



Epidemiologisches Bulletin

7. September 2017 / Nr. 36

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes- zoster-Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen

Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine allgemeine Anwendung des Herpes-zoster(HZ)-Lebendimpfstoffs als Standardimpfung zur Verhütung von HZ, seinen Komplikationen und Spätfolgen. Die STIKO hat diese Entscheidung nach Aufarbeitung der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des HZ-Lebendimpfstoffs entsprechend ihrer Standardvorgehensweise (SOP) getroffen. Hierbei wurden die verfügbaren Daten zur Epidemiologie von HZ in Deutschland sowie Modellierungsergebnisse zu epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekten dieser Impfung berücksichtigt.

Begründung

Zusammenfassung

Seit 2006 ist ein attenuierter Lebendimpfstoff (Zostavax®) gegen Herpes zoster (HZ) und die postherpetische Neuralgie (PHN) für Personen ab 50 Jahre zugelassen und seit September 2013 in Deutschland verfügbar. Vor dem Hintergrund, dass keine generell effektive und nachhaltige Reduzierung der Krankheitslast des HZ mit dem gegenwärtig zugelassenen Impfstoff erreicht werden kann, sieht die STIKO zum gegenwärtigen Zeitpunkt davon ab, die HZ-Impfung als Standardimpfung zu empfehlen. Die aktuelle Entscheidung basiert auf der systematischen Bewertung der vorhandenen Daten zur Wirksamkeit, Schutzdauer und Sicherheit des Impfstoffs und wird durch die Ergebnisse der mathematischen Modellierung bekräftigt. Es wurden die gegenläufigen Tendenzen von Krankheitslast und Impfstoffwirksamkeit bei zunehmendem Lebensalter berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit an HZ zu erkranken und die Schwere der Erkrankung nehmen mit dem Alter deutlich zu. Die Wirksamkeit der Impfung hingegen nimmt mit zunehmendem Alter ab und reicht von 70 % bei den 50- bis 59-Jährigen über 41% bei den 70- bis 79-Jährigen bis zu weniger als 20 % bei den ≥ 80-Jährigen. Die Schutzdauer der Impfung ist nur für wenige Jahre belegt. Die Modellierungsergebnisse zeigen bei einer angenommenen Impfquote von 35,5 % eine nur geringe Reduktion der Gesamtfallzahlen von HZ durch die Impfung mit dem Lebendimpfstoff, die je nach Impfalter zwischen 2,6 % (Impfung mit 50 Jahren) und 0,6 % (Impfung mit 80 Jahren) liegen kann. Neben der eingeschränkten Wirksamkeit und Wirkdauer erzielt die Impfung auch keinen Mehrwert im Sinne einer verbesserten Herdenimmunität, da es sich beim HZ um eine Erkrankung eines reaktivierten endogenen Erregers mit geringem Übertragungspotenzial handelt.

Hinzu kommt, dass Personen, die ein deutlich erhöhtes Risiko für HZ und seine Komplikationen haben, mit dem attenuierten Lebendimpfstoff häufig nicht geimpft werden können. In der Gesamtschau führt die epidemiologische Nutzen-

Diese Woche 36/2017

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI
Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes-zoster-Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen

Hinweis auf Veranstaltungen

Erhöhte Aufmerksamkeit bei *Candida-auris*-Fällen notwendig

Monatsstatistik nichtnamentlicher
Meldungen ausgewählter
Infektionen Juni 2017

Aktuelle Statistik meldepflichtiger
Infektionskrankheiten
33. Woche 2017



Risiko-Bewertung der HZ-Impfung nicht zu der Empfehlung der Standardanwendung des lebend-attenuierten Impfstoffs. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung kann beim einzelnen Patienten durchaus anders entschieden werden.

1. Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich > 300.000 Personen im Alter über 50 Jahre an HZ.¹ Dabei handelt es sich um eine Zweiterkrankung nach Reaktivierung von Varizella-Zoster-Viren (VZV). Die meist mehrere Jahrzehnte vorausgehende primäre VZV-Infektion verursacht Windpocken. Bei 6–18% der HZ-Fälle tritt eine postherpetische Neuralgie (PHN) auf, die häufigste Komplikation des HZ.¹ Dabei handelt es sich um eine chronische Schmerzsymptomatik, die über Monate bzw. Jahre andauern kann und die Lebensqualität erheblich einschränkt. Im Mai 2006 wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde ein attenuierter Lebendimpfstoff (Zostavax®; Merck) für die Prävention von HZ und die durch HZ verursachte PHN ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen. Das vorliegende Hintergrundpapier fasst die Datenbasis zusammen, die die STIKO genutzt hat, um ihre Entscheidung über eine Standardimpfung mit dem attenuierten Lebendimpfstoff zu treffen. Auf Basis der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen wurden die Krankheitslast von HZ in Deutschland ermittelt, systematische Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs durchgeführt, Daten zur Wirkdauer des Impfstoffs ausgewertet, der mögliche epidemiologische Effekt einer Impfung in unterschiedlichen Altersgruppen unter Berücksichtigung der HZ-Epidemiologie in Deutschland und weiteren impfstoffspezifischen Inputparametern mathematisch modelliert und schließlich auf Basis des Modells eine gesundheitsökonomische Evaluation der Impfung durchgeführt. Zu dem Hintergrundpapier gehört ein umfangreicher **Anhang**, der weitere Informationen zu den durchgeführten systematischen Reviews enthält. Den Appendix finden Sie auf der Artikel-Seite der englischen Veröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt (<http://dx.doi.org/10.1007/s00103-017-2618-6>) und hier unter dem Punkt *Supplementary material*. Artikel und Appendix sind frei aufrufbar. Bei der Datenaufbereitung wurden Studien zu dem in der Entwicklung befindlichen HZ-Subunit-Impfstoff Shingrix® (GSK) identifiziert. Da dieser Impfstoff jedoch nicht zugelassen ist, hat die STIKO diesen Impfstoff bei ihrer Entscheidung nicht berücksichtigt.

2. Erreger und Krankheitsbild

Herpes zoster (HZ), umgangssprachlich bekannt als Gürtelrose, wird durch eine Reaktivierung der latenten VZV-Infektion hervorgerufen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist durch einen einseitig auftretenden bläschenförmigen Ausschlag, der charakteristischerweise auf ein einziges Dermatom bzw. wenige benachbarte Dermatome beschränkt ist. Gewöhnlich wird die Erkrankung von radikulären, ausstrahlenden Schmerzen entlang der betroffenen Dermato-

me begleitet. Die Patienten leiden häufig unter erheblichen Schmerzen, die über Wochen bis Monate, unter Umständen auch Jahre, andauern können und die Lebensqualität deutlich einschränken.²⁻⁴

2.1 Ätiologie

Das VZV, ein behülltes Virus mit doppelsträngiger DNA aus der Familie der Humanen Herpesviren (HHV 3), verursacht in der Primärphase der Infektion die Varizellen (Windpocken). Diese hochansteckende Erkrankung wird aerogen durch Tröpfchen oder als Schmierinfektion durch Bläschenexsudat übertragen.⁵ Die natürliche Durchseuchung war in Deutschland bis zur Einführung der allgemeinen Varizellen-Impfeempfehlung im Jahr 2004 sehr hoch: Ab dem Alter von 14 Jahren wiesen über 95% aller Personen IgG-Antikörper gegen das VZV auf.^{6,7}

Das VZV persistiert wie alle Vertreter aus der Familie der Herpesviren nach der primären exogenen Infektion (Varizellen) latent in den Neuronen sensorischer Spinalganglien oder Hirnnerven.⁸ Die Latenzphase umfasst in der Regel mehrere Jahrzehnte bevor es zur Reaktivierung der produktiven Infektion und Ausbildung eines HZ kommt. HZ tritt in der Regel nur einmal auf, aber eine zweite bzw. dritte HZ-Episode sind gelegentlich möglich. Die Häufigkeit eines wiederkehrenden HZ steigt mit der Zeit nach der ersten HZ-Erkrankung bei Immungesunden von 1,7% (95%KI 1,0–2,3) nach 2 Jahren, auf 3,2% (95%KI 2,3–4,2) nach 4 Jahren, auf 4,4% (95%KI 3,3–5,4) nach 6 Jahren und 5,7% (95%KI 4,4–6,9) nach 8 Jahren an.⁹ Insbesondere bei nachlassender T-Zell-spezifischer Immunität (z. B. im höheren Alter oder unter immunsupprimierter Therapie; s. a. Risikofaktoren) aber auch spontan bei Immunkompetenten sowie bei jüngeren Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen kann die VZV-Replikation reaktiviert werden und eine HZ-Erkrankung auftreten.¹⁰ HZ kann nur bei Personen auftreten, die zuvor eine primäre VZV-Infektion durchgemacht haben, dazu zählt auch die Impfung mit einem VZV-Lebendimpfstoff. Allerdings scheint die Reaktivierungshäufigkeit von Impfviren im Vergleich zu Wildviren deutlich reduziert.¹¹ HZ weist eine sehr viel geringere Kontagiösität als Varizellen auf: Nur 20% der für VZV empfänglichen Personen entwickelten Windpocken nach Kontakt zu einem Herpes-Zoster-Fall im Haushalt; dagegen reichte die Rate an sekundären Varizellen-Erkrankungen nach Haushaltskontakt zu einem Varizellen-Fall von 61%–100%.⁵ Eine Virus-Übertragung erfolgt bis zur Verkrustung durch Aerosole oder als Schmierinfektion aus dem Bläscheninhalt und kann durch Abdecken der Hautläsionen weiter reduziert werden.¹²

2.2 Symptomatik

Die VZV-Reaktivierung führt zu einer Entzündung in den betroffenen sensiblen Spinalganglien. Typischerweise wandern die Viren entlang der sensorischen Nerven zur Haut und verursachen dort das charakteristische Bild des derma-

totalen schmerzhaften HZ mit Erythemen und gruppiert stehenden papulovesikulösen, später papulösen Effloreszenzen, können aber auch auf den Nerven beschränkt bleiben und Krankheitsbilder ohne Hautbeteiligung hervorrufen (Zoster sine herpette).¹³ In der Regel ist nur eine Körperhälfte von dem Zoster-Exanthem betroffen.¹⁴ In 70–80 % der HZ-Fälle geht der Erkrankung ein Prodromalstadium von 3–5 Tagen Dauer mit variabler Symptomatik voraus.¹⁵ Es wird über Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit berichtet sowie über Brennen, Parästhesien oder Schmerzen, die auf das betroffene Dermatom beschränkt sind. Nach Abklingen der Hautsymptomatik und der akuten Schmerzsymptome werden chronische Schmerzen und Allodynie, die auch als postherpetische Neuralgie (PHN) beschrieben werden, beobachtet.¹⁶

2.3 Lokalisation

Das Versorgungsgebiet der betroffenen Nerven bestimmt die Lokalisation des HZ. Grundsätzlich können alle Dermatome betroffen sein. Am häufigsten tritt der HZ als Zoster thoracicus im Bereich der thorakalen Dermatome und als Zoster capitis im Bereich des Kopfes auf. Etwa 50–56 % betreffen die thorakalen Dermatome und 20 % die Hirnnerven.^{17,18} Weniger häufig in absteigender Reihenfolge ist der Befall der zervikalen, lumbalen und sakralen Segmente. Bei Befall des Nervus trigeminus kann es zum Zoster ophthalmicus kommen. In der Regel ist hierbei auch ein Auge betroffen, woraus ein Visusverlust oder die vollständige Erblindung resultieren können. Weitere Zoster-Manifestationen im Bereich des Nervus trigeminus sind der Zoster maxillaris und Zoster mandibularis. Im Bereich des Kopfes können sich außerdem der Zoster oticus und die VZV-Vaskulitis manifestieren.⁸ Kommt es zur Streuung der Viren über das Blut entwickelt sich ein systemisches Krankheitsbild (Zoster disseminatus), das bei Immunkompetenten sehr selten, bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem aber häufiger auftritt.^{19,20}

2.4 Komplikationen

Die postherpetische Neuralgie (PHN) ist die häufigste Zoster-Komplikation und umfasst den schweren, oft auch als brennend beschriebenen Schmerz und die Allodynie, die nach völligem Abklingen der akuten Hautsymptomatik auftreten oder persistieren.^{21,22} Das Risiko eine PHN zu entwickeln nimmt mit dem Alter zu. Pathophysiologisch scheinen dafür entzündliche Nervenschädigungen mit Zerstörung von peripheren Nervenstrukturen und von Neuronen in sensorischen Ganglien verantwortlich.²³ Es werden verschiedene Definitionen von PHN in der wissenschaftlichen Literatur verwendet, die eine unterschiedlich lange Dauer der Schmerzsymptomatik nach dem initialen Hautausschlag berücksichtigen. Eine PHN kann über Wochen oder Monate andauern, gelegentlich auch über viele Jahre.^{8,24}

Weitere Komplikationen des HZ sind akute oder dauerhafte Schädigungen des Auges beim Zoster ophthalmi-

cus, bakterielle Superinfektionen der Hautläsionen durch Staphylokokken- oder Streptokokken-Infektionen (Zoster gangraenosus), Lähmungen von Hirn- und peripheren Nerven, die Zoster-Meningitis, -Enzephalitis und -Myelitis, die Zoster-Vaskulitis mit neurologischen Schäden einschließlich des Schlaganfalls sowie die Beteiligung innerer Organe bei viszeralem HZ (Pneumonie, Ösophagitis, Myokarditis, Enterokolitis, Pankreatitis).

