (9/2018) verursacht eine Behandlung mit 2x 30 mg Gliclazid in Österreich Tageskosten (Kassenpreise²) von 0,15€, während eine Therapie mit DPP4-Hemmern oder SGLT2-Inhibitoren tägliche Kosten von bis zu 1,70€ nach sich zieht, eine Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten hingegen tägliche Kosten von ca. 5,50€ [33].

zu anderen antihyperglykämisch wirksamen Medikamenten eine Erhöhung der Gesamtmortalität um 26% und der kardiovaskulären Mortalität um 46% [19].

Eine Studie aus einem dänischen Populationsregister [20] ergab hingegen ein differenzierteres Bild: Während die kardiovaskuläre Mortalität sowie MACE¹ unter anderen SH sowohl bei Patienten mit als auch ohne Myokardinfarkt in der Anamnese deutlich erhöht waren, war dies unter Gliclazid nicht der Fall. Hier betrug die Hazard-Ratio (HR) für kardiovaskulären Tod bei Patienten ohne Infarktanamnese 1,05, bei Patienten mit Infarktanamnese 0,87, die analogen HRs für MACE lagen unter Gliclazid bei 1,06 bzw. 0,86 [20].

Auch in einer weiteren dänischen Analyse, in der die Kombination von Insulin und SH untersucht wurde, zeigte sich eine Erhöhung von MACE und kardiovaskulärer Mortalität unter allen SH außer unter Gliclazid [21].

Das gleiche Bild zeigte sich in einer großen Metaanalyse mit über 167.000 Patienten [22]. Auch hier schnitt im Vergleich zu Glibenclamid (das als Referenz gewählt wurde) Gliclazid sowohl bezüglich der kardiovaskulären als auch der Gesamtmortalität am besten von allen SH ab (relatives Risiko für beide Parameter 0,65 im Vergleich zu Glibenclamid, ein statistisch signifikanter Unterschied) [22].

Interessant ist auch die Tatsache, dass Gliclazid im Gegensatz zu Glibenclamid seine Wirkung auf ATP-sensitive Kaliumkanäle nur im Pankreas, nicht jedoch am Herzen entfaltet [23].

Eine rezente Studie fand keinen Unterschied im Risiko für einen Erst-Myokardinfarkt zwischen Gliclazid und anderen SH [24]. Die wohl bisher umfassendste Metaanalyse von 47 Studien mit 37.650 Patienten zeigte (im Vergleich zu Placebo, Diät oder anderen Antidiabetika) hingegen keine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität, der Gesamtmortalität, der Inzidenz von Myokardinfarkten sowie von Schlaganfällen unter verschiedenen SH [25,26].

2.6 MODY

Eine wichtige Indikation für SH ist der MODY („Maturity-Onset Diabetes of the Young“) [27–29]. Es konnte gezeigt werden, dass bei MODY-Patienten mit dem genetischen Subtyp HNF-1A (MODY 3) bzw. HNF-4A (MODY 1) eine Umstellung von Insulin auf SH auch nach längerer Verabreichung meist ohne Probleme möglich ist [30].

3. DPP4-Hemmer oder SH

Zwar ist die Therapie des nicht insulinpflichtigen Diabetes komplexer geworden. Fokussiert man jedoch auf die Betazelle, dann bleiben – wenn man die Glinide beiseitelässt – zwei orale Substanzklassen übrig, die ihre Wirkung durch eine Stimulation der Betazelle entfalten: SH und Hemmer der Dipeptidylpeptidase IV (DPP4-Hemmer). Beide haben heute ihren Stellenwert, wie es auch die aktuellen Leitlinien widerspiegeln [11, 34, 35].

Sowohl SH als auch DPP4-Hemmer können als Kombinationspartner von Metformin in einer dualen Therapie oder auch einer Tripletherapie verabreicht werden, wobei auch die Kombination Metformin/SH/DPP4-Hemmer möglich ist.

Laut IQVIA™ Österreich wurden im Jahr 2017 auf dem Gebiet des Typ-2-Diabetes in Österreich 46% Metformin, 26% DPP4-Hemmer, 12% SH, 9% SGLT2-Hemmer und 5% Glitazone verschrieben (in anderen Ländern sind diese Anteile ganz unterschiedlich). Der Rest der Verschreibungen entfiel auf Glinide, GLP-1-Rezeptoragonisten und andere.

Unter den SH hat sich, wiederum laut IQVIA™ Österreich, Gliclazid heute mit 72% der SH-Verschreibungen weitgehend durchgesetzt. Das Medikament soll zum Frühstück eingenommen werden. Die Tagesdosis beträgt 30 bis maximal 120 mg.

Vergleichsstudien zwischen Gliclazid und DPP4-Hemmern bezüglich der HbA_{1c}-Senkung fehlen. Vergleiche zwischen anderen SH und DPP4-Hemmern zeigen jedoch eine vergleichbare Wirkung [36].

Unterschiede zwischen beiden Substanzklassen bestehen hinsichtlich des Einflusses der Nierenfunktion – schlechte Nierenfunktion erhöht das Hypoglykämierisiko unter SH – und hinsichtlich des Hypoglykämierisikos selbst, das unter DPP4-Hemmern *per se* keine Rolle

¹ MACE = „Major Adverse Cardiovascular Events“, ein Compositum aus kardiovaskulärem Tod, Insult und Myokardinfarkt.

