

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur passiven Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG)

DOI 10.17886/EPIBULL-2015-003

Aktualisierte Empfehlung

Die STIKO erweitert ihre bisherige Empfehlung zur post-expositionellen Anwendung von Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) bei Personen ohne Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus mit einem erhöhten Risiko für eine schwere Varizellen-Infektion, bei denen eine Kontraindikation zur Impfung mit Varizellen-Lebendimpfstoff bestand oder besteht, hinsichtlich des Personenkreises und des Zeitraumes der Anwendung.

Die postexpositionelle Gabe von VZIG, ggf. in Verbindung mit antiviraler Chemoprophylaxe, wird empfohlen für:

- ▶ ungeimpfte Schwangere ohne Varizellen-Anamnese,
- ▶ immunkompromittierte Patienten mit unsicherer oder fehlender Varizellen-Immunität,
- ▶ Neugeborene, deren Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Entbindung an Varizellen erkrankte,
- ▶ Frühgeborene ab der 28. Schwangerschaftswoche, deren Mütter keine Immunität aufweisen, nach Exposition in der Neonatalperiode,
- ▶ Frühgeborene, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, nach Exposition in der Neonatalperiode, unabhängig vom Immunitätsstatus der Mutter.

VZIG soll entsprechend den Vorgaben der Fachinformation des angewandten Präparats möglichst früh innerhalb von 3 Tagen und max. bis zu 10 Tage nach Exposition verabreicht werden.¹

Für Applikation und Dosierung von VZIG sind die Angaben in den Fachinformationen zu beachten.

Begründung

Die Empfehlung zur passiven Immunisierung mit VZIG bezieht sich auf Personen mit einem erhöhten Risiko für Varizellen-Komplikationen, die bei fehlender oder unsicherer Varizellen-Immunität nicht aktiv geimpft werden können. Zu diesen Personen gehören Schwangere, immunkompromittierte Patienten, Neugeborene, deren Mütter zwischen 5 Tage vor und 2 Tage nach der Entbindung an Varizellen erkrankt sind, sowie Frühgeborene in der Neonatalperiode.

Zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von VZIG liegen Daten aus randomisierten Vergleichsstudien und Beobachtungsstudien vor. Die Datenlage zur Begründung der vorliegenden Empfehlungen ist insofern limitiert, dass aus ethischen Gründen keine Placebo-kontrollierten Studien mit den hier genannten Risikogruppen möglich sind.

Erkranken Frauen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft an Varizellen, so besteht in etwa 1–2 % ein Risiko für das kongenitale Varizellen-Syndrom mit intrauterinem Fruchttod, fetalen Missbildungen, neurologischen Defekten, Erkrankungen des Auges und Hautläsionen beim Neugeborenen sowie einer Sterblichkeit von bis zu 30 % in den ersten Lebensmonaten des Kindes.^{2,3} Schwangere unterliegen – wie generell Erwachsene im Vergleich zu Kindern – einem erhöhten Risiko für Komplikationen der Varizellen. Darüber hinaus verlaufen Komplikationen bei Schwangeren häufig schwerer als bei anderen Erwachsenen mit Varizellen-Komplikationen.⁴⁻⁷

Neugeborene, die zwischen dem 5. und 10. Lebenstag an Varizellen erkranken, haben sich bei ihren Müttern kurz vor dem Ende der Schwangerschaft mit dem Varizella-Zoster-Virus infiziert („neonatale Varizellen“). Es besteht ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Erkrankungen und eine Letalität von ca. 20 % in den ersten 10 Lebenstagen.⁸ Der Schweregrad der Erkrankung des Neugeborenen wird durch den diaplazentaren Transfer von mütterlichen VZV-spezifischen Antikörpern modifiziert.⁹

Erkranken immunkompromittierte Personen an Varizellen, so haben sie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Komplikationen einschließlich eines letalen Verlaufs im Vergleich zu primär Gesunden. So betrug bei Kindern unter Krebstherapie, die nach Varizellen-Exposition nicht post-expositionell behandelt wurden, die Letalität 7 % und bei 33 % trat eine viszerale Dissemination auf.¹⁰ Von Patienten nach Knochenmarktransplantation, die eine Varizellen-Infektion erlitten, verstarben 10 % und bei 45 % traten schwere Haut- und Organbeteiligungen auf.¹¹ In einer systematischen Erhebung Varizellen-assoziiertes Todesfälle bei Kindern litten 3 der 10 Verstorbenen zum Zeitpunkt der Varizellen-Infektion an akuter Leukämie.¹²

