



# Epidemiologisches Bulletin

13. Dezember 2018 / Nr. 50

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff

### Empfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die allgemeine Anwendung des adjuvantierten Herpes zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoffes als Standardimpfung (S) zur Verhütung von Herpes zoster (HZ), seinen Komplikationen und Spätfolgen für Personen ab einem Alter von 60 Jahren.

Aufgrund des erhöhten Risikos für immunsupprimierte Personen und PatientInnen mit anderen schweren Grundkrankheiten, an HZ und deren Komplikationen wie der postherpetischen Neuralgie (PHN) zu erkranken, empfiehlt die STIKO Personen ab einem Alter von 50 Jahren mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff als Indikationsimpfung (I). Zu dieser Gruppe gehören z. B. Personen mit:

- ▶ Angeborener oder erworbener Immundefizienz oder Immunsuppression;
- ▶ HIV-Infektion
- ▶ Rheumatoider Arthritis
- ▶ Systemischem Lupus erythematodes
- ▶ Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- ▶ Chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale;
- ▶ Chronischer Niereninsuffizienz
- ▶ Diabetes mellitus

### Zusammenfassung

Die STIKO empfiehlt die Impfung mit einem adjuvantierten Herpes zoster-Subunit-(HZ/su-) Totimpfstoff zur Verhinderung von Herpes zoster (HZ) und Postherpetischer Neuralgie (PHN) allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren (Standardimpfung).

Diese Empfehlung berücksichtigt die gute Wirksamkeit des Impfstoffes, die zu erwartende Schutzdauer nach Impfung sowie das zunehmende Risiko für schwere Krankheitsverläufe des HZ und für Postzosterschmerzen bei Personen im Alter von 60 Jahren und älter. Die Modellierung der epidemiologischen Effekte der Impfung ergab, dass Impfen ab 60 Jahren den größten Effekt auf die Verhinderung aller HZ-Fälle und Impfen ab 70 Jahren den größten Effekt auf die Verhinderung der PHN-Fälle in einer geimpften Kohorte hat. Nach den Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Modellierung lag das kostengünstigste Impfalter bei 65 Jahren. Für beide Impfalter (60 und 65 Jahre) war die Zahl der Personen gleich, die geimpft werden müssten um einen HZ-Fall zu verhindern (*Number needed to vaccinate*, NNV). Vor dem Hintergrund, dass eine Verhinderung des HZ die entscheidende Voraussetzung ist, um die altersabhängige Krankheitslast durch Komplikationen und Spätfolgen, wie z. B. eine PHN, zu vermeiden, wird das Impfalter von 60 Jahren als günstigstes Impfalter sowohl zur Verhinderung von HZ als auch seiner Komplikationen angesehen.

Des Weiteren empfiehlt die STIKO die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff gegen HZ und PHN allen Personen ab einem Alter von 50 Jahren, die wegen einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung infolge einer Grundkrankheit oder wegen einer Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für den HZ und für eine PHN haben (Indikationsimpfung). Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes wurden in mehreren Studien für PatientInnen mit eingeschränktem Immunsystem nachgewiesen. Für PatientInnen mit einer Grundkrankheit, wie z. B. rheumatoide Arthritis, chronische Nierenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Diabetes mellitus, die in den Impfstoff-Zulassungsstudien eingeschlossen waren, zeigten stratifizierte Datenanalysen zur Wirksamkeit des Impfstoffes in diesen Gruppen keinen Unterschied im Vergleich zur Gesamtwirksamkeit.

Diese Woche 50/2018

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI:  
Wissenschaftliche Begründung  
zur Empfehlung einer Impfung  
mit dem Herpes zoster-subunit-  
Totimpfstoff

In eigener Sache

Aktuelle Statistik meldepflichtiger  
Infektionskrankheiten  
47. Woche 2018



**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>528</b>
<b>2. Erreger und Krankheitsbild</b>	<b>528</b>
<b>3. Epidemiologie</b>	<b>528</b>
<b>4. Herpes zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoff</b>	<b>530</b>
<b>5. Impfziel</b>	<b>530</b>
<b>6. Methodik der Suche und Beurteilung der Qualität der Evidenz</b>	<b>530</b>
<b>7. Impfstoff-Wirksamkeit und -Schutzdauer</b>	<b>531</b>
7.1 Zoster-Efficacy-Studie bei $\geq 50$ -Jährigen (ZOE-50)	532
7.2 Zoster-Efficacy-Studie bei $\geq 70$ -Jährigen (ZOE-70)	532
7.3 Ergebnisse der Metaanalyse aus Daten der ZOE-50- und ZOE-70-Studie für die Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zum Schutz vor HZ und PHN	535
7.4 Schutzdauer des HZ/su-Totimpfstoffes vor HZ (Ergebnisse aus der aggregierten Analyse der ZOE-50- und ZOE-70-Studie)	535
7.5 Langzeit-Immunogenität des HZ/su-Totimpfstoffes	536
7.6 Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Effektivität der HZ-Impfung	537
<b>8. Impfstoff-Reaktogenität und -Sicherheit</b>	<b>537</b>
8.1 Vorgehen und berücksichtigte Studien	537
8.2 Lokalreaktionen nach HZ/su-Totimpfstoff	537
8.3 Systemische Reaktionen nach HZ/su-Totimpfstoff	538
8.4 Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	538
8.5 Schlussfolgerung zur Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes	539
<b>9. Evidenzprofil zur Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes</b>	<b>539</b>
<b>10. Implementierung der HZ/su-Impfung</b>	<b>539</b>
10.1 Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung	539
10.2 Koadministration mit anderen Impfstoffen	544
10.3 HZ/su-Impfung nach vorausgegangener HZ-Erkrankung	544
10.4 HZ/su-Impfung nach vorausgegangener HZ-Lebendimpfung	544
10.5 HZ/su-Impfung bei PatientInnen mit Blutungsneigung	545
10.6 HZ/su-Impfung bei PatientInnen mit Immunsuppression und anderen Grundkrankheiten	545
10.6.1 PatientInnen nach autologer Stammzelltransplantation	545
10.6.2 HIV-Infizierte	545
10.6.3 PatientInnen mit Tumoren	546
10.6.4 PatientInnen nach Nierentransplantation	546
10.6.5 Zusammenfassung HZ/su-Impfung bei PatientInnen mit Immunsuppression und Grunderkrankungen	546
<b>11. Akzeptanz und Umsetzbarkeit der HZ/su-Impfung</b>	<b>547</b>
<b>12. Modellierung des Einflusses der Impfung auf die HZ- und PHN-Epidemiologie in Deutschland</b>	<b>547</b>
12.1 Methodik	547
12.2 Inputdaten	547
12.3 Ergebnisse	547
12.4 Schlussfolgerung aus der Modellierung	549
<b>13. Evaluation der Impfpfempfehlung</b>	<b>549</b>
13.1 Monitoring der Epidemiologie	549
13.2 Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen	549
13.3 Impfquoten-Monitoring	550
13.4 Zusammenfassung Evaluation der Impfpfempfehlung	550
<b>14. Literatur</b>	<b>550</b>