² Bezogen auf „Defined Daily Doses“ (DDD), wie sie im Konsensus „Arznei und Vernunft“ angegeben sind (<http://www.arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Diabetes-mellitus-Typ-2.aspx>). Die DDD gibt laut WHO diejenige Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels an, die typischerweise für die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird.

³ Siehe Angaben zu Nebenwirkungen in den Fachinformationen zu den einzelnen Substanzen.

spielt³, wenn nicht zusätzliche Hypoglykämie-induzierende Substanzen gegeben werden.

Es gibt nicht allzu viele Vergleichsstudien zwischen SH und DPP4-Hemmern. Eine davon war die sogenannte Ramadan-Studie, in der muslimische Patienten während des islamischen Fastenmonats entweder mit dem DPP4-Hemmer Sitagliptin oder mit unterschiedlichen SH (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden [37]. Die Hypoglykämierate lag unter Sitagliptin bei 2,1%, unter SH gesamt bei 5,4%. Stratifizierte man jedoch nach dem verwendeten SH, so betrug die Hypoglykämierate unter Gliclazid nur 1,8% – also vergleichbar mit dem DPP4-Hemmer –, während sie unter Glibenclamid bei 5,2% und unter Glimperid bei 9,1% lag (Abb. 2) [37].

Eine Metaanalyse, welche diese und noch zwei ähnliche Studien einbezog, kam zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied im Hypoglykämierisiko zwischen Gliclazid und DPP4-Hemmern (Sitagliptin, Vildagliptin) gibt [38].

Gliclazid kann bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ohne Dosisreduktion eingesetzt werden; bei schwerer Niereninsuffizienz ist es jedoch kontraindiziert, ebenso bei schwerer Leberinsuffizienz [2].

DPP4-Hemmer (außer Linagliptin) sollen bei Niereninsuffizienz nur dosisreduziert eingesetzt werden, wobei die GFR-Grenzwerte für die Dosisreduktion zwischen 60 und 45 ml/min liegen. DPP4-Hemmer (außer Saxagliptin) können auch bei terminaler Niereninsuffizienz verwendet werden (siehe Fachinformationen der einzelnen Substanzen).

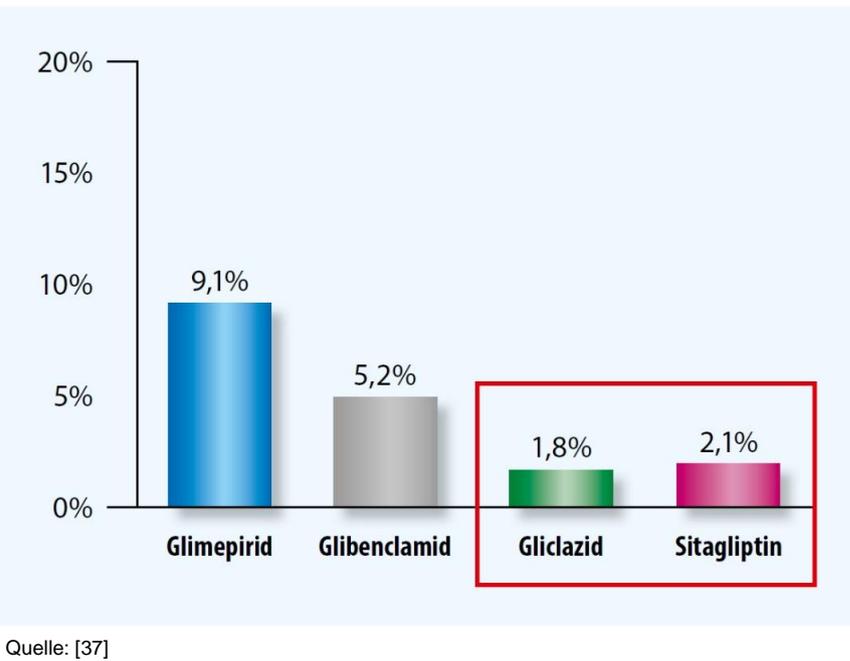
Für Gliclazid wurde in der ADVANCE-ON-Studie gezeigt, dass es unter diesem SH zu einer langfristigen Reduktion des Risikos für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz kommt [39].

DPP4-Hemmer werden zum Teil über CYP3A4 abgebaut; Vildagliptin hingegen unterliegt einem renalen hydrolytischen Abbau [50]. Gliclazid wird größtenteils in der Leber (v. a. über CYP2C9) metabolisiert und dann renal ausgeschieden [2].

Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollen DPP4-Hemmer (wieder mit Ausnahme von Linagliptin) nicht verwendet werden (Vildagliptin soll generell bei Einschränkung der Leberfunktion nicht zur Anwendung kommen).