Personen mit einer Immunsuppression oder Immundefizienz haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen. Der Hautausschlag ist oft großflächiger und hält länger an.²⁵ Außerdem ist bei Immunsupprimierten das Risiko für das Auftreten eines disseminierten HZ erhöht.²⁶

2.5 Risikofaktoren

Das größte Risiko an HZ zu erkranken haben Personen mit einer deutlichen Immunsuppression, z. B. Patienten mit einer Krebserkrankung, HIV-Infizierte, Personen nach Knochenmark- oder Organtransplantation oder Patienten unter medikamentöser Immunsuppression.²⁷ Zu Erkrankungen, die mit einem leicht erhöhten HZ-Risiko assoziiert sind, zählen die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematosus, entzündliche Darmerkrankungen, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, das Asthma bronchiale, die chronische Niereninsuffizienz und der Typ-1-Diabetes.²⁷

3. Epidemiologie

Nach aus Deutschland vorliegenden Daten erkranken pro Jahr etwa 6 von 1.000 Personen an HZ.²⁸ Die Inzidenz ist bei Frauen höher als bei Männern und steigt ab einem Alter von etwa 50 Jahren mit zunehmendem Alter kontinuierlich an.^{28–30} Basierend auf Krankenkassendaten, die nach Diagnose-Schlüsseln ausgewertet wurden, lagen die altersspezifischen HZ-Inzidenzen zwischen 4 Erkrankungsfällen pro 1.000 Personenjahre (PJ) bei Personen unter 50 Jahren und 14 Fällen pro 1.000 PJ bei 80- bis 89-Jährigen.²⁹ Nach Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) lagen die HZ-Inzidenzen bei Personen ab einem Alter von 50 Jahren in einem ähnlichen Bereich und stiegen von 6,2 pro 1.000 PJ bei 50- bis 54-Jährigen auf 13,2 pro 1.000 PJ im Alter von 90 Jahren und älter an.²⁸ Auswertungen von Hospitalisierungsdaten belegten ebenfalls einen Anstieg mit zunehmendem Alter von ca. 6,7 pro 100.000 Einwohner der Altersgruppe 20–49 Jahre auf 57,7 pro 100.000 Einwohner ab 70 Jahre und älter im Durchschnitt der Jahre 1995–2012.³⁰ Die Daten zeigten ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg der altersadjustierten Hospitalisierungsinzidenz über die Zeit von 9 hospitalisierten HZ-Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 1995 auf 17 pro 100.000 im Jahr 2012.

Die HZ-Inzidenz bei Personen mit Immunsuppression war etwa doppelt so hoch wie die Inzidenz bei immunkompetenten Personen (12 vs. 6 pro 1.000 PJ).²⁹

Die HZ-bedingte Mortalität scheint dagegen niedrig zu sein. Nach der Todesursachenstatistik (www.gbe-bund.de/gbe10/hrecherche.prc_herkunft_

rech?tk=51310&tk2=51311&p_fid=440&p_uid=gast&p_aid=17694917&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=51311) verstarben zwischen 2005 und 2014 im Median jährlich etwa 75 Personen im Alter von 50 Jahren oder älter mit HZ. Nach Abrechnungsdaten der KV wurde die niedrige Mortalität mit 0,21 pro 100.000 Einwohner ab 50 Jahren bestätigt.²⁷ Eine Mortalität von mehr als einer an HZ verstorbenen Person pro 100.000 Einwohner lag danach erst im höheren Alter von > 85 Jahren vor.

Zu den häufigsten Komplikationen (außer PHN) zählten bei der Auswertung der bereits zitierten Krankenkassendaten eine anderweitige Beteiligung des Nervensystems (15,5 % der Fälle), der Zoster ophthalmicus (4,8 %), ein disseminierter Zoster (0,6 %), Zoster-Enzephalitis (0,4 %) und Zoster-Meningitis (0,1 %); insgesamt wiesen rund 28 % der HZ-Fälle eine oder mehrere Komplikationen auf.²⁹ Das Risiko für komplizierte Verläufe nahm mit dem Alter zu und war bei Immunsupprimierten im Vergleich zu immunkompetenten Patienten mit HZ leicht erhöht.

4. Herpes-zoster-Lebendimpfstoff

Ein attenuierter HZ-Lebendimpfstoff Zostavax® (Hersteller: Merck Sharp & Dohme, Zulassungsinhaber (bis 31.12.2016): Sanofi Pasteur MSD) wurde am 19. Mai 2006 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Europa zugelassen.³¹ Die Erstregistrierung im Jahr 2006 galt für die tiefgefrorene Formulierung, die lyophilisierte gefriergetrocknete Formulierung erhielt im Januar 2007 eine Genehmigung. Der Impfstoff in der lyophilisierten Formulierung ist seit September 2013 in Deutschland verfügbar. Eine Dosis (0,65 ml) des rekonstituierten HZ-Lebendimpfstoffs (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension) enthält mindestens 19.400 PBE (Plaque bildende Einheiten) des attenuierten Varizella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck. Zusätzliche Bestandteile im Impfstoff sind: Saccharose, hydrolysierte Gelatine, Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumchlorid, Natrium-L-Glutamat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Harnstoff. Der Impfstoff enthält kein Thiomersal oder andere Konservierungsmittel. Der Oka-Stamm, der ebenfalls in Varizellen-Impfstoffen zur Verhinderung von Windpocken enthalten ist, wurde in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts in Japan aus Probenmaterial eines 3-jährigen Jungen isoliert, der an Varizellen erkrankt war.³² Die Impfstoffe unterscheiden sich in der Virus-Konzentration, die im HZ-Impfstoff ca. 14-mal höher ist als im Windpocken-Impfstoff.³² Die Attenuierung des Stammes erfolgte durch wiederholte Kultivierung in humanen embryonalen Lungenzellen und anschließende Passagen in embryonalen Meerschweinchenembryo-Fibroblasten. Das Virus wird in humanen diploiden Zellen (MRC-5) gezüchtet.³³ Der HZ-Impfstoff ist zur Prävention von HZ und die durch HZ verursachte PHN ab dem Alter von 50 Jahren mit einer einmaligen Impfung zugelassen. Die Notwendigkeit und der Zeitraum einer Wiederimpfung mit dem HZ-Lebendimpf-

stoff sind noch nicht bestimmt. Der Impfstoff kann subkutan (s. c.) oder intramuskulär (i. m.) injiziert werden; bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung soll der Impfstoff s. c. verabreicht werden.

Die Impfung ist kontraindiziert bei angeborener oder erworbener Immundefizienz (z. B. als Folge einer akuten oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, anderer Erkrankungen des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems oder als Folge von HIV/AIDS), bei immunsuppressiver Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden), bei aktiver unbehandelter Tuberkulose, in der Schwangerschaft sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Impfstoffs. Der Impfstoff kann zeitgleich mit einem inaktivierten Influenza-Impfstoff an verschiedenen Körperstellen verabreicht werden. Der HZ-Lebendimpfstoff und der 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff dürfen nicht zeitgleich verabreicht werden, da die Immunogenität des HZ-Lebendimpfstoffs negativ beeinflusst wird. Bezüglich der zeitgleichen Anwendung mit anderen Impfstoffen liegen keine Daten vor.

5. Impfziel

Als primäres Impfziel hat die STIKO die Reduzierung der HZ-Erkrankungen, ihrer Komplikationen und Langzeitfolgen durch HZ bei Personen ab 50 Jahren definiert. Dieses Ziel sollte unter Berücksichtigung der Ergebnisse des systematischen Reviews zur Impfeffektivität, zur Schutzdauer des Impfstoffs in verschiedenen Altersgruppen sowie den Ergebnissen aus der Modellierung und der gesundheitsökonomischen Evaluation ggf. nach anderen Altersgruppen spezifiziert werden (s. 11. Impfstrategie).

6. Methodik der Suche und Beurteilung der Qualität der Evidenz

Auf der Basis der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfpfehlungen wurde die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit des Zoster-Lebendimpfstoffs aufgearbeitet und ihre Qualität beurteilt.³⁴ Nachdem das primäre Impfziel der HZ-Impfung durch die STIKO formuliert war, wurden, der Methodik der *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* folgend, Patienten-relevante Endpunkte der HZ-Impfung bestimmt und nach ihrer Wichtigkeit für die Entscheidungsfindung für eine Empfehlung eingestuft. Auf einer Skala von 1–9 wurden die Endpunkte als essenziell/kritisch (7–9 Punkte), als wichtig (4–6 Punkte) oder von begrenzter Bedeutung, (1–3 Punkte) für die Entscheidung durch die Mitglieder der AG bewertet (s. Tab. 1, S. 395).

Für die Identifizierung von klinischen Studien zur Impfstoff-Sicherheit und Impfstoff-Wirksamkeit wurde unter Berücksichtigung der Patienten-relevanten Endpunkte eine systematische Literaturrecherche nach den Vorgaben des PRISMA Statements (*Preferred Reporting Items for Sys-*

Tabelle 1: Hierarchie der Patienten-relevanten Endpunkte für die Evaluation der Effektivität und Sicherheit des attenuierten Herpes-zoster-Lebendimpfstoffs

Art des Endpunktes	Population	Intervention	Vergleichs-intervention	Endpunkte	Bewertung der Endpunkte hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Entscheidung [#]
Wirksamkeit	Erwachsene ≥ 50 J; (oder andere Altersgruppen) ¹	Impfung mit HZ-Lebend-impfstoff	Keine Impfung;	HZ-Inzidenz	5
			Placebo-Impfung;	PHN	9
			Andere Impfung;	weitere Komplikationen (einschl. Tod)	9
			antivirale Therapie	Hospitalisierung	7
Sicherheit	Erwachsene ≥ 50 J; (oder andere Altersgruppen) ¹	Impfung mit HZ-Lebend-impfstoff	Keine Impfung;	nicht schwerwiegende Lokalreaktionen	3
			Placebo-Impfung;	schwere Lokalreaktionen	7
			Andere Impfung;	nicht schwerwiegende systemische Reaktionen	4
			antivirale Therapie	schwere systemische Reaktionen	7

[#] Skala von 1–9: als „essenziell/kritisch“ (7–9 Punkte), als „wichtig“ (4–6 Punkte) oder „von begrenzter Bedeutung“ (1–3 Punkte). Jeder Endpunkt ist für sich zu bewerten. Dabei können dieselben Werte mehrmals vergeben werden, das heißt mehrere Endpunkte können in ihrer Bedeutung gleichbewertet werden

¹ Altersgruppe sollte entsprechend der Modellierungsergebnisse gewählt werden

tematic Reviews and Metaanalyses) in folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE; EMBASE, BIOSIS Preview, SciSearch, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, GLOBAL Health.³⁵ Die kompletten Suchstrategien, die Flussdiagramme sowie Ein- und Ausschlusskriterien sind im **Anhang** dargestellt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien sowie die identifizierten Übersichtsarbeiten nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationsstatus und der Publikationssprache getroffen.

Die Literaturrecherchen und die Datenextraktion wurden durch zwei voneinander unabhängige Untersucher durchgeführt. Aus den die Einschlusskriterien erfüllenden Originalstudien wurden die relevanten Studiencharakteristika mittels standardisierter Extraktionsbögen erfasst und ihre interne und externe Validität abschließend bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Untersuchern wurden diskutiert, bis Konsens erzielt wurde.

Die extrahierten Daten zu den Patienten-relevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien wurden in die *Review-Management-Software RevMan* (Version 5.2) eingegeben und das relative Risiko (RR) und die korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalle (95%KI) der Vakzine-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe für den entsprechenden Endpunkt berechnet. Falls mehr als eine Studie vorhanden war, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Dazu wurden die Einzelergebnisse quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst und der gepoolte Schätzer ermittelt. Bei Vorliegen von Heterogenität (beurteilt anhand der I²-Statistik) wurde ein *Random-effects*-Modell verwendet, andernfalls wur-

den die Daten mittels *Fixed-effects*-Modell zusammengefasst. Aus den RR wurde nach der Formel [(1-RR)*100] die Impfstoff-Wirksamkeit bzw. -Effektivität oder das Risiko einer unerwünschten Impfnebenwirkung berechnet.

Für die Erstellung des GRADE-Evidenzprofils wurden die Daten der als „kritisch“ bzw. „wichtig“ eingeschätzten Endpunkte in den GRADEprofler (Version 3.6) eingelesen und die Qualität der Evidenz aller einbezogenen Studien wurde für jeden dargestellten Endpunkt nach den folgenden Gesichtspunkten bewertet: Studiendesign, Heterogenität und Präzision, indirekte Evidenz, Effektstärke und Publikationsbias. Die Bewertung der gesamten Qualität der Evidenz über alle Endpunkte erfolgte durch Wahl der niedrigsten Evidenzqualität von den als „kritisch“ bewerteten Endpunkten.

7. Impfstoff-Wirksamkeit

Als Endpunkte, die hinsichtlich der Impfstoff-Wirksamkeit zu berücksichtigen sind, wurden von der STIKO-AG folgende Endpunkte definiert und bewertet (s. Tab. 1): HZ-Inzidenz (5 Punkte), PHN (9 Punkte), weitere Komplikationen (z. B. Tod) (9 Punkte), HZ-assoziierte Hospitalisierung (7 Punkte). Da die HZ-Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt ist der Langzeitschutz des Impfstoffs besonders wichtig.

Die Wirksamkeit eines Impfstoffs, die Inzidenz einer Erkrankung (z. B. HZ) oder krankheitsbedingter Komplikationen wie z. B. PHN zu verhindern, wird als Impfstoff-Wirksamkeit (im Englischen *vaccine efficacy* [VE]) definiert. Die berücksichtigten Daten werden in randomisierten klinischen Studien (RCT) unter „optimalen Bedingungen“ erhoben. Konnten aus den eingeschlossenen RCTs keine Da-

Tabelle 2: Altersverteilung sowie Einschluss- und Ausschlusskriterien der Shingles-Prevention-Studie

Alter (Jahren)	Interventionsgruppe (n)	Placebo-Gruppe (n)	Einschluss	Ausschluss
60–69	10.370	10.356	Alter \geq 60 Jahre und Varizellen-Anamnese oder \geq 30 Jahre Wohnsitz in den USA	Immunsuppression jeglicher Art, Erhalt von Blutprodukten, akute Erkrankungen, wie Influenza oder Harnwegsinfekt, Erhalt antiviraler Therapie, schwere Grunderkrankungen, etc.
70–79	7.621	7.559		
80+	1.263	1.332		
Gesamt \bar{x} 68,3	19.254	19.247		

ten extrahiert werden, wurden auch Daten aus Kohortenstudien berücksichtigt bzw. die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien berücksichtigt. (s. Kapitel 8: Impfstoff-Effektivität; insbesondere zur Dauer des Impfschutzes). In den systematischen Review zur Wirksamkeit des HZ-Lebendimpfstoffs wurden zwei RCTs eingeschlossen, die im Folgenden näher dargestellt werden.^{36,37}

7.1 Shingles-Prevention-Studie (SPS)

Bei der SPS handelt es sich um die erste randomisierte doppel-blinde Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit des Zoster-Lebendimpfstoffs zum Schutz vor HZ und PHN.³⁶ Die Rekrutierung der Patienten im Verhältnis 1:1 für die Impf- und Placebo-Gruppe erfolgte von November 1998 bis September 2001 an 22 Studienzentren in den USA und schloss 38.546 Patienten im Alter \geq 60 Jahren mit einer bekannten Windpocken-Anamnese oder einem seit \geq 30 Jahren bestehenden Wohnsitz in den USA ein (s. Tab. 2). Das *Follow-up* wurde im April 2004 abgeschlossen. Von den Studienteilnehmern waren 95% Weiße und 5% Männer. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 3,13 Jahre (Median: 3,12 Jahre; Streubreite: 0,0–4,9). Die Studie beendeten 95,3% der Probanden, zu 1% der Teilnehmer brach im Verlauf der Studie der Kontakt ab (*lost to follow-up*) und 4% der Studienteilnehmer verstarben. Nur knapp 7% der Probanden ($n = 2.595$) waren \geq 80 Jahre alt, so dass die statistische Power für die Bewertung der Vakzine-Wirksamkeit im höheren Alter limitiert ist.