In Tabelle 2 der STIKO-Empfehlungen werden der alphabetischen Auflistung folgend unter Herpes zoster folgende Ergänzungen eingefügt:

**Auszug aus Tabelle 2 (Ergänzungen sind farblich hervorgehoben):**

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anwendungshinweise (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
Herpes zoster	S	Personen $\geq 60$ Jahre	Zweimalige Impfung im Abstand von mindestens 2 bis max. 6 Monaten mit adjuvantem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff
		Die Impfung mit dem Herpes zoster-Lebendimpfstoff wird nicht als Standardimpfung empfohlen.	s. a. Information zu individuellen Impfindikationen im Kasten unter Kapitel 3.1
	I	Personen $\geq 50$ Jahre mit einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung für das Auftreten eines Herpes zoster infolge einer Grundkrankheit, wie z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ angeborene bzw. erworbene Immundefizienz bzw. Immunsuppression</li> <li>▶ HIV-Infektion</li> <li>▶ rheumatoide Arthritis</li> <li>▶ systemischer Lupus erythematodes</li> <li>▶ chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>▶ chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale</li> <li>▶ chronische Niereninsuffizienz</li> <li>▶ Diabetes mellitus</li> </ul>	

Im Abschnitt 3.2 „Anmerkungen zu einzelnen Impfungen“ werden folgende Änderungen und Ergänzungen im Absatz „Herpes zoster“ vorgenommen:

**Adjuvantierter subunit-Totimpfstoff**

Seit März 2018 ist ein adjuvantierter subunit-Totimpfstoff (Shingrix®) zur Verhinderung von Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie (PHN) für Personen ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen. Dieser Impfstoff ist seit Mai 2018 in Deutschland verfügbar.

Zur Verhinderung von Herpes zoster, seinen Komplikationen und Spätfolgen empfiehlt die STIKO seit dem 13. Dezember 2018 die Impfung mit dem adjuvantierten Herpes zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoff zur allgemeinen Anwendung als Standardimpfung (S) für Personen ab dem Alter von 60 Jahren sowie als Indikationsimpfung (I) für immunsupprimierte Personen und PatientInnen mit anderen schweren Grunderkrankungen ab dem Alter von 50 Jahren. Die Impfschritte bestehen aus einer 2-maligen i. m. Impfung, die im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten erfolgen sollte. Der HZ/su-Totimpfstoff kann bei Personen ab 50 Jahre HZ und PHN effektiv verhindern; die Wirksamkeit über alle Altersgruppen ab 50 Jahre liegt bei 92 % zum Schutz vor HZ und bei 82 % zum Schutz vor PHN. Die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff ist sicher, aber sehr reaktogen. Lokal- und systemische Reaktionen von

1- bis 2-tägiger Dauer treten häufig auf. Die PatientInnen sollten im Rahmen der Aufklärung über die Reaktogenität der Impfung informiert und auf die Wichtigkeit der 2. Impfstoffdosis für einen sicheren Impfschutz hingewiesen werden. Der HZ/su-Totimpfstoff kann gleichzeitig mit nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Grippeimpfstoffen verabreicht werden. Die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff von Personen mit Herpes zoster in der Anamnese kann zur Verhinderung von Rezidiven sinnvoll sein, evidenzbasierte Empfehlungen zum Mindestabstand der Impfung nach einer Herpes zoster-Erkrankung bei immunkompetenten bzw. immunsupprimierten Personen sind gegenwärtig noch nicht möglich.

Die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff stellt keinen Ersatz für eine indizierte Windpocken-Impfung dar. Aktuell kann man davon ausgehen, dass fast jeder in Deutschland aufgewachsene Erwachsene im Alter  $\geq 50$  Jahren in seinem Leben an Windpocken erkrankt war. Es ist daher gegenwärtig in der Regel nicht notwendig, vor der Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff eine vorangegangene Windpocken-Erkrankung anamnestisch oder serologisch zu sichern. Eine Ausnahme bilden PatientInnen vor geplanter immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation, für die im Falle von Seronegativität die Varizellen-Impfung empfohlen ist (s. Tabelle 2, *Epid. Bull.* 34/2018, Impfung gegen Varizellen, S. 345). Entsprechend sollten seropositive

PatientInnen vor geplanter immunsuppressiver Therapie oder Organtransplantation die Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff erhalten.

Nach Fachinformation ist eine Immunsuppression unterschiedlicher Genese keine Kontraindikation für die Anwendung des HZ/su-Totimpfstoffes. Für die Anwendung des Impfstoffes unter immunsuppressiver Therapie bestehen keine Sicherheitsbedenken. Bei PatientInnen unter immunsuppressiver Therapie kann die Immunantwort gegen das Impfantigen jedoch eingeschränkt sein.

Deswegen sollte bei der Impfung von PatientInnen unter immunsuppressiver Therapie folgendes beachtet werden:

- ▶ Personen mit niedrig-dosierter immunsuppressiver Therapie (wie z. B. Glukokortikoide < 10 mg/d) können jederzeit geimpft werden.
- ▶ Ist eine Therapie mit stärkerer Immunsuppression geplant, sollte die HZ-Impfung möglichst mindestens 2, besser 4 Wochen vor Beginn der Therapie abgeschlossen sein, um einen optimalen Impferfolg zu erzielen.
- ▶ Lässt sich dieser Zeitraum vor Beginn der Therapie nicht einhalten, besteht die Möglichkeit während einer immunsuppressiven Therapie zu impfen, sofern der Gesundheitszustand stabil und die Therapie, so gering immunsuppressiv wie möglich ist.

### Attenuierter Lebendimpfstoff

Seit 2006 ist ein attenuierter Lebendimpfstoff (Zostavax®) zur Verhinderung eines HZ bzw. der PHN für Personen ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen. Dieser Impfstoff ist seit September 2013 in Deutschland verfügbar. Aufgrund der geringeren Wirksamkeit und der geringeren Anwendungsbreite im Vergleich zum HZ/su-Totimpfstoff sieht die STIKO davon ab, die Impfung mit dem HZ-Lebendimpfstoff als Standard- oder Indikationsimpfung zu empfehlen (s. a. *Epid. Bull.* 36/2017).