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (HI) sind nur Linagliptin und Sitagliptin erlaubt, laut Fachinformation ist bei Alogliptin, Saxagliptin und Vildagliptin zumindest bei HI NYHA III–IV Vorsicht geboten ([40] und die jeweiligen Fachinformationen). Für den DPP4-Hemmer Linagliptin wurden in der CARMELINA-Studie ein kardiovaskuläres Risiko

Abbildung 2: Symptomatische Hypoglykämie-episodes während des Ramadan



auf Plazeboniveau und neutrale Effekte bezüglich der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und bezüglich renaler Outcomes gezeigt [41]. Mehrere andere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass DPP4-Hemmer einen neutralen Effekt auf das kardiovaskuläre System haben [42–44].

Neuerdings wurde bekannt, dass die Verwendung von DPP4-Hemmern mit dem Auftreten eines bullösen Pemphigoids assoziiert sein kann [45–48]. Sollte dies eintreten, wäre der DPP4-Hemmer sofort abzusetzen, wie dies auch bereits in einigen Fachinformationen festgehalten ist.

Im August 2015 erschien eine FDA-Warnung, die besagte, dass DPP4-Hemmer Gelenksprobleme verursachen können. In der kombinierten Analyse von drei großen Studien fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis unter DPP4-Hemmern (Odds-Ratio 1,79, $p = 0,013$; absolute Zunahme jedoch nur 0,13%) [49].

4. SH im Wandel der Zeit – Guidelines von 2004 bis heute

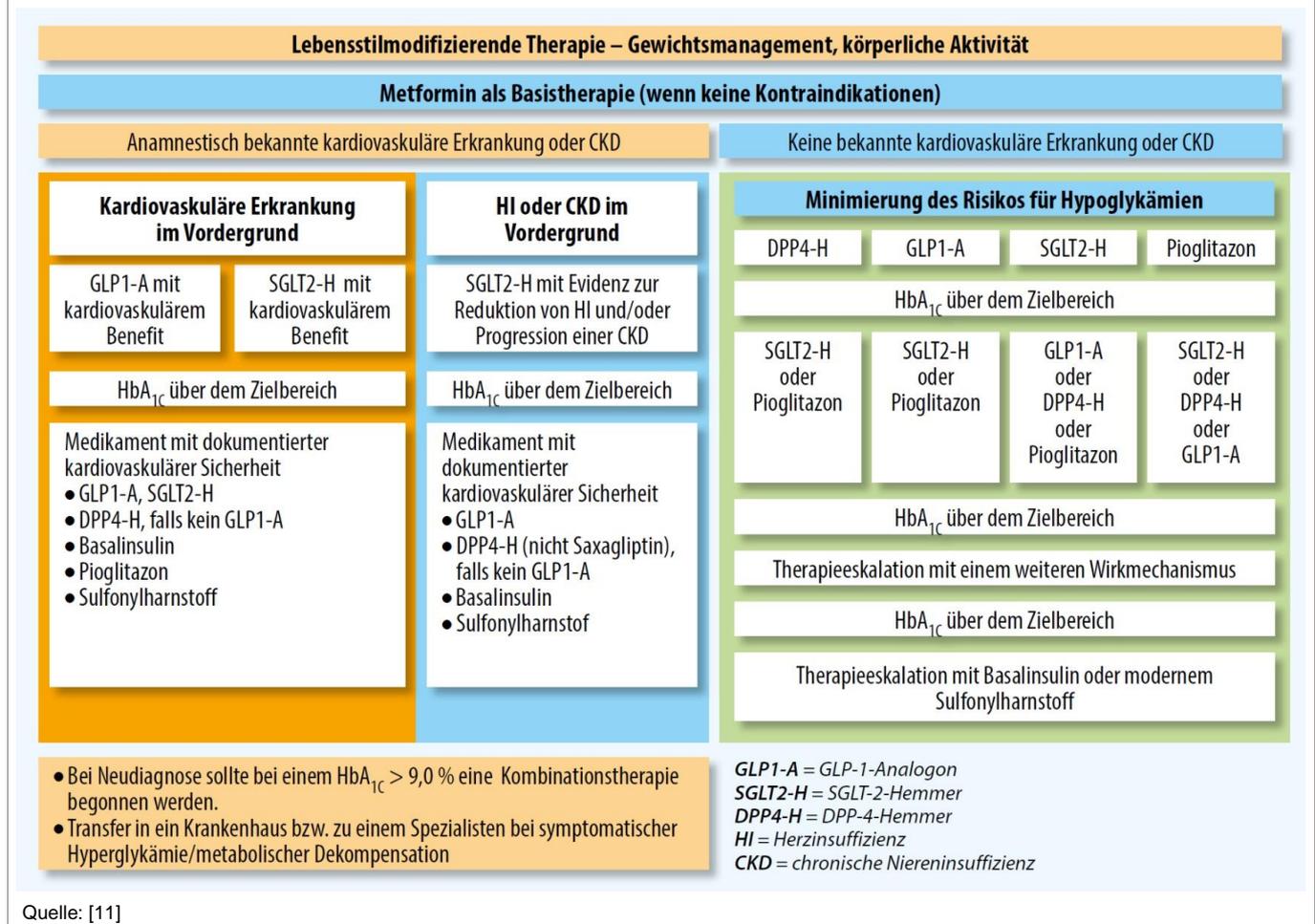
Historisch betrachtet, lässt sich die Entwicklung des Stellenwerts der SH in verschiedenen Leitlinien gut verfolgen. Im Jahr 2004 wurde sowohl in „Arznei und Vernunft“ als auch in den ÖDG-Guidelines postuliert, dass Patienten mit einem BMI $\geq 26 \text{ kg/m}^2$ primär mit Metformin, Patienten mit einem BMI $< 26 \text{ kg/m}^2$ hingegen mit SH behandelt werden sollten. Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone und Glinide wurden damals als weitere Optionen angeführt.

