



# Epidemiologisches Bulletin

17. Mai 2016 / Nr. 19

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Stellungnahme der STIKO

## Ergebnisse der Modellierung langfristiger epidemiologischer Auswirkungen der Varizellenimpfung in Deutschland

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-032

Das Robert Koch-Institut (RKI) hat auf Wunsch der Ständigen Impfkommission (STIKO) ein Forschungsprojekt zu mathematischen Modellierungen des Einflusses der Varizellenimpfung auf die Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz der Varizellen und des Herpes Zoster sowie auf die Varizella-Zoster-Virus-bedingten Komplikationen und Todesfälle in Deutschland in Auftrag gegeben. Damit sollte eine Zwischenbewertung des Varizellenimpfprogramms zehn Jahre nach seiner Einführung in Deutschland vorgenommen werden. Deutschland gehört zu den wenigen Ländern Europas, in denen die Varizellenimpfung allen Kindern empfohlen ist, und nimmt damit eine Vorreiterrolle ein.<sup>1</sup> Die beauftragten Wissenschaftler entwickelten auf der Grundlage der epidemiologischen Modellierungsergebnisse eine gesundheitsökonomische Vergleichsanalyse potenzieller Impfstrategien. Ziel der Modellierungen war es, langfristige Effekte des Impfprogramms abzuschätzen sowie die für seine Folgen wesentlichen Faktoren zu identifizieren und die Stärke ihres Einflusses zu bestimmen.

Die Ergebnisse dieses Projektes wurden publiziert<sup>2,3</sup> und sind in einem ausführlichen Bericht auf den Internetseiten des RKI einsehbar ([www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Impfen > Forschungsprojekte).

Die wichtigsten Punkte lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Einführung der Varizellenimpfung für Kinder bis zum Alter von 2 Jahren mit angenommenen Basisimpfquoten von 80 % für die erste und 60 % für die zweite Varizellenimpfung führt rasch und beständig zu einem Rückgang der Gesamtinzidenz und der Krankheitslast der Varizellen. Der Gesamteffekt entsteht vornehmlich durch die Reduktion der Inzidenz bei Kindern unter 10 Jahren. Die sehr niedrige Anfangsinzidenz bei Erwachsenen wird sich über die Modellaufzeit von 100 Jahren vor allem wegen Durchbruchinfektionen (Infektionen bei Menschen mit nachlassender Immunität nach Impfung) etwa verdoppeln; je nach Impfquote ist ein Anstieg der Varizellenerkrankungen bei ungeimpften Erwachsenen um bis zu 1 % zu erwarten. Auch bei einer Impfquote von 100 % für die erste Impfung lassen sich Varizellen nicht komplett vermeiden.
2. Dem Modellierungsergebnis liegt die Annahme zugrunde, dass die Dauer des Impfschutzes bei in der Kindheit geimpften Personen kontinuierlich abnimmt, wenn sie wegen des insgesamt deutlich geringeren Auftretens von Varizellen keine Auffrischung der Immunität durch Kontakt mit dem Varizella-Zoster-Wildvirus von erkrankten Personen erfahren. Für die Abschätzung von Varizellen-Hospitalisierungen wurde im Modell der bekanntermaßen leichtere Verlauf der Durchbruchinfektionen bei geimpf-

Diese Woche 19/2016

Stellungnahme der STIKO  
zur epidemiologischen Auswirkung  
der Varizellenimpfung in  
Deutschland

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger  
Infektionskrankheiten  
16. Woche 2016



ten Kindern im Vergleich zu Varizellen bei ungeimpften Kindern auch bei Erwachsenen mit Durchbruchsinfektion angenommen. Unter dieser Annahme geht die Hospitalisierungsinzidenz insgesamt zurück. Dagegen liegen zur Letalität der Durchbruchsinfektionen weder bei Kindern noch bei Erwachsenen Daten vor. Darum wurde im Modell bei Durchbruchsinfektionen dieselbe Letalität zugrunde gelegt wie bei Varizellen Ungeimpfter. Unter dieser Annahme würde die derzeit in der Todesursachenstatistik geringe Zahl dokumentierter Varizellen-Todesfälle (< 10 p. a.) ansteigen. Damit liegen im Modell für die Abschätzung der Hospitalisierungen extrem günstige und für die Letalität extrem ungünstige Annahmen zugrunde, die die gegenläufigen Ergebnisse (Rückgang der Hospitalisierungen und Anstieg der Todesfälle) erklären.