## Begründung

### 1. Einleitung

Herpes zoster (HZ) und seine häufigste Komplikation, die postherpetische Neuralgie (PHN), verursachen in Deutschland eine erhebliche Krankheitslast und Einschränkungen in der Lebensqualität der Betroffenen. Im März 2018 wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde ein adjuvantierter HZ-Subunit-(HZ/su-)Totimpfstoff zur Prävention des HZ und der PHN ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen (Shingrix®, Glaxo Smith Kline (Rixensart; Belgien); enthält rekombinantes Varizella-zoster-Virus (VZV) Glykoprotein E (gE) und Adjuvanz AS01B). Das vorliegende Hintergrundpapier fasst die Datenbasis zusammen, die die STIKO für ihre Entscheidung über die Standardimp-

fung und die Indikationsimpfung mit dem adjuvantierten HZ/su-Totimpfstoff genutzt hat. Dabei konnte direkt an die Datenaufbereitung angeknüpft werden, die für die STIKO-Entscheidung zum HZ-Lebendimpfstoff in den Empfehlungen 2017/18 genutzt wurde.<sup>1</sup> So war entsprechend der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO die Krankheitslast von HZ in Deutschland bereits aktuell ermittelt worden.<sup>2</sup> Daran angeschlossen wurden systematische Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes sowie Datenauswertungen zur Wirkdauer dieses Impfstoffes. Eine mathematische Modellierung möglicher epidemiologischer Effekte der HZ-Impfung in Deutschland wurde durchgeführt und diente als Basis für die gesundheitsökonomische Evaluation möglicher Impfstrategien. Zum Hintergrundpapier gehört ein umfangreicher Anhang, der weitere Informationen zu den durchgeführten systematischen Reviews enthält und (s. Anhang) zum Download zur Verfügung steht.

## 2. Erreger und Krankheitsbild

Ausführliche Informationen zur Ätiologie, Symptomatik, Lokalisation sowie zu Komplikationen des HZ und zu Risikofaktoren wurden erst vor kurzem im Hintergrundpapier der STIKO für die Begründung der STIKO-Entscheidung, den HZ-Lebendimpfstoff nicht als Standardimpfstoff zu empfehlen, publiziert (*Epid. Bull.* 36/2017,<sup>3</sup> *Bundesgesundheitsblatt* Nov. 2017<sup>1</sup>).

Darum soll an dieser Stelle auf die ausführliche Darstellung verzichtet werden.

## 3. Epidemiologie

Daten zur Epidemiologie des HZ wurden ebenfalls im o. g. Hintergrundpapier publiziert (*Epid. Bull.* 36/2017,<sup>3</sup> *Bundesgesundheitsblatt* Nov. 2017<sup>1</sup>). Sie sollen hier noch einmal zusammengefasst und um Daten zur Epidemiologie der PHN und weiterer Komplikationen des HZ sowie um die Beschreibung von Risikofaktoren für HZ und PHN ergänzt werden.

In Deutschland erkranken geschätzt mehr als 300.000 Personen, mit steigender Tendenz, jährlich an HZ, wobei das Risiko für eine HZ-Erkrankung altersabhängig ist. Die Inzidenz liegt im Alter von 10–44 Jahren bei 4 Erkrankungen pro 1.000 Personenjahre (PJ)<sup>4</sup> und steigt ab einem Alter von 50 Jahren von etwa 6/1.000 PJ auf bis zu mehr als 13/1.000 PJ ab einem Alter von 70 Jahren stetig an.<sup>4,5</sup> Die HZ-Inzidenz ist bei Frauen in jeder Altersgruppe höher als bei Männern (s. Abb. 1, S. 529).

Hospitalisierungen wegen HZ und seinen Komplikationen nehmen ebenfalls mit dem Alter zu. Die Inzidenz von im Krankenhaus behandelten HZ-Fällen lag im Alter von 50–54 Jahren bei 0,13/1.000 PJ und stieg auf etwa 1/1.000 PJ ab einem Alter von 80 Jahren an.<sup>5</sup> Nach Krankenhaus-Diagnosestatistik hat sich die Zahl der jährlich im Krankenhaus behandelten HZ-Fälle im Alter über 50 Jahre in

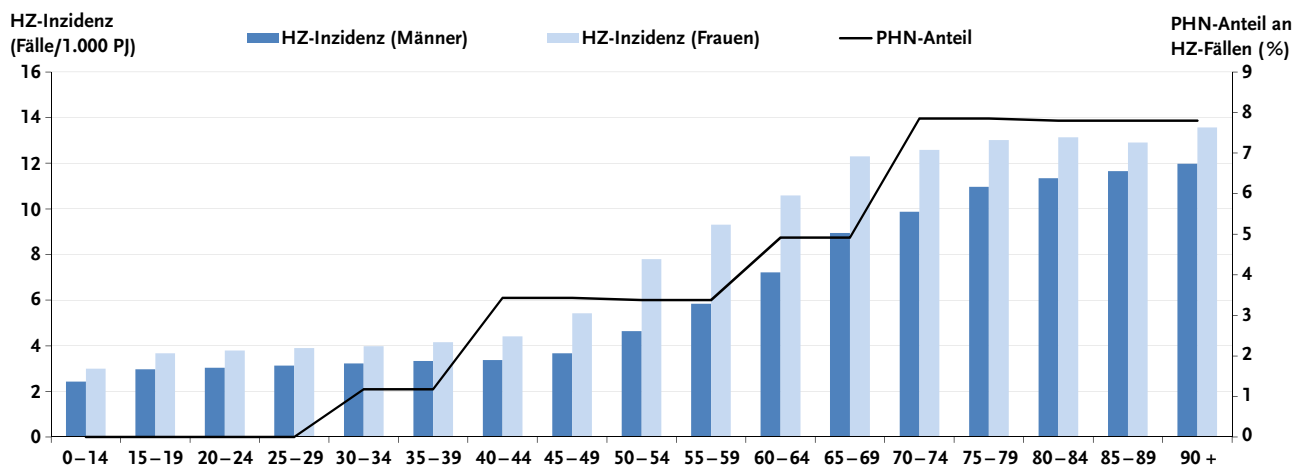


Abb. 1: Inzidenz des Herpes zoster (HZ) nach Alter und Geschlecht sowie Anteil der postherpetischen Neuralgie (PHN) an den HZ-Fällen in Deutschland<sup>5,44</sup>

den letzten 10 Jahren etwa verdoppelt und lag im Jahr 2015 bei knapp 20.000 Fällen. Bei mehr als 60% der hospitalisierten HZ-Fälle waren Komplikationen angegeben, wobei HZ mit klinischen Symptomen des Nervensystems und der Zoster ophthalmicus am häufigsten auftraten. Der Anteil der Fälle mit Komplikationen unter den hospitalisierten Fällen bleibt ab einem Alter von 50 Jahren mit zunehmendem Alter zwar gleich, die Anzahl der Fälle mit Komplikationen steigt jedoch mit dem Alter entsprechend der zunehmenden Anzahl im Krankenhaus behandelte Fälle an ([www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=o&p\\_knoten=VR&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=g%FCrtelrose](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=o&p_knoten=VR&p_sprache=D&p_suchstring=g%FCrtelrose)).