Tabelle 3: Hypoglykämieraten in der GUIDE-Studie

HbA _{1c} -Bereich	Gliclazid MR		Glimperid	
	Zahl der exponierten Patienten	% der Patienten	Zahl der exponierten Patienten	% der Patienten
≤ 6,5%	97	2,1%	114	17,5%
< 7,0%	188	4,2%	222	12,1%
7,0–7,5%	81	3,7%	80	10,0%
7,5–8,0%	48	2,1%	50	6,0%

Quelle: [17]

Abbildung 3: Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2



Quelle: [11]

Schon 2004 wurde in der GUIDE-Studie die signifikant geringere Hypoglykämieeigung unter Gliclazid im Vergleich zu Glimperid bei gleicher HbA_{1c}-Senkung dargestellt [17].

2007 war Metformin als initiale Monotherapie in den Vordergrund gerückt. SH wurden zu diesem Zeitpunkt in den ÖDG-Guidelines als alternative Option bei Kontraindikation gegen Metformin und BMI < 26 kg/m² oder bei ausgeprägter postprandialer Hyperglykämie empfohlen, weiters als Kombinationspartner für duale oder Tripletherapien.

In den ÖDG-Leitlinien 2009 wird bezüglich SH darauf hingewiesen, dass Gliclazid und Glimperid weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verursachen als Glibenclamid (es wird jedoch, trotz GUIDE-Studie, noch keine Differenzierung zwischen Gliclazid und Glimperid vorgenommen).

Diese Differenzierung findet dann jedoch Aufnahme in die ÖDG-Leitlinien 2012. Hier heißt es klar, dass Gliclazid weniger Hypoglykämien verursacht als Glimperid. Als Vorteile werden der rasche Wirkeintritt und die verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle genannt, als Nachteil eine mögliche Gewichtszunahme.

Die ADA-Guidelines 2016 gehen von einer Basistherapie mit Metformin aus und geben als Kombinationspartner ohne Gewichtung SH (einschließlich Gliclazid), Glitazone, DPP4-Hemmer, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten und Insulin an. Im nächsten Schritt werden dann mögliche Dreierkombinationen angegeben, auch das weitestgehend ohne Wertung, wobei nur relativ wenige Dreierkombinationen (z.B. Metformin / GLP-1-Agonist / SGLT2-Inhibitor) ausgeschlossen werden. Für SH werden hier hohe Wirksamkeit, mittelgradiges Hypoglykämierisiko, ein gewisses Maß an Gewichtszunahme und niedrige Kosten angeführt.

Auch die ÖDG-Leitlinien 2016 gingen einen sehr ähnlichen Weg (Abb. 3).

Bezüglich Gliclazid wird auf die Ergebnisse der ADVANCE-Studie hingewiesen, in der eine signifikante Reduktion mikrovasculärer Ereignisse (Nephropathie) gezeigt werden konnte [51]. Auch auf das niedrigere Hypoglykämierisiko im Vergleich zu anderen SH wird hingewiesen.

Die Amerikanische Endokrinologische Gesellschaft moniert in ihrem Therapiealgorithmus die vorsichtige Verwendung von SH (wobei zu erwähnen ist, dass Gliclazid in den USA keine Zulassung besitzt).

Seit 2016 weisen die Leitlinien mehrerer Fachgesellschaften (Schweiz, USA, Kanada) darauf hin, dass gemäß den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin bei einer kardiovaskulären Erkrankung oder einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vor allem solche Medikamente mit Metformin kombiniert werden sollten, für die es kardiovaskuläre Outcome-Studien gibt. Dies waren zum damaligen Zeitpunkt einerseits der SGLT2-Hemmer Empagliflozin, andererseits der GLP-1-Agonist Liraglutid.

In den ADA-Leitlinien 2018 [35] wird diese kurze Liste um den SGLT2-Hemmer Canagliflozin erweitert. Als kardiovaskulär neutral werden die Inkretinmimetika Lixisenatid und retardiertes Exenatid bezeichnet.

Andererseits werden auch SH der 2. Generation (zu denen auch Gliclazid zählt) als hocheffizient und als neutral bezüglich kardiovaskulärer Erkrankung und Herzinsuffizienz eingestuft.

Am Kongress der ADA 2018 in Orlando wurde der neue ADA/EASD-Konsensusbericht zum Management des Typ-2-Diabetes präsentiert. Er brachte eine Bestätigung der Zweitlinientherapie mit SH beim

Diabetespatienten, der keine kardiovaskuläre Erkrankung bzw. kein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweist, auch unter dem Aspekt der niedrigen Kosten der SH.