Verabreicht wurden subkutan entweder 0,5 ml Zoster-Lebendimpfstoff oder eine Placebo-Lösung. Die Lösungen unterschieden sich im Aussehen. Der gefrorene Impfstoff wurde in 12 unterschiedlichen Konzentrationen von 18.700–60.000 PBE (Median: 24.600 PBE) eingesetzt. Mehr als 90% der Geimpften bekamen Dosen mit < 32.300 PBE (Konzentration im zugelassenen Endprodukt des HZ-Lebendimpfstoffs: 19.400 PBE).

Als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde der HZ-Schweregrad-Score (im Englischen *Burden of Illness-Score* [BOI]) definiert, der sich aus dem Auftreten des HZ sowie Dauer und Stärke der Zoster-Schmerzen zusammensetzte. Hierfür wurde der individuelle Schweregrad der HZ-Schmerzen und die mit ihnen verbundenen Einschränkungen auf einer Skala von 0–10 über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten erfasst. Als sekundärer Endpunkt wurde die PHN ausgewählt. PHN wurde als ein auf HZ zurückzuführender Schmerz mit einem Wert

≥ 3 auf der Schmerzskala definiert, der über bestimmte Zeiträume (30, 60, 90, 120 und 182 Tage) nach dem ersten Auftreten der HZ-Effloreszenzen weiterhin andauerte oder auftrat. Das weitere *Follow-up* war auf 182 Tage nach Ausschlagbeginn beschränkt. Als tertiärer Endpunkt wurde das Auftreten von HZ definiert.

Herpes-Zoster-verdächtige Effloreszenzen wurden von Studienärzten untersucht. Die HZ-Diagnose wurde mittels PCR (93%) oder Viruskultur (1%) gestellt. Wenn kein Material für die Labordiagnose vorlag, nahm ein 5-köpfiges Experten-Team (6%) die HZ-Diagnose anhand des klinischen Bildes vor. Teilnehmer, die in den ersten 30 Tagen nach Impfung HZ entwickelten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die VE zum Schutz vor HZ betrug 51,3% (5,42 Fälle pro 1.000 Personenjahre (PJ) in der Impf- vs. 11,12 Fälle pro 1.000 PJ in der Placebo-Gruppe; $p < 0,001$) und zum Schutz vor PHN 66,5% (0,46 pro 1.000 PJ vs. 1,38 pro 1.000 PJ). Durch die Impfung konnte das relative Risiko an HZ (RR: 0,49 [95%KI 0,43–0,56]) zu erkranken bzw. in der Folge eine PHN (RR: 0,34 [95%KI 0,22–0,52]) zu entwickeln signifikant gesenkt werden.

Die VE gegen HZ nahm mit steigendem Alter ab (s. Abb. 1, S. 397) und ging von 64% bei den 60- bis 69-Jährigen über 41% bei den 70- bis 79-Jährigen auf 17% bei den ≥ 80 -Jährigen zurück. Die Effektivität in der höchsten Altersgruppe war fraglich, da das KI für das RR die 1 miteinschloss (RR: 0,83 [95%KI 0,54–1,27]). Die Analyse ist in dieser Gruppe jedoch aufgrund der geringen Teilnehmerzahl statistisch nicht aussagekräftig. Für eine statistisch valide Analyse bei den > 80 -Jährigen hätten insgesamt ca. 9.000 Probanden in diesem Alter eingeschlossen werden müssen. Die VE gegen PHN bei den 60- bis 69-Jährigen (65% [95%KI 22–84%]) und den 70- bis 79-Jährigen (74% [95%KI 50–86%]) war konstant, wobei die Ergebnisse sehr unpräzise sind (s. Abb. 2, S. 397). Unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen konnte bei den ≥ 80 -Jährigen kein sicherer Schutz vor PHN mehr nachgewiesen werden (RR: 0,62 [95%KI 0,24–1,56]).

7.2 Zostavax Efficacy and Safety-Trial (ZEST)

Bei der ZEST-Studie handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte doppel-blinde Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie (Ratio: 1:1), die zum Nachweis der Wirksamkeit des Zoster-Lebendimpfstoffs zum Schutz vor HZ an 105 Studi-

Abbildung 1: Wirksamkeit des HZ-Lebendimpfstoffs zur Verhinderung von HZ in verschiedenen Altersgruppen (≥ 50–59 Jahre, ≥ 60–69 Jahre, ≥ 70–79 Jahre, ≥ 80 Jahre)^{36,37}

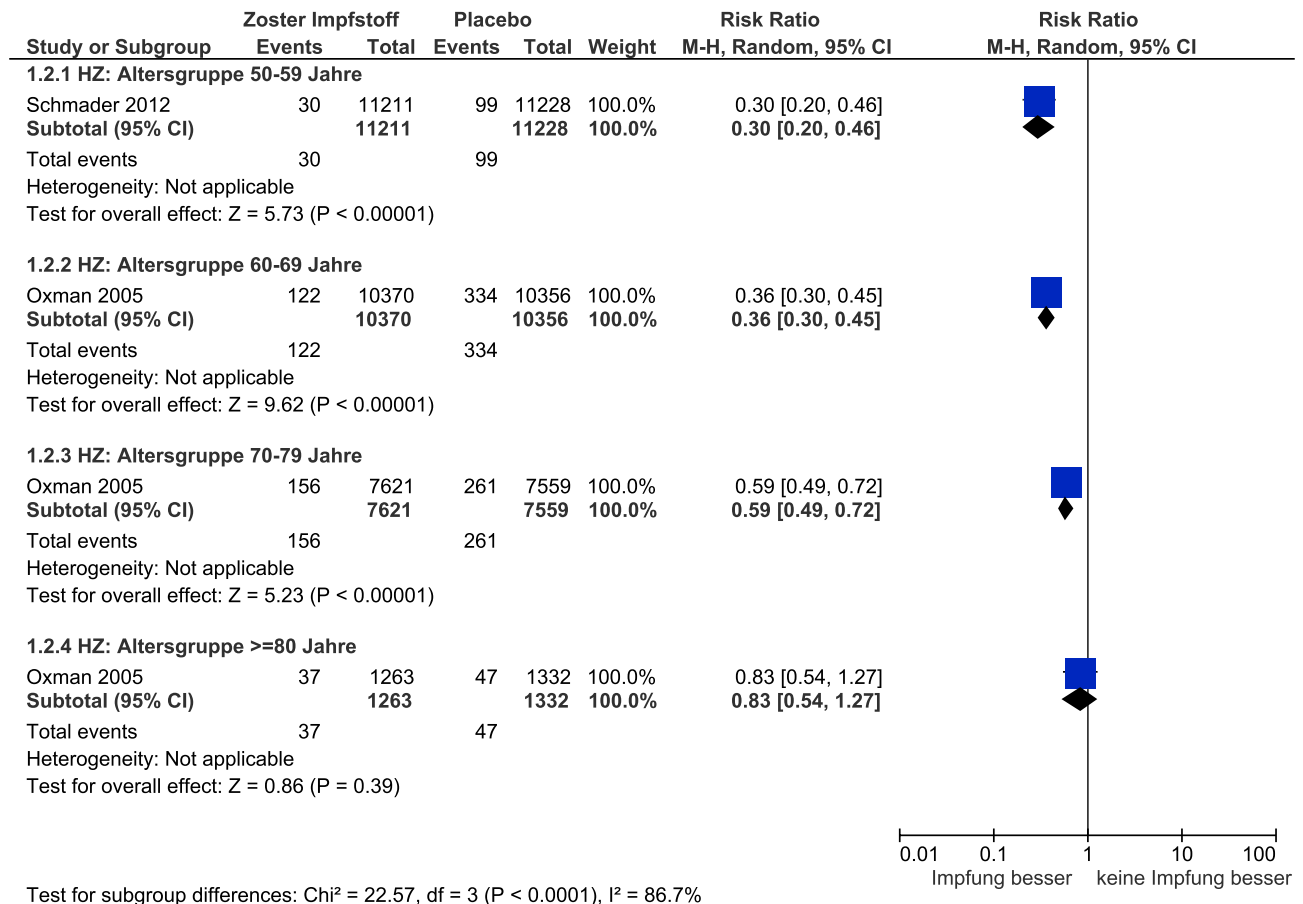
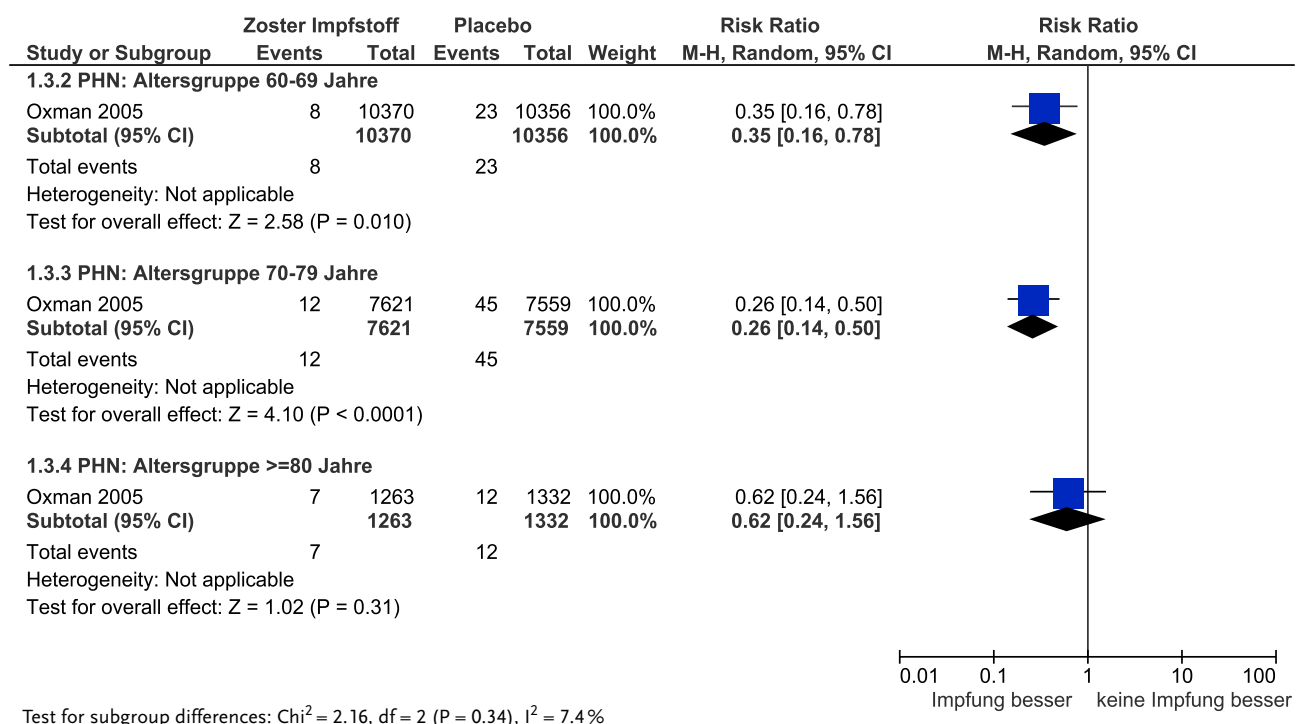


Abbildung 2: Wirksamkeit des HZ-Lebendimpfstoffs zur Verhinderung von Postherpetischer Neuralgie in verschiedenen Altersgruppen (≥ 60–69 Jahre, ≥ 70–79 Jahre, ≥ 80 Jahre)³⁶



enzentren in Nordamerika und Europa zwischen Oktober 2007 und Januar 2010 durchgeführt wurde.³⁷ Es wurden 22.439 Probanden im Alter von 50–59 Jahren mit einer bekannten Windpocken-Anamnese oder einem seit ≥ 30 Jahre bestehenden Wohnsitz in einem für Windpocken endemischen Gebiet eingeschlossen (Interventionsgruppe: 11.211 Personen, Placebo-Gruppe: 11.228 Personen). Von den Studienteilnehmern waren 94,4 % Weiße und 62 % Frauen. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 1,3 Jahre (Streuweite: 0 Tage bis 2 Jahre). Die Studie beendeten 94 % der Probanden, zu 3 % der Teilnehmer brach im Verlauf der Studie der Kontakt ab (*lost to follow-up*).

Die Probanden erhielten subkutan entweder 0,65 ml des zugelassenen HZ-Lebendimpfstoffs (19.400 PBE) oder die gleiche Menge einer Placebo-Lösung. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Reduktion der HZ-Inzidenz benannt. Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Algorithmus für die Diagnose des HZ waren identisch mit denen der SPS-Studie. Das Auftreten von PHN wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Die VE zum Schutz vor HZ betrug 69,8 % (1,99 Fälle pro 1.000 PJ in der Impf- vs. 6,57 Fälle pro 1.000 PJ in der Placebo-Gruppe; $p < 0,001$) (s. Abb. 1, S. 397). Durch die Impfung konnte das relative Risiko an HZ zu erkranken (RR: 0,30 [95 % KI 0,20–0,46]) signifikant gesenkt werden.