Eine Analyse von Versichertendaten zeigte außer bei der HZ-Meningitis für alle anderen HZ-Komplikationen einschließlich multipler Komplikationen ebenso einen Inzidenzanstieg mit dem Alter an.<sup>4</sup>

Das Risiko einer PHN infolge des HZ nimmt mit dem Lebensalter stetig zu. In der o.g. Analyse von Versichertendaten betrug der Anteil der PHN-Fälle an allen HZ-Fällen im Alter von 50–54 Jahren ~ 12% und stieg bis zum Alter von 80–84 Jahre auf > 20%.<sup>4</sup> In einer mehr konservativen Schätzung basierend auf ambulanten Abrechnungsdiagnosen lag der Anteil der PHN bei den 50- bis 59-Jährigen bei gut 3% und ab 70 Jahren bei etwa 8%.<sup>5</sup>

Als weitere Risikofaktoren für HZ und seine Komplikationen werden Immunsuppression und andere Grundkrankheiten beschrieben.

In der Analyse von Versorgungsdaten aus Deutschland war der Anteil der PatientInnen, die eine PHN entwickelten, über alle Altersgruppen hinweg bei immunsupprimierten PatientInnen um 36% höher als bei immungesunden PatientInnen; bei über 50-Jährigen lag dieser Anteil um 18% höher.<sup>4</sup> Als Immunsupprimierte waren in dieser Studie Personen mit HIV-Infektion, mit bösartigen Tumorerkrankungen, nach Organ- oder Stammzelltransplantation und mit anderen Gründen für eine Immunsuppression definiert.

In einem systematischen Review, der 84 meist retrospektive Kohortenstudien aus dem Zeitraum 1/2003–2/2017

einschloss, die überwiegend in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt worden waren, wurden folgende Komorbiditäten als Risikofaktoren für einen HZ identifiziert (RR = relatives Risiko):<sup>6</sup>

► Rheumatoide Arthritis:	RR 1,19–2,40
► Systemischer Lupus erythematodes:	RR 1,29–4,11
► Entzündliche Darmerkrankung:	RR 1,26–1,50
► Chronische Nierenerkrankung:	RR 1,14–1,60
► Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	RR 1,17–1,68
► Asthma bronchiale	RR 1,11–1,70
► Diabetes mellitus	RR 1,02–1,68

In einem weiteren systematischen Review wurde das Risiko für HZ in PatientInnen untersucht, die an rheumatoider Arthritis, Psoriasis, systemischem Lupus erythematodes (SLE) oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen litten und deswegen eine immunsuppressive Therapie mit *Biologica* bzw. mit sog. *Non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs* (nbDMARDs) erhielten.<sup>7</sup> Aus dem Zeitraum 1946–2016 wurden 40 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 20.136 PatientInnen und 19 Beobachtungsstudien mit insgesamt 810.939 PatientInnen identifiziert. In den Metaanalysen sowohl der RCTs (Odds Ratio (OR) = 1,71 [95% KI 1,11–2,64]) als auch der Beobachtungsstudien (OR = 1,58 [95% KI 1,39–1,81]) ergab sich ein erhöhtes HZ-Risiko für PatientInnen mit *Biologica*-Therapie, wobei hier insbesondere PatientInnen, die mit Nicht-TNF- $\alpha$ -Antagonisten behandelt wurden, betroffen waren (OR = 2,19 [95% KI 1,20–4,02]). PatientInnen unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten hatten dagegen kein signifikant erhöhtes HZ-Risiko. Ein erhöhtes Risiko zeigte sich bei PatientInnen, die jeweils hochdosierte nbDMARDs oder Kortikosteroide erhielten.

In einer Studie aus UK wurde das Risiko für das Auftreten einer PHN mit Daten aus einer Routinedatenbank zu HZ-PatientInnen aus der Primärversorgung analysiert.<sup>6</sup> Die Inzidenz einer PHN war danach u. a. in folgenden Risikogruppen deutlich erhöht: PatientInnen mit Leukämie (14,4%), Lymphom (12,1%), Myelom (17%), hochdosierter Kortiko-



steroid-Therapie (14,5 %), homologer Stammzell-Therapie (29,4 %), rheumatoider Arthritis (9,1 %), SLE (9,4 %), COPD (13,2 %) sowie mit chronischer Nierenerkrankung (10,6 %).

Immunsupprimierte Personen und PatientInnen mit anderen schweren Grundkrankheiten (insbes. Autoimmunerkrankungen) haben im Vergleich zu immungesunden Personen in jedem Alter ein erhöhtes Risiko, an HZ zu erkranken. Zusätzlich treten bei diesen Personen auch häufiger schwere Verläufe oder Komplikationen des HZ auf. Aus diesem Grund wurde auch für diese Personengruppen die Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff systematisch aufgearbeitet (s. Kapitel 10.6, S. 545).

#### 4. Herpes zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoff

Ein adjuvantierter HZ/su-Totimpfstoff Shingrix® (Hersteller: Glaxo Smith Kline (GSK), Rixensart, Belgien) wurde am 21. März 2018 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Europa zugelassen<sup>7</sup> und ist seit Mai 2018 in Deutschland verfügbar. Als Immunogen enthält der Impfstoff das rekombinante Oberflächenglykoprotein gE (50 µg) des Varizella-zoster-Virus (VZV). Als Adjuvans beinhaltet der HZ/su-Totimpfstoff AS01B, bestehend aus Monophosphoryl-Lipid (MPL) A von *Salmonella* Minnesota und *Quillaja saponaria* Molina, Fraktion 21 (QS-21), einem oberflächenaktiven Stoff aus dem südamerikanischen Seifenrindenbaum.