Aus einer globalen Perspektive sind die WHO-Guidelines 2018 formuliert. Diese empfehlen als Kombinationspartner für Metformin einen SH, vorzugsweise einen mit niedriger Hypoglykämierate, wie Gliclazid. Die Guidelines sagen ausdrücklich, dass vermutlich in einiger Zeit generische DPP4-Hemmer auf den Markt kommen werden, dass jedoch derzeit der zusätzliche Nutzen von DPP4-Hemmern und auch SGLT2-Inhibitoren aus Sicht eines Public-Health-Ansatzes den Preisunterschied nicht aufwiegt [52].

Bemerkenswert sind die vor kurzem berichteten Ergebnisse der CAROLINA-Studie [53], in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Glimepirid mit Linagliptin in einer prospektiven randomisierten Langzeitstudie bei 6.041 Patienten mit Typ-2-Diabetes verglichen wurde. Die Patienten wiesen bei Studienbeginn in 42% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf, das mittlere Alter betrug 62 Jahre und die mittlere Diabetesdauer 6,2 Jahre, der HbA_{1c} lag bei 7,2%. Entgegen der Erwartung waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 5-jähriger Studiendauer keine Unterschiede in den kardiovaskulären Ereignisraten, in der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität nachweisbar. Die Sulfonylharnstoff-Therapie war somit nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer großen US „Real World Studie“ [54], in der bei 48.000 gematchten Patienten kein Unterschied in den kardiovaskulären Ereignisraten zwischen Glimepirid- und Linagliptin-behandelten Patienten beobachtet werden konnte.

Gemäß der aktuellen Version der ÖDG-Leitlinien aus dem Frühjahr 2019 [11] dürfen SH wie Gliclazid zwar nicht mehr als Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Sie sollen aber immer dann Verwendung finden, wenn das HbA_{1c} durch andere empfohlene Therapiekombinationen oraler Antidiabetika nicht in den Zielbereich zu bringen ist (s. auch Abb. 3).

Fazit für Gliclazid:

- Sulfonylharnstoffe werden seit mehr als 60 Jahren verwendet; in Österreich ist Gliclazid seit den 1980er Jahren zugelassen. Gliclazid ist somit ein orales Antidiabetikum, für das sehr lange klinische Erfahrung und eine gute wissenschaftliche Datenlage vorhanden ist [2].
- Der Sulfonylharnstoff der ersten Wahl nach Verschreibungen ist heute Gliclazid (siehe IQVIA™-Daten auf Punkt 3, 4. Absatz).
- Das Hypoglykämierisiko ist unter Gliclazid im Vergleich zu anderen SH gering [17].
- Eine Gewichtszunahme unter Gliclazid kann als geringgradig eingestuft werden, in manchen Studien wurde keine relevante Gewichtszunahme gefunden [8, 10, 18].
- Obwohl die Studienlage nicht eindeutig ist, zeigen systematische Reviews keine Erhöhung der Gesamtmortalität durch Sulfonylharnstoffe, insbesondere nicht durch Gliclazid [20–22].
- 80% aller Diabetespatienten leben in Ländern mit niedrigerem bis mittlerem Einkommen, sodass der niedrige Preis von SH für die Versorgung in der Realität eine wesentliche Rolle spielt [52].
- SH – z. B. Gliclazid – bieten gegenüber anderen Substanzklassen von oralen Antidiabetika eine kostengünstige Therapie, wenn trotz Kombinationstherapie eine weitere HbA_{1c}-Senkung erforderlich ist [5, 11].
- Gliclazid kann bei leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz eingesetzt werden [2].
- Der MODY („Maturity-Onset Diabetes of the Young“) ist eine wichtige Indikation für Gliclazid [27–29].
- Vorsicht bei der Anwendung von SH wie auch Gliclazid ist geboten*:
 - bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz;
 - bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen;
 - bei Patienten, die bereits eine schwere Hypoglykämie hatten;
 - bei sehr alten Patienten wegen oft reduzierter Nahrungsaufnahme und höheren Hypoglykämierisikos;
 - bei Patienten mit Demenz (mangelnde Möglichkeit, Hypoglykämien selbst zu erkennen bzw. sich deshalb bemerkbar zu machen);
 - bei Patienten, die Insulin erhalten.
- Vorteile von Gliclazid: lange Erfahrung, schneller Wirkeintritt, einfache Verschreibbarkeit [2].
- Potenzielle Nachteile: es sind keine Fixkombinationspräparate von Gliclazid verfügbar [2] (aspreregister.basg.gv.at).
- SH wie Gliclazid können als Kombinationspartner zu einer Dualtherapie bzw. Tripletherapie eingesetzt werden, wenn eine weitere HbA_{1c}-Senkung erforderlich ist [11].

* Siehe Warnhinweise, Kontraindikationen und Nebenwirkungen in den Fachinformationen der einzelnen Substanzen.