8. Dauer der Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs

In den oben beschriebenen RCTs war der Beobachtungszeitraum jeweils zu kurz, um eine Aussage über die Dauer des Schutzes gegen HZ oder PHN treffen zu können.^{36,37} Die Probanden aus der SPS-Studie wurden zwar in zwei nachfolgenden Studien mit zeitlicher Überlappung weiter beobachtet, aber die Daten wurden nach Aufhebung der Verblindung erhoben. Den Placebo-Empfängern wurde die Impfung angeboten und die Studien wurden damit zum Teil ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Sie erfüllen somit nicht mehr die Qualitätskriterien eines RCTs. Im Unterschied zur Impfstoff-Wirksamkeit (*vaccine efficacy*) unter kontrollierten Bedingungen in einer genau definierten Bevölkerungsgruppe wird die Impfstoff-Effektivität (*vaccine effectiveness*) in Postmarketing-Studien unter Alltagsbedingungen in der Normalbevölkerung bestimmt. Im Folgenden werden neben Ergebnissen aus den *Follow-up*-Studien der SPS-Studie auch die Ergebnisse aus retrospektiven Kohortenstudien dargestellt. Diese Studienergebnisse sind besonders wichtig, da sie Daten zum Langzeitschutz nach Impfung liefern. Die Daten wurden aus den berücksichtigten Studien in oben beschriebener Weise extrahiert.

8.1 Short-Term Persistence Sub-Study (STPS)

Bei der STPS-Studie³⁸ handelt es sich um die Fortführung der SPS-Studie. Sie wurde initiiert, um die Wirksamkeitsdauer der HZ-Impfung über einen längerfristigen Zeit-

raum zu untersuchen. Es wurden insgesamt 14.700 ehemalige SPS-Studienteilnehmer (Interventionsgruppe: 7.320 Personen, Placebo-Gruppe: 6.950 Personen) von 12 der ursprünglich 24 SPS-Standorte in die STPS-Studie eingeschlossen. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Dezember 2004–März 2006. Zwischen dem Ende der SPS-Studie und dem Beginn der STPS-Studie war die fortlaufende Surveillance der Teilnehmer über einen Zeitraum von 15 Monaten unterbrochen. Das Durchschnittsalter betrug 73,3 Jahre. Ein- und Ausschlusskriterien bei der Fortführung, das Kontaktmanagement, die drei Endpunkte, die Kriterien der Falldefinitionen (HZ und PHN) sowie das diagnostische *Follow-up* waren identisch mit denen der SPS-Studie. Allen ehemaligen Placebo-Empfängern der SPS-Studie wurde der HZ-Lebendimpfstoff angeboten und es wurden $n = 6.194$ Probanden der Placebo-Gruppe während der STPS-Studie damit geimpft. Das führte in der STPS-Studie zu mehr *Follow-up* Jahren pro Proband für die Interventions-Gruppe als für die Placebo-Gruppe (9,967 PJ vs. 6,802 PJ).

Bei der STPS-Studie ist damit die Randomisierung und Verblindung zum Teil aufgehoben und die Studie bekommt den Charakter einer Beobachtungsstudie.

Die STPS-Studie erstreckte sich über den Zeitraum von 3,3–7,8 Jahre nach der initialen Impfung in der SPS-Studie. Aggregiert man die Ergebnisse der SPS- und der STPS-Studie, liegen Ergebnisse zur Schutzdauer der Impfung für einen Zeitraum von 0–7,8 Jahre vor.

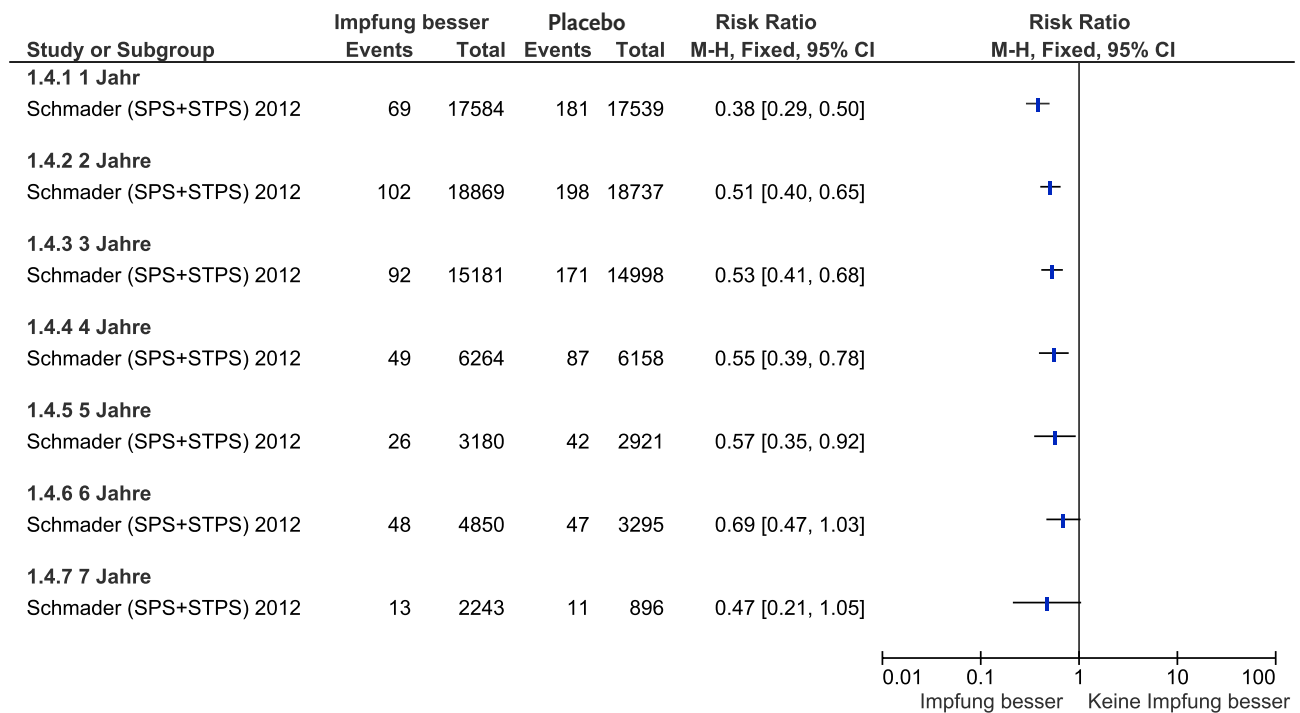
Die Effektivität der HZ-Impfung zum Schutz vor HZ (s. Abb. 3, S. 399) ging mit der Zeit kontinuierlich zurück und reduzierte sich von 62 % im 1. Postvakzinierungsjahr auf 49 % im 2. Jahr, 47 % im 3. Jahr, 45 % im 4. Jahr und 43 % im 5. Jahr. Ab dem Jahr 6 ist kein eindeutiger Schutz mehr nachweisbar, wobei die Zahl der Beobachtungen gering ist und die resultierenden Konfidenzintervalle sehr weit sind und den Wert 1 miteinschließen.

Die Effektivität der HZ-Impfung zum Schutz vor PHN (s. Abb. 4, S. 399) reduziert sich von 83 % im 1. Postvakzinierungsjahr auf 70 % im 2. Jahr. Ab dem 3. Jahr nach Impfung ist kein signifikanter Schutz vor PHN mehr nachweisbar.

8.2 Longterm Persistence Substudy (LTPS)

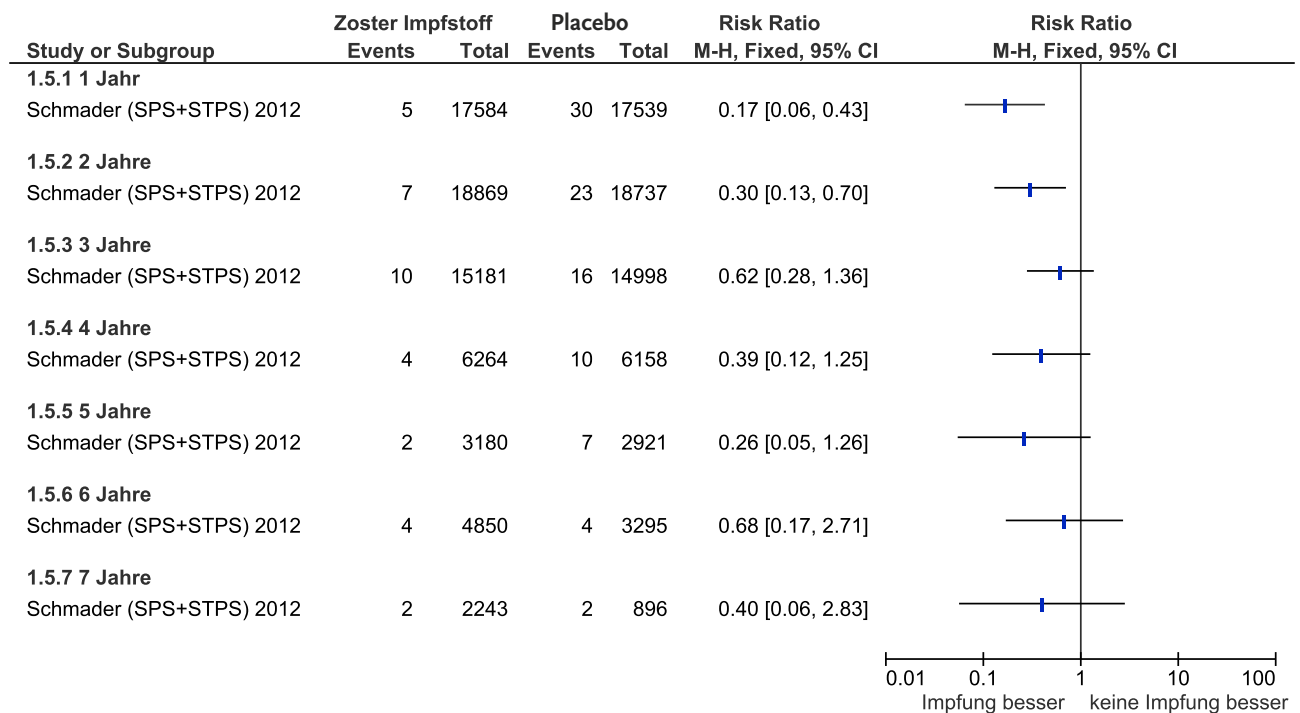
In der LTPS-Studie wurde ein Teil des Kollektivs der SPS- und STPS-Studie über einen Zeitraum bis zu 11 Jahre nach Impfung weiterverfolgt.³⁹ Der Studienzeitraum erstreckte sich von März 2006–Dezember 2010. Ziel war es unter anderem den jährlichen Schutz für die Jahre 7–11 nach der Impfung zu bestimmen. Die Methodik war identisch mit der der Vorgängerstudien. Da zum Vergleich keine Placebo-Gruppe mehr zur Verfügung stand, wurden historische Kontrolldaten benutzt. Dazu wurden geimpfte Probanden der LTPS-Studie mit gleichaltrigen Probanden der SPS- und STPS-Studie unter Berücksichtigung der mit dem Alter zunehmenden HZ-Inzidenz verglichen. In die LTPS-Studie

Abbildung 3: Dauer der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs zur Verhinderung von HZ ab dem Alter von 60 Jahren in Jahren nach Impfung, (Gesamtbezugsgröße: Personenjahre)^{*,38}



* Für die Berechnung der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs wurden die HZ-Fälle und die Personenjahre des *Follow-up* aus der SPS- und der STPS-Studie aggregiert. Die Daten für die ersten 3 Jahre generieren sich zu 100% aus der SPS-Studie, für das 4. Jahr sind 97% aus SPS-Studie und 3% aus der STPS-Studie, für das 5. Jahr sind 16% aus der SPS-Studie und 84% aus der STPS-Studie und für das 6. und 7. Jahr sind 100% aus der STPS-Studie

Abbildung 4: Dauer der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs zur Verhinderung von PHN ab dem Alter von 60 Jahren in Jahren nach Impfung, (Gesamtbezugsgröße: Personenjahre)^{*,38}



* Für die Berechnung der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs wurden die HZ-Fälle und die Personenjahre des *Follow-up* aus der SPS- und der STPS-Studie aggregiert. Die Daten für die ersten 3 Jahre generieren sich zu 100% aus der SPS-Studie, für das 4. Jahr sind 97% aus der SPS-Studie und 3% aus der STPS-Studie, für das 5. Jahr sind 16% aus der SPS-Studie und 84% aus der STPS-Studie und für das 6. und 7. Jahr sind 100% aus der STPS-Studie

wurden 6.867 Probanden aus der Interventionsgruppe der SPS-Studie aufgenommen und 25.250 Personenjahre wurden erfasst. Das Durchschnittsalter betrug 74,5 Jahre.

Im ersten Beobachtungsjahr, dem 7. Jahr nach Impfung, wurde in der LTPS-Studie eine VE zum Schutz vor HZ von 46,0% (95%KI 28,4–60,2) bestimmt. Im weiteren Verlauf nimmt der Schutz kontinuierlich ab und im Zeitraum von 9–11 Jahren nach Impfung kann die HZ-Inzidenz durch die Impfung nicht mehr signifikant gesenkt werden (s. Abb. 5).