Das Adjuvans enthält Bestandteile, die die CD4<sup>+</sup> T-Zell- und humorale Immunantwort auf die Impfung verstärken.<sup>8</sup> Damit kann der Impfstoff auch bei Personen, bei denen das adaptive Immunsystem beeinträchtigt ist – z. B. aufgrund von Immunseneszenz oder anderer Gründe einer Immunsuppression – eine starke zellvermittelte Immunantwort hervorrufen. Dasselbe Adjuvans wurde erstmals in einem Malaria-Impfstoffkandidaten für Kinder eingesetzt. Außerhalb von klinischen Studien liegen keine Anwendungserfahrungen mit diesem Adjuvans vor.

Eine Dosis (0,5 ml) des rekonstituierten HZ/su-Totimpfstoffes (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension) enthält 50 µg VZV-Glykoprotein E-Antigen, 50 µg MPL und 50 µg QS2. Zusätzliche Bestandteile im Impfstoff sind: im Pulver (gE-Antigen) Saccharose, Polysorbat 80, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dikaliumphosphat und in der Suspension (AS01B Adjuvans System) Dioleoylphosphatidylcholin, Cholesterin, Natriumchlorid, Dinatriumphosphat (wasserfrei), Kaliumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke. Der Impfstoff enthält kein Thiomersal oder andere Konservierungsmittel. Der HZ/su-Totimpfstoff ist ab dem Alter von 50 Jahren zur Prävention von HZ und die durch HZ verursachte PHN zugelassen. Die Impfserie besteht aus einer 2-maligen Impfung im Abstand von 2 Monaten, die i. m. verabreicht wird. Der Zeitraum für die Verabreichung

der zweiten Dosis kann auf bis zu 6 Monate nach der 1. Impfstoffdosis ausgedehnt werden. Die Notwendigkeit und der optimale Zeitraum für Auffrischimpfungen nach Abschluss der Grundimmunisierung sind bisher nicht bekannt. Die Sicherheit und Effektivität des Impfstoffes bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Bezüglich der zeitgleichen Anwendung mit anderen Impfstoffen liegen Daten vor, auf die im Abschnitt 10.2 (s. S. 544) eingegangen wird. Die Impfung ist bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Impfstoffes kontraindiziert. Es liegen keine Daten zur Verabreichung des HZ/su-Totimpfstoffes bei schwangeren Frauen vor. In mehreren Studien mit PatientInnen unterschiedlicher immunsuppressiver Behandlung oder Immundefizienz-Erkrankung war der Impfstoff immunogen und gut verträglich.<sup>9</sup>

#### 5. Impfziel

Das primäre Ziel der Impfung mit adjuvantierten HZ/su-Totimpfstoff ist die Reduktion der Häufigkeit von HZ und die Verhinderung von Komplikationen und HZ-Folgeerkrankungen, wie der PHN, bei Erwachsenen im Alter ab 60 Jahren. Dabei soll ein möglichst dauerhafter Schutz für die Geimpften erreicht werden.

Impfziel der Indikationsimpfung ist die Reduktion der Häufigkeit von HZ und die Verhinderung von Komplikationen und HZ-Folgeerkrankungen in Personengruppen mit einem erhöhten Risiko für HZ entsprechend des zugelassenen Impfalters ab 50 Jahren.

#### 6. Methodik der Suche und Beurteilung der Qualität der Evidenz

Auf der Basis der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen wurde die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes aufgearbeitet und ihre Qualität beurteilt.<sup>2</sup> Nachdem das primäre Impfziel der HZ-Impfung durch die STIKO formuliert war, wurden der *Methodik der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* folgende PatientInnen-relevante Endpunkte der HZ-Impfung bestimmt. Für die Impfstoff-Wirksamkeit wurden die Endpunkte HZ, PHN, weitere Komplikationen (einschließlich Tod) sowie Hospitalisierung gewählt. Als Endpunkte für die Impfstoffsicherheit galten nicht-schwerwiegende Lokalreaktionen, schwere Lokalreaktionen, nicht-schwerwiegende systemische Reaktionen sowie schwere systemische Reaktionen. Alle Endpunkte wurden auf einer Skala von 1–9 als „essenziell/kritisch“ (7–9 Punkte), als „wichtig“ (4–6 Punkte) oder von „begrenzter Bedeutung“, (1–3 Punkte) für die Entscheidung für eine Impfeempfehlung durch die Mitglieder der AG bewertet (s. Tab. 1, S. 531).

Für die Identifizierung von klinischen Studien zur Impfstoffsicherheit und Impfstoffwirksamkeit wurde unter

**Tabelle 1: Hierarchie der PatientInnen-relevanten Endpunkte für die Evaluation der Effektivität und Sicherheit des Herpes zoster-subunit-(HZ/su-)Totimpfstoffes**

Art des Endpunktes	Population	Intervention	Comparator	Endpunkte (Outcome)	Bewertung der Endpunkte hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Entscheidung <sup>#</sup>
Wirksamkeit	Erwachsene ≥ 50 J <sup>1</sup>	Impfung mit HZ/su-Totimpfstoff	Keine Impfung; Placebo-Impfung; Andere Impfung	HZ	9
				PHN	8
				weitere Komplikationen (einschl. Tod)	7
				Hospitalisierung	7
Sicherheit	Erwachsene ≥ 50 J <sup>1</sup>	Impfung mit HZ/su-Totimpfstoff	Keine Impfung; Placebo-Impfung; Andere Impfung	nicht schwerwiegende Lokalreaktionen	3
				schwere Lokalreaktionen	7
				nicht schwerwiegende systemische Reaktionen	5
				schwere systemische Reaktionen	8

<sup>#</sup> 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 gleich bewertet werden.

<sup>1</sup> Altersgruppe sollte entsprechend der Modellierungsergebnisse gewählt werden

Berücksichtigung der PatientInnen-relevanten Endpunkte eine systematische Literaturrecherche nach den Vorgaben des PRISMA Statements (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) in folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Preview, SciSearch, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, GLOBAL Health.<sup>10</sup> Die kompletten Suchstrategien, die Flussdiagramme sowie Ein- und Ausschlusskriterien sind im **Anhang** dargestellt (letztes Suchdatum: 4. November 2017). 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 (AS, JK) 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. Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (*risk of bias*) in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde das *Cochrane risk of bias tool* verwendet.<sup>11</sup>

Die extrahierten Daten zu den PatientInnen-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 Placebogruppe für den entsprechenden Endpunkt berechnet. Falls mehr als eine Studie vorhanden

war, wurde eine Metaanalyse durchgeführt und der gepoolte Schätzer ermittelt. Bei Vorliegen von Heterogenität (beurteilt anhand der I<sup>2</sup>-Statistik) wurde ein *Random-effects* Modell verwendet, andernfalls wurden die Daten mittels *Fixed-effects* Modell zusammengefasst. Aus den gepoolten 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 gepoolten Daten der als „kritisch“ bzw. „wichtig“ eingeschätzten Endpunkte in den GRADE-Profilierer (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.<sup>12,13</sup>

## 7. Impfstoff-Wirksamkeit und -Schutzdauer

Die Fähigkeit eines Impfstoffes, die Inzidenz einer Erkrankung (z. B. HZ) oder krankheitsbedingter Endpunkte (wie z. B. PHN) in klinischen Studien unter möglichst optimalen und kontrollierten Bedingungen zu verhindern, wird als Impfstoff-Wirksamkeit (im Englischen *vaccine efficacy* [VE]) definiert. Solche Bedingungen bestehen in der Regel in RCTs. In den systematischen Reviews zur Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes wurden zwei RCTs eingeschlossen, die im Folgenden näher dargestellt werden.<sup>14,15</sup> Die eingeschlossenen RCTs hatten ein niedriges Verzerrungsrisiko.