Literatur

1. Ammon HP: **Molekularer Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe**. *Dtsch Med Wochenschr*, 1988; 113(21): 864–870. doi:10.1055/s-2008-1067736
2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Diamicron® MR 30 mg Tabletten**. Stand der Information: Oktober 2016. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24000&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
3. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Amaryl® Tabletten**. Stand der Information: Mai 2017. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-21662&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
4. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Minidiab® 5 mg Tabletten**. Stand der Information: Mai 2016. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=15529&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
5. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – AGES Medizinmarktaufsicht: **Fachinformation Glurenorm® 30 mg Tabletten**. Stand der Information: September 2018. https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=16103&type=DOTC_FACH_INFO (last accessed: 02/12/2018)
6. Schernthaner G, Lehmann R, Prázný M, Czupryniak L, Ducena K, Fasching P, Janež A, Karasik A, Kempler P, Martinka E, Shestakova MV, Duvnjak LS, Tankova T: **Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG)**. *Cardiovasc Diabetol*, 2017; 16(1):137. doi:10.1186/s12933-017-0622-7

7. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group: **Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(12):6068–6076. doi:10.1210/jc.2003-030861
8. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group: **A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial.** *Diabet Med*, 2005; 22(4): 399–405. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01426.x
9. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G: **Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study.** *Diabetes Metab Res Rev*, 2005; 21(2):167–174. doi:10.1002/dmrr.478
10. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH; QUARTET Study Group: **One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, 2004; 27(1):141–147. doi:10.2337/diacare.27.1.141
11. Österreichische Diabetesgesellschaft (ÖDG): **Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2019.** *Wien Klin Wochenschr*, 2019; 131(Suppl 1):S1–S245. <https://link.springer.com/journal/508/131/1/suppl>
12. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F: **The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetes Metab Res Rev*, 2014; 30(1):11–22. doi:10.1002/dmrr.2470
13. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ: **Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetologia*, 2013; 56(5):973–984. doi:10.1007/s00125-013-2856-6
14. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K: **Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies.** *PLoS One*, 2015; 10(6):e0126427. doi:10.1371/journal.pone.0126427
15. Tayek J: **SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics.** *Diabetes Obes Metab*, 2008; 10(11):1128–1129. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x
16. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, de Vries F, Burden AM: **Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study.** *BMJ*, 2016; 354:i3625. doi:10.1136/bmj.i3625
17. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GE, Shaw KM: **GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients.** *Eur J Clin Invest*, 2004; 34(8):335–342. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x
18. Schrijnders D, Wever R, Kleefstra N, Houweling ST, van Hateren KJ, de Bock GH, Bilo HJ, Groenier KH, Landman GW: **Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observational cohort study (ZODIAC-39).** *Diabetes Obes Metab*, 2016; 18(10):973–979. doi:10.1111/dom.12700
19. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, Donnelly R, Khunti K, Langerman H, Leigh P, Siliman G, Thorlund K, Toor K, Vora J, Mills EJ: **Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data.** *Diabetes Obes Metab*, 2017; 19(3):329–335. doi:10.1111/dom.12821
20. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C: **Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study.** *Eur Heart J*, 2011; 32(15):1900–1908. doi:10.1093/eurheartj/ehr077
21. Mogensen UM, Andersson C, Fosbøl EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, Torp-Pedersen C, Gislason G, Køber L: **Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study.** *Diabetologia*, 2015; 58(1):50–58. doi:10.1007/s00125-014-3372-z
22. Simpson S, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR: **Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis.** *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3(1):43–51. doi:10.1016/s2213-8587(14)70213-x
23. Lawrence CL, Proks P, Rodrigo GC, Jones P, Hayabuchi Y, Standen NB, Ashcroft FM: **Gliclazide produces high-affinity block of KATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells.** *Diabetologia*, 2001; 44(8):1019–1025. doi:10.1007/s001250100595
24. van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, Krings A, Klungel OH, Driessen JHM, de Vries F, Burden AM: **Risk of a first-ever acute myocardial infarction and all-cause mortality with sulphonylurea treatment: A population-based cohort study.** *Diabetes Obes Metab*, 2018; 20(4): 1056–1060. doi:10.1111/dom.13168
25. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL: **Correction: The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials.** *PLoS Med*, 2016; 13(6):e1002091. doi:10.1371/journal.pmed.1002091
26. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL: **The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials.** *PLoS Med*, 2016; 13(4): e1001992. doi:10.1371/journal.pmed.1001992
27. Fajans SS, Brown MB: **Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young.** *Diabetes Care*, 1993; 16(9):1254–1261. doi:10.2337/diacare.16.9.1254
28. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M: **Maturity onset diabetes of the young—review.** *Pediatr Endocrinol Rev*, 2006; 3(Suppl 3):514–520.
29. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R: **Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment**