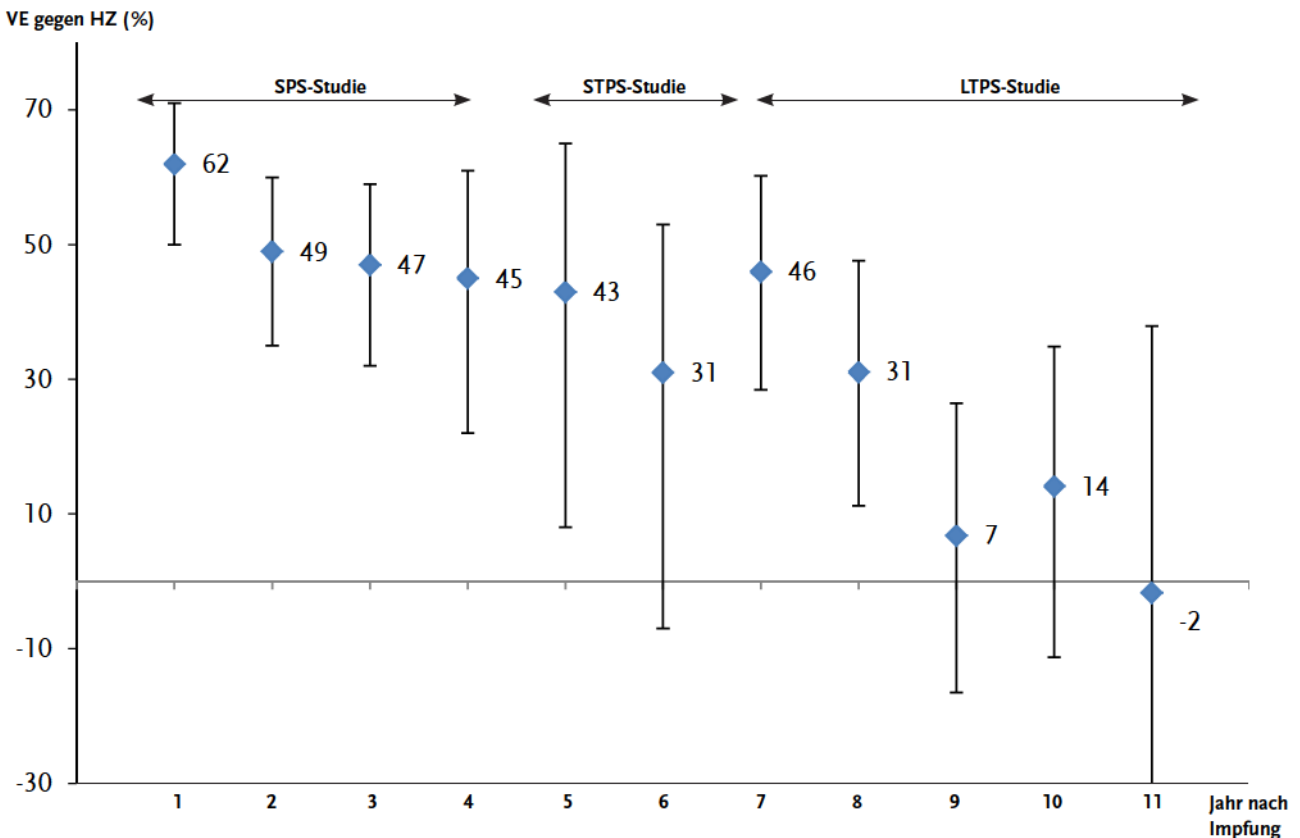
8.3 Retrospektive Kohortenstudien zur Evaluation der HZ-Lebendimpfung unter Alltagsbedingungen in der Post-Marketing-Phase

Nachdem 2006 in den USA die HZ-Impfung für Erwachsene im Alter ≥ 60 Jahren empfohlen worden war, wurde von Januar 2007–Dezember 2009 bei Versicherten der Kaiser-Permanente in Südkalifornien eine retrospektive Kohortenstudie zur Evaluation der HZ-Lebendimpfung durchgeführt.⁴⁰ Teilnehmer waren immunkompetente Erwachsene im Alter ≥ 60 Jahren. Im Verhältnis von 1:3 wurden 75.761 Geimpfte (Impfung im Alter ≥ 60 Jahren) altersentsprechend (+/- 1 Jahr) mit 227.283 Nicht-Geimpften hinsichtlich

der HZ-Inzidenz verglichen. Das *Follow-up* betrug im Mittel 1,6 Jahre bei den Ungeimpften und 1,7 Jahre bei den Geimpften. Über den Zeitraum von 1,7 Jahren betrug die Impfstoff-Wirksamkeit zur Verhinderung von HZ 55% (95%KI 52–58) und unterschied sich nicht hinsichtlich Alter bei Impfung, Geschlecht, Rasse oder zu Grunde liegender Erkrankung. Die Effektivität zum Schutz vor HZ-assoziiierter Hospitalisierung betrug 65% (95%KI 49–67).

Um den Langzeitschutz des Impfstoffs zu überprüfen wurde eine *Follow-up*-Studie im selben Studienkollektiv und nach identischem Studiendesign über einen Zeitraum von 8 Jahren initiiert.^{40,41} Es wurden 176.078 geimpfte Probanden, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2014 im Alter ≥ 60 Jahren die Impfung erhalten hatten mit 528.234 Nicht-Geimpften (Ratio 1:3) verglichen. Die Effektivität der Impfung nimmt über den Beobachtungszeitraum von 8 Jahren nach Impfung kontinuierlich ab und reduziert sich von 69% (95%KI 66–71) im 1. Jahr über 50% (95%KI 46–53) im 2. Jahr, zwischen 39% (95%KI 34–44) und 33% (95%KI 23–42) in den Jahren 3–6, auf 17% (95%KI 1–29) im 7. Jahr und 4% (95%KI -24–26) im 8. Jahr. Im 8. Jahr nach Impfung ist kein Impfschutz mehr nachweisbar (s. Abb. 6, S. 401).

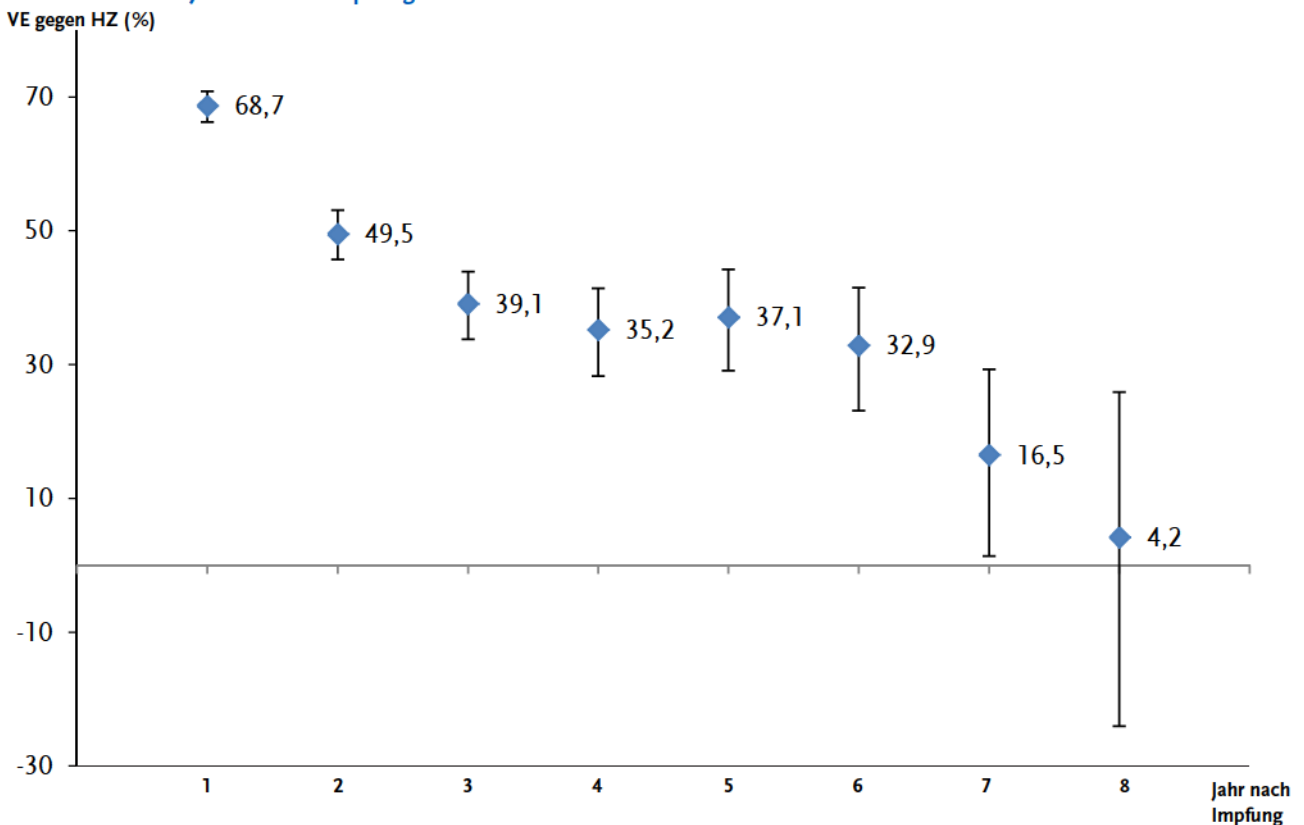
Abbildung 5: Dauer der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs zur Verhinderung von HZ ab dem Alter von 60 Jahren in Jahren nach Impfung^{*,**,36-38}



* Für die Berechnung der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs in den Jahren 4 und 5 nach Impfung wurden die HZ-Fälle und die Personenjahre des *Follow-up* aus der SPS- und der STPS-Studie aggregiert. Für das 4. Jahr sind 97% aus der SPS-Studie und 3% aus der STPS-Studie, für das 5. Jahr sind 16% aus der SPS-Studie und 84% aus der STPS-Studie und für das 6. Jahr sind 100% aus der STPS-Studie.

**Für die Berechnung der Wirksamkeit bzw. Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs in den Jahren 7 und 8 nach Impfung wurden die HZ-Fälle und die Personenjahre des *Follow-up* aus der STPS- und der LTPS-Studie aggregiert. Die Daten für das 7. Jahr sind zu 31% aus der STPS-Studie und zu 69% aus der LTPS-Studie, für das 8. Jahr sind 8% aus der STPS-Studie und 92% aus der LTPS-Studie.

Abbildung 6: Dauer der Effektivität des HZ-Lebendimpfstoffs zur Verhinderung von HZ ab dem Alter von 60 Jahren in Jahren nach Impfung^{40,41}



9. Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Effektivität der HZ-Impfung

Die beiden identifizierten RCTs zeigen, dass der HZ-Lebendimpfstoff bei Personen im Alter ≥ 50 Jahren HZ verhindern kann.^{36,37} Da die VE stark altersabhängig ist und mit steigendem Alter abnimmt wurde auf eine gepoolte Darstellung aller Altersgruppen zusammen verzichtet und vor allem die VE nach Altersgruppen dargestellt und im GRADE-Evidenzprofil berücksichtigt. Die VE zum Schutz vor HZ reduziert sich von 70% bei den 50- bis 59-Jährigen auf 41% bei den 70- bis 79-Jährigen. Bei den ≥ 80 -Jährigen ist die VE noch niedriger und beträgt weniger als 20%, das KI um den Punktschätzer ist weit und schließt die „kein-Effekt-Linie“ mit ein. Eine genaue Aussage ist aufgrund der zu geringen Teilnehmerzahl in dieser Altersgruppe nicht möglich.

Auch das Auftreten von PHN nach einer HZ-Erkrankung kann durch den Impfstoff verhindert werden. Die Wirksamkeit ist ebenfalls altersabhängig. Bei den 60- bis 69-Jährigen beträgt die VE 65% und bei den 70- bis 79-Jährigen 74%. Bei den ≥ 80 -Jährigen ist die Impfstoffwirksamkeit zum Schutz vor PHN deutlich geringer; eine eindeutige Aussage ist aufgrund der geringen Teilnehmerzahl in dieser Gruppe nicht möglich. Das KI um den Punktschätzer ist weit und schließt die „kein-Effekt-Linie“ mit ein. Daten, die die Wirksamkeit zum Schutz vor PHN bei den 50- bis 59-Jährigen untersuchen, existieren nicht.

Die eingeschlossenen RCTs liefern zwar Daten zur Wirksamkeit des Impfstoffs in verschiedenen Altersgruppen. Es

wurde jedoch versäumt, die Altersgruppe mit der höchsten HZ-Krankheitslast ausreichend groß zu wählen, um eine eindeutige Aussage für dieses Alter über die Schutzwirkung zu treffen. Im GRADE-Evidenzprofil wurde daher die Qualität der Evidenz aufgrund fehlender Präzision herabgestuft (s. Tab. 3, S. 402–403).

Zu kritisieren ist außerdem, dass zur Impfung in der STP-Studie 12 Impfstoff-Chargen mit verschiedenen hohen Viruskonzentrationen (18.700–60.000 PBE) verwendet wurden. Im zugelassenen Produkt sind 19.400 PBE enthalten. Die Qualität der Evidenz wurde daher aufgrund indirekter Evidenz hinsichtlich der Intervention herabgestuft. Insgesamt wird die Qualität der Evidenz für die im Evidenzprofil berücksichtigten Endpunkte zur Bestimmung der Wirksamkeit des HZ-Lebendimpfstoffs, HZ und PHN, nach Altersgruppen als „niedrig“ bewertet. Der wahre Effekt der Impfung könnte sich substantiell vom ermittelten Effektschätzer unterscheiden.

Beide RCTs haben insgesamt eine kurze Beobachtungszeit von 1,3 Jahren (ZEST) bzw. 3,1 Jahren (SPS) und es ist daher nicht möglich, Daten zur Dauer des Impfschutzes aus den Studienergebnissen abzuleiten. Für diese Fragestellung war es daher notwendig, Ergebnisse aus der SPS-Studie und ihren *Follow-up*-Studien (STPS und LTPS) zu kombinieren^{36,38,39} und zusätzlich Ergebnisse der Post-Marketing-Studie bei Versicherten der Kayser-Permanente zu berücksichtigen.⁴¹ Wie die Ergebnisse aus den Langzeitbeobachtungen der Beobachtungsstudien zeigen, vermittelt der HZ-Impfstoff nur einen temporären Schutz

Tabelle 3: Evidenzprofil zur Qualität des systematischen Reviews zur Sicherheit und Wirksamkeit des Herpes-zoster-Lebendimpfstoffs: (wichtige und kritische Endpunkte)

Author(s): Judith Koch, Anette Siedler

Date: 2016-10-14

Question: Should Live attenuated VZV vaccine be used for Prevention of Herpes zoster and PHN in ≥ 50 year old persons?