### 7.1 Zoster-Efficacy-Studie bei $\geq 50$ -Jährigen (ZOE-50)

Bei der ZOE-50-Studie handelt es sich um eine doppel-blinde Placebo-kontrollierte Multicenterstudie zum Nachweis der Impfstoff-Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zum Schutz vor HZ bei Erwachsenen im Alter von 50 Jahren und älter (ClinicalTrials.gov, NCT01165177).<sup>15</sup> Die Studie wurde in 18 Ländern in Europa, Nordamerika, Lateinamerika und Asien-Australien durchgeführt. Rekrutiert wurden TeilnehmerInnen ab dem Alter von 50 Jahren im Verhältnis 1:1 für die Impfstoff- und die Placebogruppe. Es galten folgende Ausschlusskriterien: HZ in der Krankengeschichte, vorherige Impfung gegen Varizellen oder HZ, Immunsuppression aufgrund einer Erkrankung (z. B. Malignom oder HIV-Infektion) oder aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, Allergie gegen eine der Impfstoffkomponenten, bestehende schwere Grundkrankheit mit einer Überlebenszeit  $< 4$  Jahren, gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, Verabreichung eines anderen Prüfpräparates (Arzneimittel oder Impfstoff) innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studie, Gabe von Immunglobulinen oder Blutprodukten innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn, andere geplante Impfungen innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, eine akute Erkrankung oder Fieber zum Zeitpunkt der Rekrutierung. Weibliche ProbandInnen wurden ausgeschlossen, wenn sie schwanger oder stillend waren oder eine Schwangerschaft planten.

Die StudienteilnehmerInnen erhielten jeweils 2 Dosen 0,5 ml HZ/su-Totimpfstoff oder Placebo (0,9 %ige Kochsalzlösung) im Abstand von 2 Monaten i.m. injiziert. Da sich die Lösungen im Aussehen unterschieden, wurde die Vorbereitung und Verabreichung der Injektionslösungen von StudienassistentInnen durchgeführt, die in keiner Weise an der Bewertung von Studienergebnissen beteiligt waren. Die StudienteilnehmerInnen wurden mindestens über einen Zeitraum von 30 Monaten nach Gabe der 2. Impfstoffdosis durch monatliche Kontaktaufnahmen und jährliche Besuche weiterverfolgt. Primäres Ziel der Studie war es, die VE zum Schutz vor HZ ab einem Alter von 50 Jahren zu untersuchen. Sekundäre Studienziele waren Wirksamkeitsnachweise in definierten Altersgruppen. Die VE wurde über die Reduktion des HZ-Erkrankungsrisikos bestimmt. HZ-verdächtige Effloreszenzen, die nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis auftraten, wurden von StudienärztInnen untersucht. Bei jedem Verdachtsfall wurden Abstriche von 3 Läsionen genommen, um die HZ-Diagnose mittels PCR zu sichern. Die untere Nachweisgrenze betrug 10 VZV-DNA-Kopien. Lag kein Untersuchungsmaterial für die Labordiagnose vor, wurde die HZ-Diagnose durch ein 5-köpfiges Expertenteam anhand des klinischen Bildes, der Fotografien der Läsionen und nach dem Krankheitsverlauf gestellt.

Zwischen August 2010 und Juli 2011 wurden 16.160 StudienteilnehmerInnen geschichtet nach Region und Alter (Altersgruppen: 50–59, 60–69 und  $\geq 70$  Jahre) rekrutiert. Es wurden 749 ProbandInnen von der Studienanalyse ausgeschlossen, meist aufgrund von Verstößen gegen die Leitlinien für gute klinische Praxis. Die verbliebenen 15.411

StudienteilnehmerInnen wurden in der *Intention to treat* (ITT)-Analyse berücksichtigt, 7.698 in der Impfstoffgruppe und 7.713 in der Placebogruppe. In beiden Gruppen war der Anteil an den jeweiligen Altersgruppen identisch: 47 % der ProbandInnen entfielen auf die 50- bis 59-Jährigen, 29 % auf die 60- bis 69-Jährigen und 23 % auf die ab 70-Jährigen. Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 62,3 Jahre. Die demografischen Eigenschaften stimmten zwischen beiden Gruppen überein. Die meisten TeilnehmerInnen kamen aus Europa (51,2 %), waren weiß (71,8 %) und weiblich (61,2 %). Die mittlere Nachverfolgungszeit lag bei 3,2 Jahren.

In der ITT-Analyse betrug die VE zum Schutz vor HZ ab einem Alter von 50 Jahren 96,2 % (95 % KI 93,0–98,0). Die HZ-Inzidenz in der Impfstoffgruppe lag mit 0,4 Fällen pro 1.000 PJ um ein Vielfaches unter der Inzidenz in der Placebogruppe (9,3/1.000 PJ).

Die Punktschätzer der altersspezifischen VE zum Schutz gegen HZ lagen auf einem ähnlich hohen Niveau, allerdings waren die Konfidenzintervalle breiter. Dies trifft vor allem für die beiden höheren Altersgruppen zu, da hier die Zahl der ProbandInnen auch deutlich geringer war. (s. Abb. 2, S. 533 und Tab. 2, S. 534).

Für modifizierte Analysen wurden aus der ITT-Gruppe diejenigen StudienteilnehmerInnen ausgeschlossen, die keine 2. Impfdosis oder einen falschen Impfstoff oder die HZ-Diagnose weniger als 30 Tage nach der 2. Impfung erhalten hatten. Für diese modifizierte Untersuchungskohorte lagen die VE insgesamt und für jede Altersgruppe leicht über den Werten aus der ITT-Gruppe (s. Tab. 2, S. 534).