- Options.** *Curr Diab Rep*, 2018; 18(8):58.
doi:10.1007/s11892-018-1024-2
30. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT: **No deterioration in glycemetic control in HNF-1 α maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas.** *Diabetes Care*, 2003; 26(11):3191–3192. doi:10.2337/diacare.26.11.3191-a
 31. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY: **Sulfonylurea induced β -cell apoptosis in cultured human islets.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90(1):501–506. doi:10.1210/jc.2004-0699
 32. Sliwinska A, Rogalska A, Szwed M, Kasznicki J, Jozwiak Z, Drzewoski J: **Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells.** *Mol Biol Rep*, 2012; 39(5):5253–5267. doi:10.1007/s11033-011-1323-z
 33. Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger.
 34. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: **Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes Care*, 2015; 38(1):140–149. doi:10.2337/dc14-2441
 35. American Diabetes Association: **8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018.** *Diabetes Care*, 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. doi:10.2337/dc18-S008
 36. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group: **Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial.** *Diabetes Obes Metab*, 2007; 9(2):194–205. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x
 37. Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, Suryawanshi S, Davies MJ, Girman CJ, Katzoff HL, Radican L, Engel SS, Wolthers T: **Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study.** *Curr Med Res Opin*, 2012; 28(8):1289–1296. doi:10.1185/03007995.2012.707119
 38. Mbanya JC, Al-Sifri S, Abdel-Rahim A, Satman I: **Incidence of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with gliclazide versus DPP-4 inhibitors during Ramadan: A meta-analytical approach.** *Diabetes Res Clin Pract*, 2015; 109(2):226–332. doi:10.1016/j.diabres.2015.04.030
 39. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group: **Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON.** *Diabetes Care*, 2016; 39(5):694–700. doi:10.2337/dc15-2322
 40. Deacon CF: **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review.** *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13(1):7–18. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x
 41. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators: **Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial.** *JAMA*, 2019; 321(1):69–79. doi:10.1001/jama.2018.18269
 42. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators: **Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial.** *Lancet*, 2015; 385(9982): 2067–2076. doi:10.1016/s0140-6736(14)62225-x
 43. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group: **Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med*, 2015; 373(3):232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
 44. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: **Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus.** *N Engl J Med*, 2013; 369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684
 45. Kridin K, Bergman R: **Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients.** *JAMA Dermatol*, 2018; 154(10): 1152–1158. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2352
 46. Arai M, Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y: **Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database.** *Diabetes Care*, 2018; 41(9):e130–e132. doi:10.2337/dc18-0210
 47. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA, Feldmeyer L: **Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland.** *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78(6):1090–1096. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.038
 48. Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, Tasanen K: **Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study.** *J Invest Dermatol*, 2018; 138(7): 1659–1661. doi:10.1016/j.jid.2018.01.027
 49. Tkáč I, Raz I: **Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care*, 2017; 40(2):284–286. doi:10.2337/dc15-1707
 50. Holstein A, Beil W: **Oral antidiabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions.** *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009; 5(3):225–251. doi:10.1517/17425250902806424
 51. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: **Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** *N Engl J Med*, 2008; 358(24): 2560–2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987

52. World Health Organization (WHO): **Guidelines on second- and third- line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus.**
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272433>
 (last accessed: 17/16/2018)
53. Rosenstock J et al.: **The CAROLINA Trial—First Results of the Cardiovascular Outcomes Trial Comparing Linagliptin vs. Glimepiride.** *American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions*, 7–11 June 2019, San Francisco, CA.
54. Paterno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C, Martin D, Franklin JM: **Using Real-World Data to Predict Findings of an Ongoing Phase IV Cardiovascular Outcome Trial: Cardiovascular Safety of Linagliptin Versus Glimepiride.** *Diabetes Care*, 2019; dc190069 [Epub ahead of print].
 doi:10.2337/dc19-0069

Interessenkonflikte

Dieses Projekt wurde durch eine Kooperation mit Servier Austria GmbH, Wien, finanziert. Der gesamte Betrag wurde für die Umsetzung des Projektes verwendet, die Autoren haben damit kein Geld verdient.

Guntram Schernthaner: Vortragshonorare von: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Servier, Takeda.

Alexandra Kautzky-Willer: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda.

Heidemarie Abrahamian: Vortragshonorare und Honorare für Beratungstätigkeiten: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier.

Helmut Brath: Vortragsleistungen und Advisory Boards bei allen maßgeblichen Diabetesfirmen.

Martin Clodi: Vorträge und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi.

Peter Fasching: Vorträge, Consulting, Kongresssponsoring und Klinische Studien: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

Bernhard Föger: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare in den letzten 36 Monaten von folgenden Unternehmen, die teils auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Alexion, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MEDA, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier.

Claudia Francesconi: Keine.

Friedrich Hoppichler: Vorträge, Consulting, Klinische Studien bei allen maßgeblichen Diabetesfirmen.

Johannes Hörmann: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

Sabine Horn: Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- und/oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für von mir organisierte Fortbildungsveranstaltungen: Alexion, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Fresenius, Grünenthal, Menarini, Novartis, Otsuka, Shire, Takeda, Vifor.

Susanne Kaser: Wissenschaftliche Unterstützung, Fortbildungsunterstützung, Honorare aus Vortragstätigkeit und/oder Berater-tätigkeit: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Ipsen Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier, Takeda.

Renate Klausner-Braun: In den letzten zwei Jahren Fortbildungsunterstützungen bzw. Honorare für Forschungstätigkeit, Beratungstätigkeit oder Vorträge: Abbott, AbbVie, Alexion, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Astro Pharma, Baxter, Biomedica, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Fresenius, Gambro, Genzyme, Kwizda, Lilly, Menarini, Medice, Merck Sharp & Dome, Mitsubishi, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Ratiopharm, Sanofi Aventis, Sanova, Servier, Takeda, Roche, Vifor.