3. Unter der Annahme, dass jeder Kontakt mit dem Varizella-Zoster-Virus zur Auffrischung der Immunität für 20 Jahre beiträgt und folglich der fehlende Kontakt zu Varizellen-Erkrankten ein Nachlassen der Immunität begünstigt, beginnt etwa 10 Jahre nach Einführung des Impfprogramms ein über etwa 20 Jahre anhaltender Anstieg der Inzidenz von Herpes Zoster und seinen Komplikationen. Die von den Wissenschaftlern getroffenen Modellannahmen beruhen auf der Todesursachenstatistik, die keine Differenzierung der Haupt- und Nebendiagnosen (z. B. hinsichtlich gleichzeitig vorliegender Immunerkrankungen bei Herpes-Zoster-Patienten) erlaubt. Unter diesen Annahmen ergibt sich ein Extremszenario mit der Möglichkeit, dass während des modellierten Zeitraums eine Zunahme der Hospitalisierungen und Todesfälle durch Herpes Zoster eintreten kann. Bei Annahme einer geringeren Reaktivierungsrate des Impfstoffes im Vergleich zum Wildvirus sinkt danach bei den gegen Varizellen geimpften Kohorten die Herpes-Zoster-Inzidenz wieder, um langfristig unter der Inzidenz zu Beginn des Impfprogramms zu verbleiben. Beide Effekte verstärken sich, wenn die Impfquoten über die in den o. g. Basisannahmen ansteigen. Unter der Annahme, dass der Kontakt mit dem Varizella-Zoster-Virus einen geringeren Einfluss auf die Auffrischung der Immunität als den oben genannten hat, wird im Modell kein zwischenzeitlicher Anstieg der Herpes-Zoster-Inzidenz beobachtet.
4. Die Modellierung eines Stopps der Varizellenimpfung ergibt, dass sowohl bei den Varizellen als auch beim Herpes Zoster die Inzidenzen der Ausgangssituation vor Einführung des Impfprogramms wieder erreicht werden.

Auf der Basis der modellierten Transmissionseffekte wurde ein gesundheitsökonomisches Modell mit sechs unterschiedlichen Kosten-Nutzen-Szenarien analysiert und verglichen: 1. mit und ohne Herpes-Zoster-Impfung für 60-Jährige (bei einer angenommenen Impfquote von 20 %),

2. mit und ohne Varizellenimpfung sowie 3. jeweils mit und ohne Annahme einer Auffrischung der Herpes-Zoster-Immunität durch Kontakt mit Varizellen-Erkrankten. Die zusätzliche Einführung einer Herpes-Zoster-Impfung zur vorhandenen zweifachen Varizellenimpfung führt im Modell unabhängig von der Annahme einer Auffrischung der Immunität zu einem Mehr an Gesundheit, aber auch zu einer Kostensteigerung. Das Szenario eines Stopps der Varizellenimpfung (mit oder ohne Herpes-Zoster-Impfung) zeigt im Modell langfristig eine Kosteneinsparung. Bei Annahme der Auffrischung der Immunität führt dieses Szenario zu einer positiven Kosten-Nutzen-Bilanz. Bei gegenteiliger Annahme ist die Bilanz negativ.