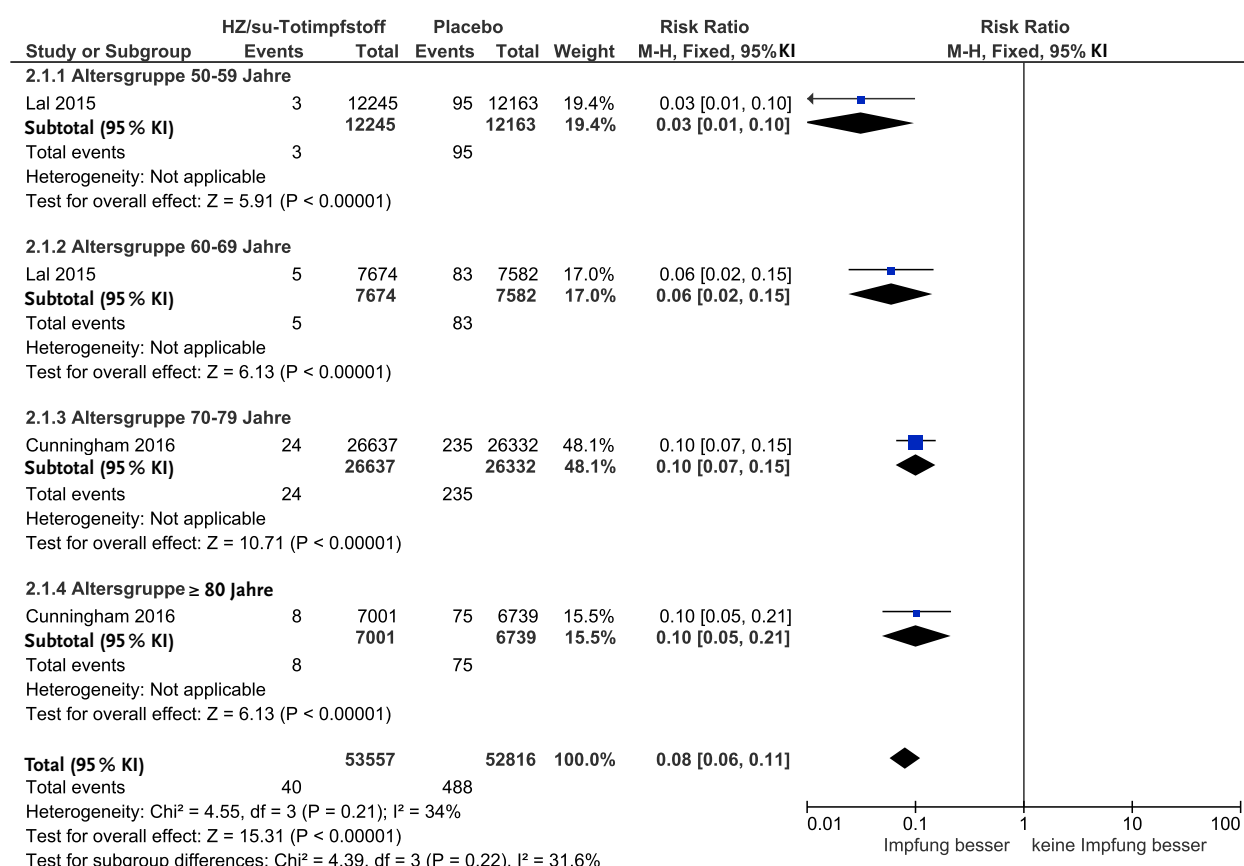
### 7.2 Zoster-Efficacy-Studie bei $\geq 70$ -Jährigen (ZOE-70)

Die ZOE-70-Studie wurde initiiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zum Schutz vor HZ und PHN bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren und älter zu untersuchen und eine gepoolte Analyse mit den ZOE-50-Ergebnissen zu ermöglichen (ClinicalTrials.gov, NCT01165229).<sup>14</sup> Die ZOE-70-Studie war ebenfalls eine doppel-blinde Placebo-kontrollierte Studie, deren Studiendesign hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierung, Verblindung, Schichtung nach Alter und Region sowie Impfreime identisch mit der ZOE-50-Studie war und die an denselben Studienzentren durchgeführt wurde.

Primäres Studienziel der ZOE-70-Studie war es, die VE des HZ/su-Totimpfstoffes zum Schutz vor HZ bei  $\geq 70$ -Jährigen zu untersuchen. Primäres Studienziel der gepoolten Analyse, die StudienteilnehmerInnen im Alter  $\geq 70$  Jahre aus beiden Studien (ZOE-50 + ZOE-70) einschloss, war die Untersuchung der VE sowohl gegen HZ als auch gegen PHN in dieser Altersgruppe. Das sekundäre Studienziel war die Bestimmung der VE gegen PHN bei  $\geq 50$ -Jährigen und die Evaluation von Reaktogenität und Sicherheit.

Die Kriterien für den Verdacht und die Diagnosestellung des HZ waren identisch mit denen der ZOE-50-Studie.





**Abb. 2:** Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zur Verhinderung von HZ in verschiedenen Altersgruppen (50–59 Jahre, 60–69 Jahre, 70–79 Jahre, ≥ 80 Jahre), Angabe der kumulativen Follow-up-Perioden (Total) in Personenjahren<sup>14,15</sup>

Um das Auftreten einer PHN zu überwachen, wurden alle StudienteilnehmerInnen mit einem HZ gebeten, regelmäßig zu Untersuchungen im Studienzentrum zu erscheinen. Zusätzlich sollten sie über 28 Tage einen täglichen und anschließend wöchentlichen Schmerzkalendar führen, in dem sie den Schmerzscore (von 0 – keine Schmerzen bis 10 – größte Schmerzen) dokumentierten. Die Einträge waren mindestens bis 90 Tage nach Auftreten der HZ-Effloreszenzen zu führen und solange, bis die Erkrankten für 4 Wochen schmerzfrei waren. PHN war definiert als Schmerzen mit einem Score  $\geq 3$ , die länger als 90 Tage nach dem Auftreten des Hautausschlags bestehen blieben oder sich entwickelten.