Bernhard Ludvik: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Abbott Austria, Aengus, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda.

Rudolf Prager: Forschungsunterstützungen und/oder Honorare von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Takeda.

Christoph Säly: Honorare und Forschungsförderungen von Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda.

Gerit-Holger Schernthaner: Advisory Board: Servier.

Hermann Toplak: Vortrags- und Beratungstätigkeit: Servier.

Thomas C. Wascher: Keine.

Raimund Weitgasser: Beratung (Mitglied in Advisory Boards): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda. Vortragstätigkeit: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Servier. Forschungsförderung: Eli Lilly, Novo Nordisk.



Sulfonylharnstoffe:

Stellenwert von Gliclazid in der modernen Therapie

Guntram SCHERNTHANER, Alexandra KAUTZKY-WILLER, Heidemarie ABRAHAMIAN, Helmut BRATH, Martin CLODI, Peter FASCHING, Bernhard FÖGER, Claudia FRANCESCONI, Friedrich HOPPICHLER, Johannes HÖRMANN, Sabine HORN, Susanne KASER, Renate KLAUSER-BRAUN, Bernhard LUDVIK, Rudolf PRAGER, Christoph SÄLY, Gerit-Holger SCHERNTHANER, Hermann TOPLAK, Thomas C. WASCHER und Raimund WEITGASSER

Intrinsic Activity, 2019; 7(1):e2
[doi:10.25006/IA.7.1-e2](https://doi.org/10.25006/IA.7.1-e2)

SUPPLEMENTARY MATERIAL

ENGLISH ABSTRACT*

[Sulfonylureas: status of gliclazide in modern therapy]

Summary for gliclazide:

- Sulfonylureas have been used for more than 60 years; Gliclazid has been approved in Austria since the 1980s. Gliclazide is therefore an oral antidiabetic drug for which a very long clinical experience and good scientific data are available.
- The first-choice sulfonylurea according to numbers of prescriptions is now gliclazide (see IQVIA™ data at section 3, paragraph 4).
- The risk of hypoglycaemia with gliclazide is low compared to other sulfonylureas.
- Weight gain under gliclazide can be classified as low-grade, in some studies no relevant increase in weight was found.
- Although the study situation is not clear, systematic reviews show no increase in overall mortality by sulfonylureas, in particular not by gliclazide.
- 80% of all diabetes patients live in low- to middle-income countries, so that the low price of sulfonylureas plays an essential role in real-life care.
- Sulfonylureas—e.g. gliclazide—offer a cost-effective therapy compared to other classes of oral antidiabetic drugs if in spite of combination therapy a further reduction of HbA_{1C} is required.
- Gliclazide can be used in mild to moderate renal insufficiency.
- MODY ("Maturity-onset diabetes of the young") is an important indication for gliclazide.
- Be careful when using sulfonylureas including gliclazide:
 - in patients with advanced renal insufficiency;
 - in patients with manifest cardiovascular disease;
 - in patients who already had severe hypoglycaemia;
 - in very old patients because of often reduced food intake and higher risk of hypoglycaemia;
 - in patients with dementia (lack of ability to recognize hypoglycaemias themselves or to ask for help);
 - in patients who receive insulin.
- Advantages of gliclazide: long experience, rapid onset of action, easy prescribability.
- Potential disadvantages: no fixed-dose combinations of gliclazide are available.
- Sulfonylureas such as gliclazide can be used as a combination partner for a dual therapy or triple therapy if a further reduction in HbA_{1C} is required.



*Translation of summarising section(s) of the original paper created by the editorial board of *Intrinsic Activity*.

Author Index

Abrahamian, Heidemarie ... e2	Hollenstein, Ursula ... e1	Klauser-Braun, Renate ... e2	Thalhammer, Florian ... e1
Brath, Helmut ... e2	Holzmann, Heidemarie ... e1	Kollaritsch, Herwig ... e1	Toplak, Hermann ... e2
Clodi, Martin ... e2	Hoppichler, Friedrich ... e2	Ludvik, Bernhard ... e2	Wagner, Angelika ... e1
Fasching, Peter ... e2	Hörmann, Johannes ... e2	Mutz, Ingomar ... e1	Wascher, Thomas C. ... e2
Föger, Bernhard ... e2	Horn, Susanne ... e2	Prager, Rudolf ... e2	Weiss, Günter ... e1
Francesconi, Claudia ... e2	Kaser, Susanne ... e2	Säly, Christoph ... e2	Weitgasser, Raimund ... e2
Grisold, Andrea ... e1	Kautzky-Willer, Alexandra ... e2	Schernthaner, Gerit-Holger ... e2	Wenisch, Christoph ... e1
Hatz, Christoph ... e1	Kitchen, Maria ... e1	Schernthaner, Guntram ... e2	Wiedermann, Ursula ... e1

(to be continued)



INTRINSIC *ACTIVITY*

WWW.INTRINSICACTIVITY.ORG

*AN ONLINE
OPEN-ACCESS
PUBLICATION
OF
THE AUSTRIAN
PHARMACOLOGICAL
SOCIETY (APHAR)*