Als wesentlichste Einflussfaktoren für die Auswirkungen der Varizellenimpfung auf die Inzidenz von Varizellen und Herpes Zoster erwiesen sich 1. die Auffrischung der Immunität nach Exposition mit dem Varizella-Zoster-Virus (bzw. deren Ausbleiben in Folge steigender Impfquoten), 2. die Höhe der Impfquoten für die erste und zweite Varizellenimpfung und 3. die Dauer der Schutzwirkung nach Impfung. Diese Einflussfaktoren sind in ihrer Wechselwirkung noch unzureichend erforscht; zudem fehlen zu ihren Effektgrößen empirische Daten. Das betrifft insbesondere die Effekte der Auffrischung der Immunität sowohl im Hinblick auf die Varizellen als auch auf den Herpes Zoster. Es fehlen zudem verlässliche Daten zur Dauer des Impfschutzes nach zwei Varizellenimpfungen in Deutschland. Außerdem gibt es bisher kaum Erfahrungen über den Verlauf bzw. den Schweregrad von Durchbruchsinfektionen im Erwachsenenalter. Diese Evidenzlücken beschreiben einen dringenden Forschungsbedarf. Mit diesen Einschränkungen sind auch die gesundheitsökonomischen Berechnungen zu werten. Die hierbei durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten außerdem einen großen Einfluss der Impfstoffpreise auf die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Analyse.

Die STIKO sieht sich durch die vorliegenden Resultate in ihrer Erwartung bestätigt, durch Modellierungsansätze Einblicke in mögliche Effekte der Varizellenimpfung in Deutschland zu erhalten und die maßgeblichen Einflussfaktoren zu identifizieren. Die Ergebnisse dieses Projektes bestätigen und erweitern publizierte Arbeiten anderer Gruppen auf diesem Gebiet.<sup>4,5,6</sup> Der Wert des Projektes besteht insbesondere darin, dass beide Krankheitsausprägungen der Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus in ein Gesamtmodell integriert und die komplexen Wechselwirkungen so umfassend wie möglich abgebildet wurden. Zur Kalibrierung des Modells und für weitere Annahmen wurden die jetzt verfügbaren Daten aus Deutschland verwendet. Dabei bleibt festzuhalten, dass Modelle auch bei größtmöglicher Abbildung der Komplexität eine Vereinfachung der Realität auf idealtypische Annahmen und Bedingungen darstellen.<sup>7</sup> Es besteht international kein Konsens über den Evidenzgrad von Modellen. Im vorliegenden Fall wurden vereinfachte Annahmen zur Impfung, zum Kontaktverhalten unterschiedlicher Altersgruppen sowie zur Auffrischung der Immunität getroffen.

Um die Ergebnisse der Modellierung mit der tatsächlichen Entwicklung in Deutschland vergleichen und zeitnah möglicherweise auftretende nachteilige Effekte des Varizellenimpfprogramms wie den Anstieg der Varizellenkrankungen im Erwachsenenalter und die Entwicklung der Krankheitslast durch Herpes Zoster objektivieren zu können, muss die bevölkerungsbasierte Surveillance von Varizellen und Herpes Zoster intensiviert und langfristig aufrechterhalten werden. Hierzu gehört neben der Inzidenzerfassung auf Basis der Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) auch die Verifizierung der Impfeffektivität in Deutschland sowie die Erfassung der Häufigkeit und Schwere von Durchbruchserkrankungen nach Varizellenimpfung, die durch die Meldepflicht nicht ausreichend erfasst werden können. Die Varizellenimpfprogramme anderer Länder wie den USA<sup>8</sup> oder Australiens<sup>9</sup> unterscheiden sich von dem in Deutschland erheblich, so dass die Erfahrungen dieser Länder von Interesse, aber nur bedingt übertragbar sind.

Die Varzellensurveillance in Deutschland hat eine deutliche Abnahme der Varizelleninzidenz insbesondere bei Kindern und der Varizellen-assoziierten Komplikationen gezeigt. Die Ergebnisse der Modellierung weisen darauf hin, dass dieser Effekt auch in Zukunft weiter bestehen bleibt. Die Modellierung zeigt ebenfalls, dass eine höhere Erkrankungsinzidenz bei Erwachsenen vorwiegend infolge von Durchbruchserkrankungen und nur marginal bei Ungeimpften zu erwarten ist. Das Modell lässt unter bestimmten Annahmen einen temporären Anstieg und einen anschließenden deutlichen Abfall der Herpes-Zoster-Inzidenz erwarten.