Settings: outpatients;

Bibliography: Immunization for Herpes zoster. Systematic Reviews 2016

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients			Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Live attenuated VZV vaccine	Relative (95% CI)	Absolute				
Herpes zoster at the age of 50–59 years (modified ITT) (follow-up mean 1.3 years)													
1 ¹	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/11.211 (0,27%)	99/11.228 (0,88%)	RR 0,3 (0,2 to 0,46)	6 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 7 fewer)	++++ HIGH	IMPORTANT	
Herpes zoster at the age of 60–69 years (modified ITT) (follow-up mean 3.13 years)													
1 ¹	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	122/10.370 (1,2%)	334/10.356 (3,2%)	RR 0,36 (0,3 to 0,45)	21 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 23 fewer) 6 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 6 fewer) 7 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 8 fewer)	+++ MODERATE	IMPORTANT	
Herpes zoster at the age of 70–79 years (modified ITT) (follow-up mean 3.13 years)													
1 ¹	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	156/7.621 (2%)	261/7.559 (3,5%)	RR 0,59 (0,49 to 0,72)	14 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 18 fewer) 5 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 6 fewer) 5 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 7 fewer)	+++ MODERATE	IMPORTANT	
Herpes zoster at the age of ≥ 80 years (modified ITT) (follow-up mean 3.13 years)													
1 ¹	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ⁵	none	37/1.263 (2,9%)	47/1.332 (3,5%)	HR 0,83 (0,54 to 1,27)	6 fewer per 1.000 (from 16 fewer to 9 more) 2 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 3 more) 2 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 4 more)	++ LOW	IMPORTANT	
PHN at the age of 60–69 years (modified ITT) (follow-up mean 3.13 years)													
1	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ⁶	none	8/10.370 (0,08%)	23/10.356 (0,22%)	RR 0,35 (0,16 to 0,78)	1 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 2 fewer) 0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer) 1 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 1 fewer)	++ LOW	CRITICAL	

Tabelle 3: Evidenzprofil zur Qualität des systematischen Reviews zur Sicherheit und Wirksamkeit des Herpes-zoster-Lebendimpfstoffs: (wichtige und kritische Endpunkte)
Fortsetzung

No of studies	Design	Quality assessment					Effect			Quality	Importance	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Live attenuated VZV vaccine	No of patients	Relative (95% CI)			Absolute
PHN at the age of 70–79 years (modified ITT) (follow-up mean 3.13 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	12/7.621 (0,16%)	45/7.559 (0,6%)	RR 0,26 (0,14 to 0,5)	4 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 5 fewer)	+++ ^o MODERATE	CRITICAL
PHN at the age of ≥ 80 years (modified ITT) (follow-up mean 3.13 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ³	no serious inconsistency	serious ⁴	serious ⁵	none	7/1.263 (0,55%)	12/1.332 (0,9%)	RR 0,62 (0,24 to 1,56)	3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 5 more)	+++ ^{oo} LOW	CRITICAL
Safety – Pain – (follow-up 1 –42 days)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious ⁸	serious ⁴	no serious imprecision	none	1.185/3.449 (34,4%)	280/3.376 (8,3%)	RR 4,14 (3,67 to 4,68)	260 more per 1.000 (from 221 more to 305 more)	+++ ^{oo} LOW	CRITICAL
Safety – Vaccine related systemic AE – (follow-up 1 –28 + 1 –42 days)												
4	randomised trials	no serious risk of bias ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	970/7.4641 (6,6%)	687/74.588 (4,7%)	RR 1,41 (1,12 to 1,77)	19 more per 1.000 (from 6 more to 36 more)	++++ HIGH	IMPORTANT
Safety – Fever – (follow-up 1 –42 days)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/3.345 (0,81%)	24/3.271 (0,73%)	RR 0,98 (0,57 to 1,66)	0 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 5 more)	++++ HIGH	CRITICAL
Safety – Vaccine related serious AE – (follow-up 1 day to 3.13 years)¹⁰												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/32.507 (0,02%)	4/32.668 (0,01%)	RR 1,23 (0,35 to 4,27)	0 more per 1.000 (from 0 fewer to 0 more)	++++ HIGH	CRITICAL

1 Subjects educated about signs and symptoms of HZ and instructed to call study site if HZ-symptoms appear. Monthly contacts were made to ensure that symptoms suggestive of HZ were reported
 2 Average annual HZ-incidence for Germany (Minimum and Maximum) from publications of Ultsch and Hillebrand
 3 Sequence generation not described.
 4 12 different vaccine lots used in the study (range: 18.700–60.000 plaque-forming units (PFU) per dose; median: 24.600 PFU (> 90% of vaccinated subjects received doses < 32.300 PFU); (19.400 PFU in final product)
 5 95% confidence interval around the best estimate of effect includes no effect
 6 95% confidence interval is wide
 7 Average annual PHN-incidence for Germany (Minimum and Maximum) from publication of Ultsch et al.
 8 Widely differing confidence intervals in included studies; partly not overlapping.
 9 Sequence generation, randomization and blinding in one of the four included studies not described (weight of the respective study: 0.6%)
 10 Different length of follow-up

vor HZ. Diese Studien liefern Daten über einen Zeitraum von 8–11 Jahren nach Impfung. In beiden Studien zeigt sich bereits im 2. Jahr nach Impfung ein deutlicher Abfall der VE zum Schutz vor HZ von > 60% auf < 50% (s. Abb. 5, S. 400, Abb. 6, S. 401). Im weiteren Verlauf folgt eine mehrjährige Plateauphase mit leicht zurückgehenden Werten, die bei der SPS-Studie und den *Follow-up*-Studien zwischen 40–50% liegen und bei der Kayser-Permanente-Studie zwischen 30–40%. Im Unterschied zur Kayser-Permanente-Studie werden die KI für den Punktschätzer in der SPS/STPS/LTPS-Studie von Jahr zu Jahr größer und die Unsicherheit bzgl. des Punktschätzers im Zeitverlauf größer. In der Kayser-Permanente-Studie beträgt die VE im 7. Jahr nach Impfung 16,5% und ab dem 8. Jahr nach Impfung ist keine Impfeffektivität mehr nachweisbar.

Die Ergebnisse aus der SPS-Studie zeigen, dass die Effektivität zum Schutz vor PHN von kurzer Dauer ist und nur bis zu 2 Jahre nach der Impfung besteht. Demzufolge kann ein effektiver Schutz vor PHN mittels HZ-Lebendimpfstoff primär durch die Verhinderung von HZ-Erkrankungen erfolgen. Kann die HZ-Erkrankung verhindert werden, so kann in der Folge auch keine HZ-assozierte PHN mehr auftreten. Lässt der Impfschutz gegen den Zoster über die Zeit nach ist auch die Verhinderung der PHN fraglich.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der HZ-Lebendimpfstoff zwar einen Schutz vor HZ und PHN vermittelt, dass aber die Ergebnisse hinsichtlich des Impfschutzes in den höheren Altersgruppen und hinsichtlich der Dauer des vermittelten Impfschutzes unbefriedigend sind. Um einen Schutz in dem Altersbereich zu gewährleisten, in dem das Erkrankungsrisiko am höchsten ist, muss der Patient möglichst spät geimpft werden. Dies ist allerdings wenig erfolgversprechend, da der Impfstoff in den hohen Altersgruppen keine gute Effektivität aufweist.

10. Impfstoff-Sicherheit

Folgende Endpunkte wurden von der STIKO-Arbeitsgruppe für die Beurteilung der Impfstoff-Sicherheit als relevante Endpunkte definiert und wie folgt bewertet: nicht schwerwiegende Lokalreaktionen (Erythem, Schwellung bzw. Reaktionen an der Einstichstelle; 3 Punkte), schwere Lokalreaktionen (Schmerz; 7 Punkte), nicht schwerwiegende systemische Reaktionen (Fieber; 4 Punkte), schwere systemische Reaktionen und schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW; 7 Punkte) (s. Tab. 1, S. 395).

Zur Sicherheitsbeurteilung des HZ-Lebendimpfstoffs wurden insgesamt 5 RCTs eingeschlossen,^{36,37,42-45} die hinsichtlich der Berücksichtigung der interessierenden Endpunkte und der Teilnehmerzahl große Variationen aufwiesen. In Tabelle 4 sind Studiendauer, Teilnehmerzahl, Dauer des *Follow-up* sowie die berücksichtigten Endpunkte der eingeschlossenen Studien aufgelistet.

10.1 Lokalreaktionen nach Impfung mit dem HZ-Lebendimpfstoff

In den klinischen Studien zur Sicherheit des HZ-Lebendimpfstoffs berichteten die mit Verum Geimpften signifikant häufiger über Lokalreaktionen an der Einstichstelle als die Teilnehmer der Placebo-Gruppe. Auf Basis der Analyse der aggregierten Daten traten Lokalreaktionen an der Einstichstelle bei 60% der Probanden aus der Interventionsgruppe vs. 15% bei Probanden der Placebo-Gruppe auf, Schwellungen bei 26% vs. 4,5%, ein Erythem bei 36% vs. 7% und Schmerzen bei 34% vs. 8% (s. Abb. 7, S. 405). Das Risiko für Lokalreaktionen war bei Teilnehmern im Alter von 60–69 Jahren (56,6%) höher als bei Probanden im Alter von ≥ 70 Jahren (39,2%).⁴⁵ Die meisten Lokalreaktionen waren gering ausgeprägt und hatten sich innerhalb von 4 Tagen verflüchtigt.³⁶

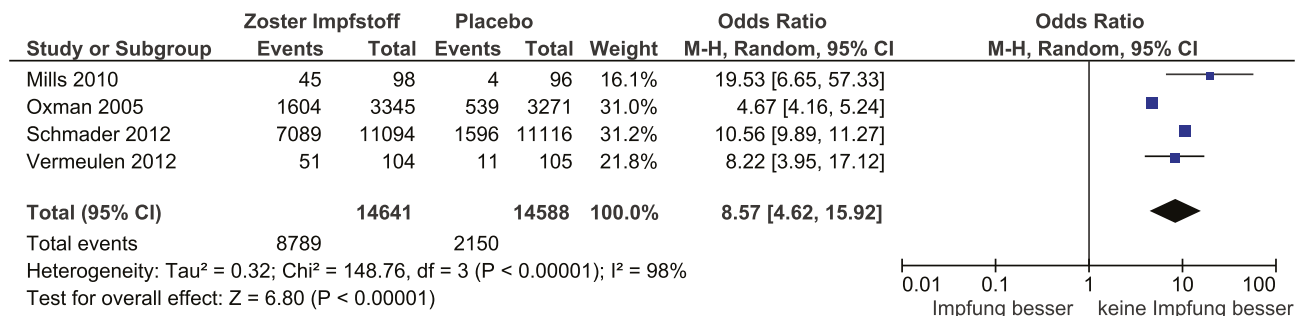
Tabelle 4: Kennzeichen der Studien, die Berücksichtigung im Systematischen Review zur Sicherheit des HZ-Lebendimpfstoffs fanden

Studie	Design	Untersuchungszeitraum	Altersgruppe (Jahre)	Teilnehmer (n)		Follow-up (Reaktogenität + systemische UAWs Tage nach Impfung)	Follow-up nach Impfung zu schweren UAWs	Reaktionen an Einstichstelle						
				Intervention	Placebo			Erythem	Schwellung	Schmerzen	Fieber	Systemische UAWs	Schwere UAWs	
Schmader ³⁷	Multicenter-RCT	10/2007–1/2010	50–59	11.094	11.116	1–42	43–182 Tage	x					x	x
Oxman ³⁵ Simberkoff ^{44,36,45}	Multicenter-RCT	11/1998–9/2001	60–69 ≥ 70	1.732 1.613	1.727 1.544	1–42	3,4 Jahre (1 Tag –5,4 Jahre)	x	x	x	x	x	x	x
Murray ⁴³	Multicenter-RCT	9/2007–1/2009	≥ 60	5.913	5.939	1–42								x
Mills ^{** 42}	Multicenter-RCT	5/2006–7/2007	≥ 50	51	50	1–28	1–182 Tage	x					x	x
Vermeulen ⁴⁴	Multicenter-RCT	11/2001–2/2003	≥ 60	104	105	1–42	1–42 Tage	x	x	x	x		x	x

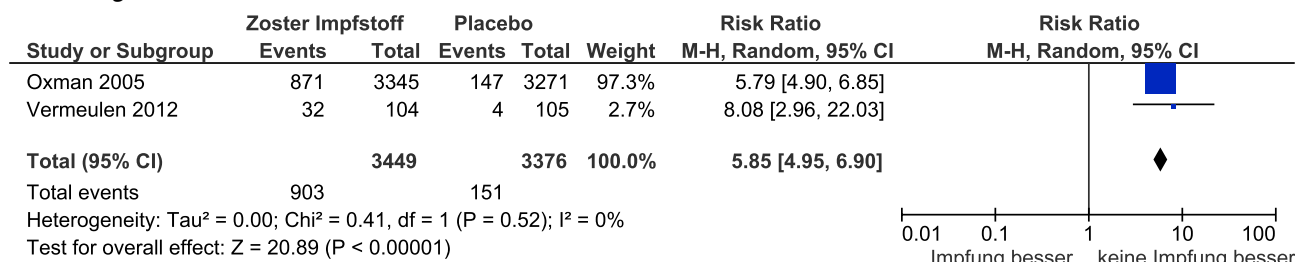
* Sicherheits-Substudie an nicht randomisierter Teilpopulation der SPS-Studie; ** Probanden mit HZ in der Anamnese

Abbildung 7: Forest Plots der Relativen Risiken (RR) für die Reaktogenitäts-Endpunkte des HZ-Lebendimpfstoffs

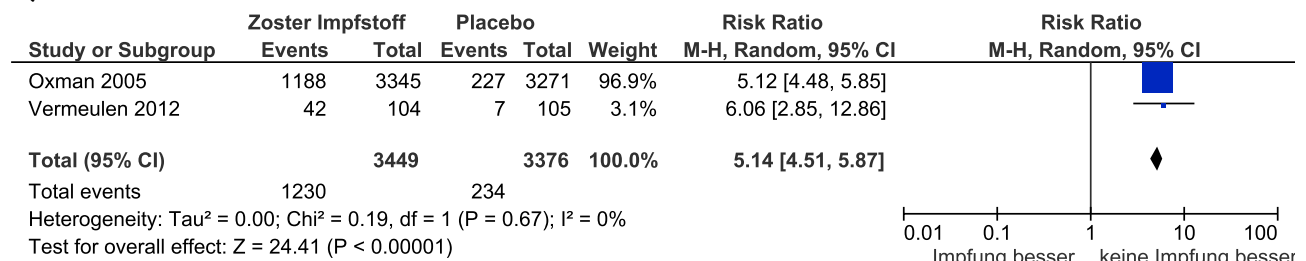
Lokale Reaktionen an der Einstichstelle



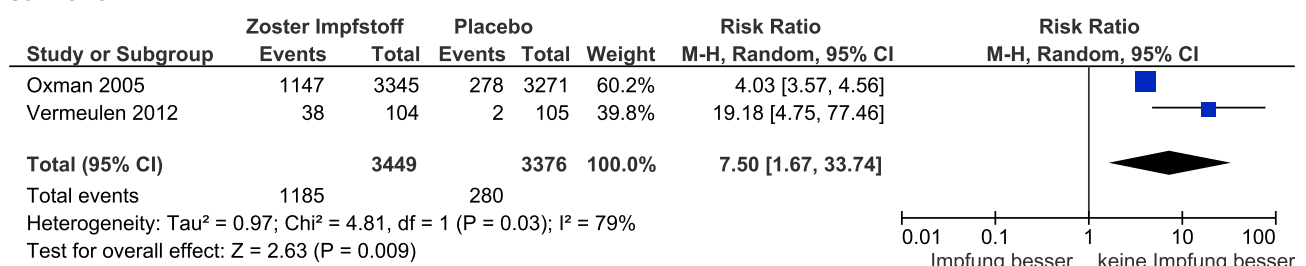
Schwellung



Erythem



Schmerzen



10.2 Systemische Reaktionen nach Impfung mit dem HZ-Lebendimpfstoff

Mit der Impfung verbundene systemische Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schmerzen in der Extremität) waren ebenfalls in der Interventionsgruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe (RR 1,41; 95%KI 1,28–1,55) (s. Abb. 8, S. 406). Auf Basis der Analyse der aggregierten Daten traten systemische UAWs bei 6,6% in der Interventionsgruppe und 4,7% der Placebo-Teilnehmer auf. Fieber (> 38,3°C, oral) trat nach Impfung in beiden Vergleichsgruppen gleich häufig auf. Jeweils 27 Probanden (0,8%) der