Während das Komplikationsrisiko bei Schwangeren und immunkompromittierten Patienten gut belegt ist, fehlen Daten zur Einschätzung des Komplikationsrisikos bei Frühgeborenen. Bei fast allen Frühgeborenen waren in mehreren Studien zwar VZV-spezifische Antikörper nachweisbar, jedoch lagen die mittleren Antikörperkonzentrationen durchweg unter den Werten von reifgeborenen Säuglingen. Bei bis zur 28. Schwangerschaftswoche Geborenen wurden noch niedrigere VZV-Antikörperkonzentrationen als bei Frühgeborenen ab der 28. Schwangerschaftswoche gefunden. Die initiale Höhe der Antikörperspiegel korrelierte darüber hinaus mit der Nachweisdauer.¹³⁻¹⁵

Es ist anzunehmen, dass mit dem geringeren Nestchutz und dem längeren schutzlosen Intervall Frühgeborene einem höheren Risiko an Varizellen zu erkranken unterliegen. Aufgrund ihres unreifen Immunsystems können Infektionen bei ihnen häufiger schwer verlaufen als bei reifgeborenen Säuglingen.

Risikopopulation	Art der Studie	Ergebnis
Schwangere	Randomisierte klinische Studie mit 3 Studienarmen: i. v.- vs. i. m.-Applikation desselben Präparats vs. i. m.-Applikation eines zweiten Präparats mit n=57 seronegativen Schwangeren mit Kontakt zu Varizellen, zusätzlich stratifiziert nach Abstand zur Exposition 1–4 Tage (n=34) und 5–10 Tage (n=23)	Bei VZIG im Zeitintervall 1–4 Tage im Vgl. zu 5–10 Tage nach Exposition ähnliche Erkrankungsrate (35% vs. 30%) aber milderer Verlauf ²⁰
Schwangere	Beobachtungsstudie (Fallberichte); Quelle: CDSC (jetzt: PHE); n=44 seronegative schwangere Frauen mit Kontakt zu Varizellen, davon n=21 bis zu 3 Tage und n=23 4–10 Tage nach Exposition mit VZIG behandelt	Erkrankungsrate von 48% in beiden Untersuchungsgruppen; VZIG-Gabe führte bei Anwendung bis zu 10 Tage nach Exposition zu abgeschwächtem Krankheitsverlauf ²¹
Immundefiziente	Beobachtungsstudie: Fallmeldungen nach Haushaltskontakten (n=21)	VZIG < 4 Tage nach Exposition: n=11; 8 entwickelten Varizellen, VZIG 4–7 Tage nach Exposition: n=10; 7 entwickelten Varizellen ²²
Neugeborene, deren Mütter kurz vor oder nach Entbindung erkrankten	Review mit Auswertung von 5 Beobachtungsstudien	1. VZIG verhindert klinisch apparente Windpocken in ca. 50% der Neugeborenen, deren Mütter kurz vor oder nach der Entbindung Windpocken haben. 2. VZIG kann den Krankheitsverlauf der Windpocken bei den Neugeborenen abmildern. 3. Die Zahl schwerer Windpockenfälle trotz VZIG-Gabe ist gering. ²³

Tab. 1: Studienlage zu VZIG-Therapie bei Schwangeren, Neugeborenen und Immundefizienten

Die Erweiterung des Zeitraumes der Anwendungsempfehlung von VZIG berücksichtigt die in verschiedenen Studien dokumentierte Wirksamkeit im Zeitraum von 4 bis 10 Tagen nach Exposition und die Verfügbarkeit von VZIG mit einer Zulassung für diesen Anwendungszeitraum (s. Tab. 1)^{1,16,17}. Ähnliche Empfehlungen bestehen auch in anderen Ländern.^{18,19}