Da die bisher vorliegenden Surveillancedaten ausschließlich positive Effekte der Varizellenimpfung aufzeigen, sieht die STIKO gegenwärtig keinen Grund für eine Änderung der Impfempfehlung. Die STIKO wird die Surveillance-

Ergebnisse weiterhin sehr sorgfältig und kritisch prüfen, um bei ersten Anzeichen negativer Effekte, wie sie in den Modellierungen simuliert wurden, reagieren zu können. Die STIKO sieht hierfür verschiedene Optionen, u. a. eine Erweiterung der bestehenden Varizellenimpfempfehlung (z. B. durch weitere Impfungen bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen), die Einführung der Herpes-Zoster-Impfung bei Älteren, oder eine Rücknahme der allgemeinen Varizellenimpfempfehlung für Kinder (s. o. Punkt 4, Ausstiegsszenario). Die im Rahmen der nationalen VZV-Surveillance kontinuierlich ermittelten empirischen Daten lassen sich in das im Rahmen des Forschungsprojektes etablierte mathematische Modell einspeisen, so dass immer zuverlässigere Aussagen zur weiteren Entwicklung in Deutschland möglich werden. Unter diesen Voraussetzungen ist eine sichere Weiterentwicklung der Varizellenimpfstrategie auch in Zukunft gewährleistet.

#### Literatur

1. [www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf)
2. Horn J et al.: Current and future effects of varicella and herpes zoster vaccination in Germany – insights from a mathematical model in a country with universal varicella vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2016;Feb 2:0. [Epub ahead of print]
3. Damm et al.: Health Economic Evaluation of Different Vaccination Strategies Against Varicella and Herpes Zoster in Germany. *Value Health* 2015;18(7):A588
4. Hoek et al.: Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine* 2011;29:2411–2420
5. Brisson et al.: Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. *Vaccine* 2010;28:3385–3397
6. Poletti et al.: Perspectives on the Impact of Varicella Immunization on Herpes Zoster. A Model-Based Evaluation from Three European Countries. *PLoS one* 2013;8:4:e60732
7. Caro et al.: Modeling Good Research Practices – Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 1. *Med Decis Making* 2012;32:667–677
8. [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/varicella.html](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/varicella.html)
9. [www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips-ctn](http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips-ctn)

#### Hinweis auf Veranstaltungen

##### 125 Jahre Robert Koch-Institut Public Health-Tagung

<b>Termin:</b>	30. Juni bis 1. Juli 2016
<b>Veranstaltungsort:</b>	Robert Koch-Institut – Hörsaal Nordufer 20 13353 Berlin
<b>Veranstalter:</b>	Robert Koch-Institut
<b>Homepage:</b>	<a href="http://www.rki.de">www.rki.de</a>

#### Information:

Die Public-Health-Tagung findet genau am Institutsgründungstag, dem 1. Juli, statt. Bei dieser Veranstaltung sollen aktuelle Public-Health-Fragestellungen diskutiert und die Gestaltung künftiger Arbeitsfelder des Robert Koch-Instituts vorgestellt werden.

#### Themen:

Das RKI und der öffentliche Gesundheitsdienst, Kleine Immunitätslücken, großes Problem, Der Berliner Masernausbruch 2014/2015, Schützt die Impfung noch? Feldepidemiologische Untersuchungen in Masern-Ausbrüchen, Der Sozialstatus bestimmt unsere Gesundheit, Globale Epi- und Pandemien als Herausforderung für den öffentlichen Gesundheitsdienst, Public Health im (demografischen) Wandel?, Wissenschaft und Politik

#### Weitere Informationen:

**Programmflyer:** [www.rki.de](http://www.rki.de) > Service > Veranstaltungen > Public Health-Tagung am 30.6./1.7.2016

**Tel:** + 49 (0) 30 18754–0

**E-Mail:** [zentrale@rki.de](mailto:zentrale@rki.de)

**Twitter:** @rki\_de