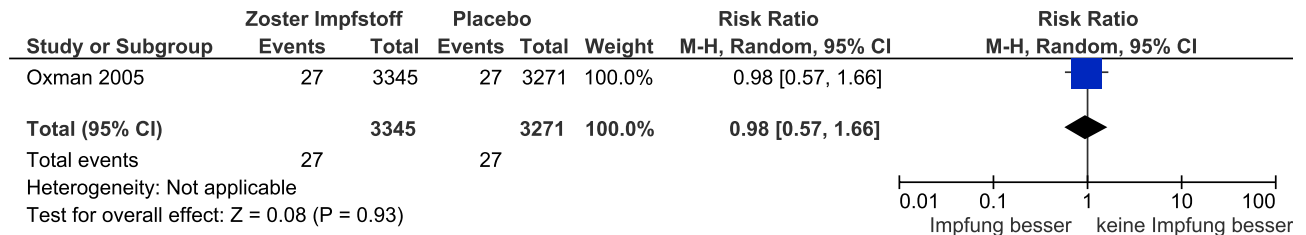
Interventions- und der Placebo-Gruppe der SPS-Substudie berichteten, dass nach der Impfung Fieber aufgetreten war.

10.3 Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

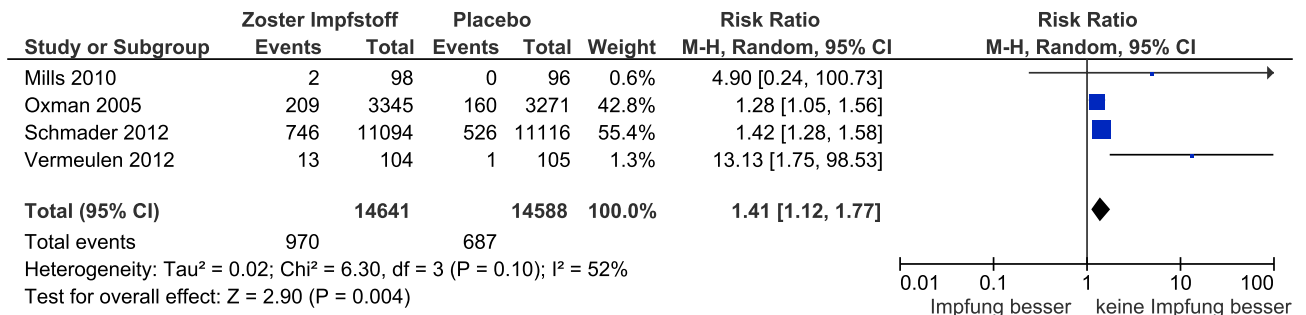
In den 5 klinischen Studien, die die Sicherheit des HZ-Lebendimpfstoffs untersuchten, traten bei 9 von insgesamt 65.175 Teilnehmern schwere UAWs auf, für die die HZ-Lebendimpfung oder die Placebo-Impfung ursächlich verantwortlich gemacht wurde. Es waren 5 Fälle in der Verum-Gruppe und 4 Fälle in der Placebo-Gruppe (s. **Anhang**). Zu den Fällen in der Verum-Gruppe zählten eine

Abbildung 8: Forest Plots der Relativen Risiken (RR) für die systemischen und schweren unerwünschten Wirkungen

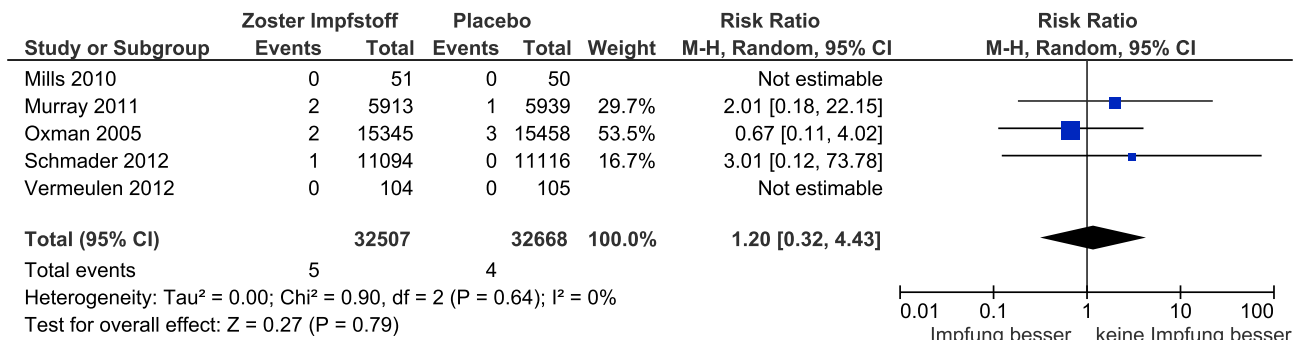
Fieber



Systemische unerwünschte Nebenwirkungen



Mögliche impfbedingte schwere unerwünschte Nebenwirkungen



46-jährige Frau mit Asthma-Exazerbation, ein 80-jähriger Mann mit neu aufgetretener Polymyalgia rheumatica; ein Proband mit einer anaphylaktischen Reaktion 30 min nach Impfung, ein Proband erkrankte an einer Uveitis und ein Proband an einer Ischialgie.

10.4 Varizella-zoster- und Herpes-zoster-ähnliche Effloreszenzen und Virus-Übertragung nach HZ-Lebendimpfung

Wie Ergebnisse der SPS-Studie und ihrer Sicherheits-Substudie zeigten, trat im Zeitraum von 42 Tagen nach Impfung ein Varizellen-ähnliches Exanthem an der Einstichstelle signifikant häufiger in der Interventionsgruppe (0,1%) auf als in der Placebo-Gruppe (0,04%).^{36,45} Es waren kleine Vesikel von vorübergehender Dauer (Dauer 5–7 Tage), die sich nicht ausbreiteten. Weder Wildtyp-Virus noch Impfvirus (Oka-Stamm) konnte mittels Kultur oder PCR in den Läsionen nachgewiesen werden. Varizellen-ähnliche Exantheme an anderen Körperstellen traten

gleichhäufig auf (0,1% vs. 0,1%).³⁶ Herpes-Zoster-ähnliche Effloreszenzen, das heißt Vesikel, die die Grenzen eines Dermatoms nicht überschritten, traten innerhalb der ersten 42 Tage nach Impfung häufiger in der Placebo-Gruppe als in der Interventionsgruppe auf. Eine HZ-Diagnose wurde bei 24 Teilnehmern aus der Placebo-Gruppe und 7 Teilnehmern aus der Interventionsgruppe gestellt. Untersuchungsproben zum Nachweis von Virus waren bis auf einen Fall in jeder Gruppe vorhanden. In allen Proben konnte Wildtyp-Virus nachgewiesen werden und in keiner Probe Impfvirus (Oka-Stamm).⁴⁵ Eine Übertragung des Impfvirus wurde in den klinischen Studien nicht beobachtet. Erkenntnisse aus der Postmarketing-Phase mit Varizellen-Impfstoffen lassen jedoch vermuten, dass das Impfvirus in seltenen Fällen von geimpften Personen, die nach der Impfung ein Varizellen-artiges Exanthem ausbilden, auf empfängliche Kontaktpersonen übertragen werden kann.⁴⁶ Dieses Übertragungsrisiko ist ebenfalls nach der Gabe des HZ-Lebendimpfstoffs denkbar. Die Möglichkeit der Übertragung eines abgeschwächten Impfvirus muss je-

doch gegen das Risiko abgewogen werden, im Rahmen einer natürlichen HZ-Erkrankung den VZV-Wildtyp auf eine empfängliche Kontaktperson zu übertragen.

10.5 HZ-Lebendimpfung nach vorausgegangener HZ-Erkrankung

Der HZ-Lebendimpfstoff kann auch an Personen verabreicht werden, die in der Vorgeschichte bereits eine HZ-Erkrankung durchgemacht haben. Eine Cross-over, Placebo-kontrollierte Studie an 101 Probanden im Alter ≥ 50 Jahre zeigte, dass keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen im Zeitraum von 28 Tagen nach der Impfung auftraten. Reaktionen an der Einstichstelle waren nach HZ-Lebendimpfung (45,9%) deutlich häufiger als nach der Placebo-Gabe (4,2%). Der Anteil der Probanden bei denen systemische unerwünschte Nebenwirkungen auftraten war in der Verum-Gruppe (15,3%) ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe (13,5%).⁴²

10.6 Zusammenfassende Beurteilung der Sicherheit des HZ-Lebendimpfstoffs

Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Studien ist die Anwendung des HZ-Lebendimpfstoffs bei > 50 -Jährigen sicher und wird im Allgemeinen gut vertragen. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle (Schwellung, Schmerzen und Rötung) traten zwar häufiger bei Geimpften auf, aber sie waren meist von milder Intensität und kurzer Dauer (< 4 Tage). Das Risiko für Lokalreaktionen ist bei 60- bis 69-Jährigen höher als bei älteren Personen. Die Häufigkeit systemischer UAWs war in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe leicht erhöht (6,3% vs. 4,9%); darunter am häufigsten Kopfschmerzen und Müdigkeit. Fieber ($> 38,3^\circ\text{C}$) trat insgesamt bei weniger als 1% der Studienteilnehmer auf und war in beiden Gruppen gleich häufig. Die Inzidenz schwerer Vakzine-assoziiertes UAWs war sehr niedrig ($< 0,02\%$) und unterschied sich nicht zwischen Geimpften und Placebo-Empfängern. Varizellen-ähnliche Effloreszenzen an der Einstichstelle waren insgesamt selten aber traten bei Impfstoff-Empfängern signifikant häufiger auf als bei Placebo-Empfängern. Aus den Vesikeln konnte kein Impfvirus nachgewiesen werden. Auch eine Impfvirus-Übertragung wurde im Rahmen der klinischen Studien nicht beobachtet. Wie eine Placebo-kontrollierte Studie zur Prüfung der Sicherheit der Impfstoffgabe zeigte, kann der HZ-Lebendimpfstoff auch an Personen verabreicht werden, die bereits eine Zoster-Erkrankung durchgemacht haben. Die Qualität der Evidenz hinsichtlich der Endpunkte zur Sicherheitsbeurteilung ist allgemein als hoch einzustufen (s. Tab. 3, S. 402–403). Kritisch ist einzig die Qualität der Daten zu Schmerzen an der Einstichstelle zu bewerten. Hierbei wird beanstandet, dass die KI der beiden berücksichtigten Studien nicht überlappen und dass Impfstoffe mit verschiedenen hohen Viruskonzentrationen verwendet wurden.

11. Impfstrategie

Das primäre Impfziel der Reduzierung der Krankheitslast durch HZ bei Personen ab 50 Jahren wurde unter Berücksichtigung der Daten zur Epidemiologie des HZ in Deutschland, der Ergebnisse des systematischen Reviews zur Impfeffektivität, zur Schutzdauer des Impfstoffs in verschiedenen Altersgruppen sowie der Ergebnisse aus der Modellierung und der gesundheitsökonomischen Evaluation wie folgt spezifiziert: Das von der STIKO avisierte Ziel einer Zoster-Impfempfehlung ist es, die Häufigkeit und Schwere von HZ bei Erwachsenen im höheren Alter (≥ 70 Jahren) substanziell zu reduzieren. Die Immunität von Personen mit vorbestehender VZV-Immunität soll mittels HZ-Impfung aufgefrischt werden und so die Inzidenz von HZ, seinen Komplikationen und dessen HZ-Folgeerkrankung PHN möglichst dauerhaft reduziert werden.

12. Implementierung/Umsetzbarkeit der Impfung

12.1 Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung

Der attenuierte HZ-Lebendimpfstoff wird nach Rekonstitution als einmalige Dosis (0,65 ml) subkutan oder intramuskulär vorzugsweise am lateralen Oberarm in den M. deltoideus appliziert. Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder schwerer Thrombozytopenie soll der Impfstoff subkutan verabreicht werden. Eine Wiederimpfung ist bisher nicht von der Zulassung gedeckt.⁴⁷

12.2 Koadministration mit anderen Impfstoffen

Der HZ-Lebendimpfstoff kann zeitgleich mit einem inaktivierten Influenza-Impfstoff an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden. Dies wurde in einem RCT geprüft, bei dem 762 Erwachsene ≥ 50 Jahren eine Dosis HZ-Lebendimpfstoff, entweder zeitgleich ($n = 382$) oder nicht zeitgleich ($n = 380$) mit einem inaktivierten Influenza-Spaltimpfstoff erhielten.⁴⁸ Die Virus-spezifischen Immunantworten 4 Wochen nach der Impfung waren für beide Impfstoffe vergleichbar, unabhängig davon, ob die Impfstoffe zeitgleich verabreicht worden waren oder nicht.