Die Datenlage zur Begründung eines effektiven Zeitintervalls für die postexpositionelle Gabe von VZIG ist limitiert. Die Ergebnisse der verfügbaren Studien oder Datenanalysen beruhen jeweils auf relativ kleinen Fallzahlen:

Vor dem Hintergrund der beschriebenen schweren Komplikationen im Zusammenhang mit einer Varizellen-Infektion bei den aufgeführten Indikationsgruppen wird die individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung in den meisten Fällen für eine postexpositionelle Anwendung von VZIG sprechen. Insbesondere bei Haushaltskontakten ist der genaue Zeitpunkt der Exposition oft nur schwer feststellbar. Um alle Möglichkeiten der Risikominimierung zu nutzen, sollte auch der maximal mögliche Zeitraum für eine postexpositionelle Prophylaxe ausgeschöpft werden können.

Eine aktive Impfung entsprechend der allgemeinen Impfeempfehlungen kann frühestens drei Monate nach VZIG-Gabe durchgeführt werden.^{16,7}

Literatur

- Core SPC for Human Varicella Immunoglobulin for intramuscular use (CPMP/BPWG/3726/02), 2005
- Cohen A, Moschopoulos P, Stiehm RE, Koren G: Congenital varicella syndrome: the evidence for secondary prevention with varicella-zoster immune globulin. *CMAJ* 2011;183(2)(February 11):204–8
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *The Lancet* 1994;343(June 18):1548–51
- Rawson H, Crampin A, Noah N: Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091–3
- Harger JH, Thurnau GR, Momirova V, Miodovnik M, Sibai B, Ernest JM, et al.: Risk Factors and Outcome of Varicella-Zoster Virus Pneumonia in Pregnant Women. *Journal of Infectious Diseases* 2002;185:422–7
- Varicella-Related Deaths Among Adults: *MMWR* 1997;46:409–12
- Katz VL, Kuller JA, McMahon MJ, Warren MA, Wells SR: Varicella During Pregnancy. *Maternal and Fetal Effects*. *West J Med* 1995;163:446–50
- Sauerbrei A, Wutzler P: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Medical Microbiology and Immunology* 2007;196(2):95–102
- Red book: The report of the Committee of Infectious Diseases [Internet] 2012. Available from: <http://aapredbook.aapublications.org/content/current>
- Roderick M, Finn A, Ramanan AV: Chickenpox in the immunocompromised child. *Arch Dis Child* 2012;97(7):587–9
- Locksley R, Flournoy N, Sullivan K, Meyers J: Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation: *J Infect Dis* 1985;152(6):1172–81
- Grote V, vonKries R, Springer W, Hammersen G, Kreth H, Liese J: Varicella-related death in children and adolescents. *Acta Paediatrica* 2008;97:187–99
- Linder N, Waintraub I, Smetana Z, Barzilai A, Lubin D, Mendelson E, et al.: Placental transfer and decay of varicella-zoster virus antibodies in preterm infants. *J Pediatr* 2000;137(1):85–9
- van den Berg JP, Westerbeek EA, Smits GP, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM: Lower transplacental antibody transport for measles, mumps, rubella and varicella zoster in very preterm infants. *PLoS One* 2014;9(4):e94714
- van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM: Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev* 2011;87(2):67–72
- Behring C: Fachinformation Varicellon 2011
- Biotest: Fachinformation Varitect 2008
- Guidance on Viral Rash in Pregnancy (2011). www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322688/Viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf
- Updated Recommendations for Use of VariZIG – United States 2013. *MMWR* 2013;62(28):574–576
- Koren G, Money D, Boucher M, Aoki F, Petric M, Innocencion G, et al.: Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2002;42(3):267–74
- Miller E, Marshall R, Vurdien J: Epidemiology, Outcome and Control of varicella-zoster infection. *Reviews in Medical Microbiology* 1993;4:222–30
- Evans EB, Pollock TM: Human Anti-Chickenpox Immunoglobulin in the Prevention of Chickenpox. *The Lancet* 1980(February):354–6
- Tebruegge M, Pantazidou A, Curtis N: How effective is varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) in preventing chickenpox in neonates following perinatal exposure. *Arch Dis Child* 2009;94:559–61