Der HZ-Lebendimpfstoff und der 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff Pneumovax[®] sollen nicht zeitgleich verabreicht werden. Ergebnisse eines RCT zeigten, dass die zeitgleiche Verabreichung der Impfstoffe zu einer geringeren Immunogenität des HZ-Lebendimpfstoffs führte. In einer klinischen Studie erhielten 473 Erwachsene ≥ 60 Jahren eine Dosis HZ-Lebendimpfstoff, entweder zeitgleich ($n = 237$) oder nicht zeitgleich ($n = 236$) mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff.⁴⁹ Die VZV-spezifischen Immunantworten nach zeitgleicher Verabreichung, gemessen 4 Wochen nach der Impfung, entsprachen nicht den VZV-spezifischen Immunantworten nach nicht zeitgleicher Verabreichung. Daher sollte zwi-

schen der Verabreichung der beiden Impfstoffe eine mindestens vierwöchige Pause eingehalten werden.

Bezüglich der zeitgleichen Anwendung mit anderen Impfstoffen liegen derzeit keine Daten vor.

12.3 Kontraindikationen

Bei einer bekannten Allergie gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen (z.B. Neomycin) ist der HZ-Lebendimpfstoff kontraindiziert.

Ebenfalls kontraindiziert ist die Anwendung des HZ-Lebendimpfstoffs bei folgenden Erkrankungen bzw. unter folgenden Umständen:

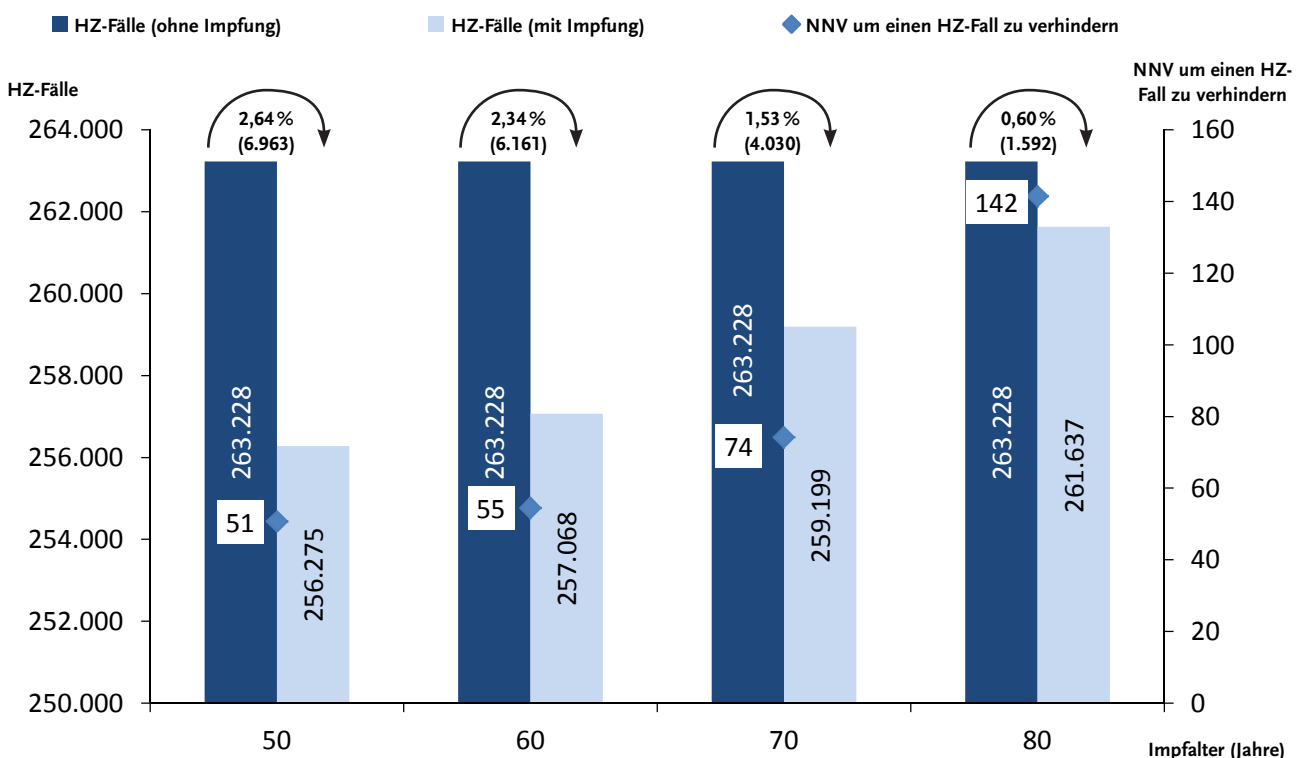
- ▶ Bei angeborener und erworbener Immundefizienz als Folge einer akuten oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, oder einer anderen Erkrankung des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems; bei einer Immundefizienz als Folge von HIV/AIDS; oder bei Immunsuppressiver Therapie einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden,
- ▶ bei einer aktiven, unbehandelten Tuberkulose,
- ▶ oder in der Schwangerschaft.

13. Gesundheitsökonomische Analyse der HZ-Impfung in Deutschland

13.1 Methodik

Ein bestehendes statisches Kohorten-Markov-Modell wurde für diese vorliegende Analyse weiterentwickelt⁵⁰ und durch Implementierung neuer Daten speziell hinsichtlich der Impfstoffeffektivität und der impfinduzierten Schutzdauer aktualisiert. Das Modell verfolgt eine simulierte Kohorte von 1 Mio. 50-Jährigen bis zu deren Lebensende, umfasst 5 Zustände (Gesund, Tod, HZ, PHN und Gesund nach Krankheit) und rechnet aufgrund der HZ-Krankheitsdauer und der PHN-Definition mit einer Zykluslänge von 3 Monaten. Das Impfalter wurde zwischen 50, 60, und 70 Jahren variiert. Neben der *number needed to vaccinate* (NNV) um einen HZ-(PHN)-Fall zu verhindern wurden inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relationen (engl.: ICER): Euro pro vermiedenem HZ-Fall (Euro pro HZ) und Euro pro gewonnenem QALY (Euro pro QALY) berechnet. Sämtliche Analysen wurden aus gesellschaftlicher Perspektive, das heißt inklusive Kosten für den krankheitsbedingten Arbeitsausfall, berechnet. Neben einer Basisfall-Analyse (Impfen im Alter von 60 Jahren, Immunisierungskosten von 182 Euro pro Impfling, 35,3% Impfquote und Diskontierung von Kosten und Nutzen mit jährlich 3%) wurden deskriptiv-univariate sowie probabilistische Sensitivitätsanalysen (PSA) durchgeführt, um den Einfluss unsicherer Inputfaktoren zu identifizieren. Das Modell wurde in der Programmiersprache R entwickelt.

Abbildung 9: Zahl der HZ-Fälle ohne und mit Impfung mit HZ-Lebendimpfstoff sowie NNV nach Alter bei Impfung | Impfquote 35,3% | Kohortengröße 1.000.000 | undiskontiert



13.2 Inputdaten

Die Inputdaten, die ins Modell einfließen, wurden teilweise aktualisiert und deren Einfluss auf die Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen untersucht. Die Daten zur Epidemiologie und zu direkten, sowie indirekten Behandlungskosten von HZ und PHN stammen aus Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) aus Deutschland.^{1,28} Die Immunisierungskosten berechnen sich aus 175 Euro pro Impfdosis (www.rote-liste.de, Stand: 27.2.2017) und 7 Euro Impfhonorar (Annahme). Die Daten zur Impfstoffeffektivität und zur impfinduzierten Schutzdauer wurden oben bereits beschrieben. Lebensqualitätsdaten zur Berechnung von qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) stammen für an HZ bzw. PHN Erkrankte aus Kanada.⁵¹

13.3 Ergebnisse

Im Basisfall könnten mit der HZ-Lebendimpfung 6.161 HZ-Fälle (NNV = 55) bzw. 2,34% der HZ-Fälle verhindert werden (s. Abb. 9, S. 408). Bei einer höheren Impfquote von 60% (80%) könnten 10.471 (13.962) HZ-Fälle verhindert werden. Das niedrigste NNV wird mit Impfen im Alter von 50 Jahren erreicht und beträgt 51. Würde mit 70 Jahren geimpft werden, betrüge das NNV 74. Je nach Impfalter rangiert die prozentuale Reduktion von HZ-Fällen innerhalb einer Kohorte zwischen 2,64% (Impfalter 50 Jahre) und 1,53% (Impfalter 70 Jahre). Das NNV in Bezug auf die Verhinderung eines PHN-Falls beträgt im Impfalter von 50, 60 und 70 Jahren, 23.435, 2.216 und 907.

Die Impfung mit dem HZ-Lebendimpfstoff führt zu ICERs von 7.006 Euro pro HZ sowie zu 88.357 Euro pro QALY. Insgesamt führt die Impfung im Basisfall zu > 60 Mio. Euro. Impfkosten und zu einer Reduktion der Behandlungskosten von ca. 2,5 Mio. Euro. Ein Impfalter von 60 Jahren erscheint am kosteneffektivsten. Bei einem Impfalter von 50 und 70 Jahren belaufen sich die entsprechenden ICERs auf 104.845 und 114.858 Euro pro QALY.

In weiteren Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass insbesondere die impfinduzierte Schutzdauer, der Preis des Impfstoffs und die angenommene HZ-Wiedererkrankungsrate den größten Einfluss auf die Basisfallergebnisse hatten. Nimmt man einen theoretischen lebenslangen Impfschutz an, sinkt der ICER auf 9.242 Euro pro QALY. Im Gegenzug würde eine angenommene Schutzdauer von nur 5 Jahren zu einem ICER von 151.909 Euro pro QALY führen. Sinken die Immunisierungskosten von 182 auf 82 Euro, läge der ICER bei 37.665 Euro pro QALY. Bei entsprechenden Kosten von 282 Euro resultiert ein ICER von 139.049 Euro pro QALY. Wird im Modell berücksichtigt, dass man mehr als einmal im Leben an HZ erkranken kann, würde sich der ICER auf 70.933 Euro pro QALY belaufen. Eine geringere Diskontierungsrate bei Effekten bzw. eine angenommene höhere Wahrscheinlichkeit eine PHN zu entwickeln senken ebenfalls den ICER. Im Gegenzug erhöht sich der ICER konsequenterweise, wenn man die GKV Perspektive

einnimmt. In der PSA (10.000 Monte-Carlo Simulationen), in der QALYs, Behandlungskosten, Epidemiologie und Impfstoffeffektivität auf Basis von Wahrscheinlichkeitsverteilungen variiert wurden, lagen 90% der ICERs der Impfung mit HZ-Lebendimpfstoff zwischen 54.000 und 107.000 Euro pro QALY.

14. Literatur

1. Ultsch B, Koster I, Reinhold T, et al.: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ* 2013;14:1015–26
2. Schmader KE: Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18:350–4
3. Schmader KE, Sloane R, Pieper C, et al.: The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain* 2007;23:490–6
4. Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH: Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* 2004;39:342–8
5. Heyman DL: *Control of Communicable Diseases Manual*, 20th Edition, Varicella/Herpes zoster.: American Public Health Association 2015;669–75
6. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A: Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001;20:121–4
7. Wiese-Posselt M, Siedler A, Mankertz A, et al.: Varicella-zoster virus seroprevalence in children and adolescents in the pre-varicella vaccine era, Germany. *BMC Infectious Diseases* 2017
8. Gershon AA, Gershon MD: Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:728–43
9. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P: Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88–93
10. Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, Krause PR: Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999;130:922–32
11. Civen R, Chaves SS, Jumaan A, et al.: The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:954–9
12. Red Book, 30th Edition, Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. S. 846-860, 2015.
13. Johnson RW, Whitton TL: Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:551–9
14. Son JH, Chung BY, Kim HO, Cho HJ, Park CW: Herpes Zoster Duplex Unilateralis: Two Cases and Brief Literature Review. *Annals of dermatology* 2016;28:757–61
15. Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R: Preherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1215–8
16. Bowsher D: Post-herpetic neuralgia in older patients. Incidence and optimal treatment. *Drugs Aging* 1994;5:411–8
17. Hope-Simpson RE: The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9–20
18. Meister W, Neiss A, Gross G, et al.: Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology* 1998;41:272–7
19. Cohen PR, Beltrani VP, Grossman ME: Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988;84:1076–80
20. Meier JL, Straus SE: Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 1992;166(1):13–23
21. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R: Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1581–95
22. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, et al.: Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Current pain and headache reports* 2016;20:17
23. Malin JP: [Zoster and the nervous system]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:635–8
24. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH: Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62:1545–51
25. Gnann JW, Whitley RJ: Natural history and treatment of varicella-zoster in high-risk populations. *J Hosp Infect* 1991;18(A):317–29

26. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Betts R, Linnemann C Jr, Alford CA Jr: Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1982;307:971–5
27. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM: Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348
28. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011;11:173
29. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E: Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect* 2015;70:178–86
30. Siedler A, Dettmann M: Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3594–600
31. EMA: Zostavax – EPAR – Product Information – Summary of Product characteristics www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf
32. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T: Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288–90
33. EMA: Zostavax – EPAR – Scientific discussion, 2007
34. STIKO: Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfpfehlungen. 10 November 2011. Aufgerufen am 28. März 2012
35. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535
36. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84
37. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al.: Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54:922–8
38. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al.: Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55:1320–8
39. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al.: Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin. Infect. Dis.* 2015;60:900–9
40. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ: Herpes Zoster Vaccine in Older Adults and the Risk of Subsequent Herpes Zoster Disease. *JAMA* 2011;305:160–6
41. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al.: Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged \geq 60 Years. *J Infect Dis* 2016;213:1872–5
42. Mills R, Tyring SK, Levin MJ, et al.: Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010;28:4204–9
43. Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, et al.: Safety and tolerability of zoster vaccine in adults \geq 60 years old. *Hum Vaccin* 2011;7:1130–6
44. Vermeulen JN, Lange JM, Tyring SK, et al.: Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults \geq 60 years of age. *Vaccine* 2012;30:904–10
45. Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al.: Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:545–54
46. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P: Transmission of varicella-zoster virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997;131:151–4.
47. Fachinformation: Zostavax-Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 11. Februar 2016
48. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al.: Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1499–507
49. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al.: Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults \geq 60 years old. *Hum Vaccin* 2010;6:894–902
50. Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O: Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res* 2013;13:359
51. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, et al.: The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010;182:1731–6

■ **Vorgeschlagene Zitierweise:**

Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes zoster Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen.

Epid Bull 2017;36:391–411 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-048