Zwischen August 2010 und Juli 2011 wurden 14.816 StudienteilnehmerInnen rekrutiert. Es wurden 916 ProbandInnen von der Studienanalyse ausgeschlossen, meist aufgrund von Verstößen gegen die Leitlinien für gute klinische Praxis. Die verbliebenen 13.900 StudienteilnehmerInnen wurden in der ITT-Analyse berücksichtigt, jeweils 6.950 in der Impfstoff- und in der Placebogruppe. Die demografischen Eigenschaften zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe der ZOE-70-Studie stimmten annähernd überein. Die meisten TeilnehmerInnen kamen aus Europa (55 %), waren weiß (76,9 %) und weiblich (54,9 %). Das mittlere Alter zu Beginn der Studie bei TeilnehmerInnen der ZOE-70-Studie betrug 75,6 Jahre (Spanne: 62–96 Jahre). Insgesamt waren 3.066 TeilnehmerInnen  $\geq 80$  (22,1 %) Jahre alt und 76 TeilnehmerInnen waren  $\geq 90$  (0,5 %) Jahre alt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,7 Jahre.

Die VE zum Schutz vor HZ bei ab 70-Jährigen betrug in der ITT-Analyse der ZOE-70-Studie 87,7 % (95 % KI 82,0–92,0). Die HZ-Inzidenz in der Impfstoffgruppe lag mit 1,1 Fällen pro 1.000 PJ um ein Vielfaches unter der Inzidenz in der Placebogruppe (9,1 Fälle pro 1.000 PJ). Die VE zum Schutz gegen HZ war in den Altersgruppen nahezu gleich (s. Tab. 2, S. 534). Auch hier lag die VE in der modifizierten Kohorte jeweils etwas höher als in der ITT-Gruppe (s. Tab. 2, S. 534).

In die gepoolte Analyse mit StudienteilnehmerInnen ab 70 Jahren aus der ZOE-50- und der ZOE-70-Studie waren 17.531 ProbandInnen eingeschlossen. Auch in dieser Population waren die demografischen Eigenschaften in den Vergleichsgruppen ähnlich.

In der gepoolten ITT-Analyse aus der ZOE-50- und ZOE-70-Studie betrug die VE zum Schutz vor HZ für Personen ab 70 Jahre 89,9 % (95 % KI 85,4–93,2) und unterschied sich nicht nach Altersgruppe. In der modifizierten Analyse lag die VE ab 70 Jahre über 91,3 % (95 % KI 86,8–94,5) (s. Tab. 2, S. 534).

Über einen Zeitraum von 3,7 Jahren nach Impfung betrug die VE zum Schutz vor PHN in der gepoolten ITT-Analyse bei den  $\geq 50$ -Jährigen 83,9 % (95 % KI 65,8–93,5) und bei den  $\geq 70$ -Jährigen 78,9 % (95 % KI 54,0–91,5). Aufgrund der wenigen beobachteten PHN-Fälle in den einzelnen Altersgruppen sind die Konfidenzintervalle um den Punktschätzer bei den VE-Ergebnissen sehr groß bzw. schließen die 1 mit ein. (s. Abb. 3, S. 535, Tab. 2, S. 534).

**Tabelle 2: Vakzine-Effektivität des H<sub>2</sub>/su-Totimpfstoffes gegen HZ und PHN in der ZOE-50- und ZOE-70-Studie sowie in der gepoolten Kohorte nach Altersgruppen (ITT- und modifizierte Analyse) <sup>14,15</sup>**

Verhinderung von HZ							
Altersgruppe	Impfstoffgruppe	HZ-Fälle	HZ-Inzidenz Fälle/1.000 PJ	Placebogruppe	HZ-Fälle	HZ-Inzidenz Fälle/1.000 PJ	HZ-VE (%/KI)
<b>ZOE-50 (ITT)</b>							
50–59	3.645	3	0,2	3.644	95	7,8	96,9 (90,6–99,4)
60–69	2.244	5	0,7	2.246	83	10,9	94,1 (85,6–98,1)
≥ 70	1.809	1	0,2	1.823	57	10,2	98,3 (89,9–100)
Gesamt	7698	9	0,4	7.713	235	9,3	96,2 (92,7–98,3)
<b>ZOE-50 (Modifizierte Analyse)</b>							
50–59	3.492	3	0,3	3.525	87	7,8	96,6 (89,6–99,3)
60–69	2.141	2	0,3	2.166	75	10,8	97,4 (90,1–99,7)
> 70	1.711	1	0,2	1.724	48	9,4	97,9 (87,9–100,0)
Gesamt	7.344	6	0,3	7.415	210	9,1	97,2 (93,7–99,0)
<b>ZOE-70 (ITT)</b>							
70–79	5.414	22	1,0	5.420	181	8,7	88,0 (81,3–92,7)
≥ 80	1.536	8	1,4	1.530	59	10,9	86,9 (72,4–94,6)
Gesamt	6.950	30	1,1	6.950	240	9,1	87,7 (82,0–92,0)
<b>ZOE-70 (Modifizierte Analyse)</b>							
70–79	5.114	17	0,9	5.189	169	8,8	90,0 (83,5–94,4)
> 80	1.427	6	1,2	1.433	54	11,0	89,1 (74,6–96,2)
Gesamt	6.541	23	0,9	6.622	223	9,2	89,8 (84,2–93,7)
<b>Gepoolte Analyse ZOE-50 + ZOE-70 (ITT)</b>							
70–79	6.837	24	0,9	6.856	235	8,9	89,9 (84,6–93,7)
≥ 80	1.921	8	1,1	1.917	75	11,1	89,7 (78,6–95,8)
Gesamt	8.758	32	1,0	8.773	310	9,4	89,9 (85,4–93,2)
<b>Gepoolte Analyse ZOE-50 + ZOE-70 (Modifizierte Analyse)</b>							
70–79	6.468	19	0,8	6.554	216	8,9	91,3 (86,0–94,4)
> 80	1.782	6	1,0	1.792	68	11,1	91,4 (80,2–97,0)
Gesamt	8.250	25	0,8	8.346	284	9,3	91,3 (86,8–94,5)
<b>Verhinderung von PHN</b>							
Altersgruppe	Impfstoffgruppe	PHN-Fälle	PHN-Inzidenz Fälle/1.000 PJ	Placebogruppe	PHN-Fälle	PHN-Inzidenz Fälle/1.000 PJ	PHN-VE (%/KI)
<b>Gepoolte Analyse ZOE-50+ZOE-70 (ITT)</b>							
50–59	3.644	0	0,0	3.642	9	0,6	100 (49,1–100)
60–69	2.243	0	0,0	2.245	3	0,3	100 (-145,2–100)
70–79	6.837	4	0,1	6.856	31	1,2	87,0 (63,3–96,7)
≥ 80	1.921	4	0,6	1.917	7	1,0	43,0 (-124,3–87,8)
≥ 50 Gesamt	14.645	8	0,1	14.660	50	0,9	83,9 (65,8–93,5)
≥ 70 Gesamt	8.758	8	0,2	8.773	38	1,1	78,9 (54,0–91,5)
<b>Gepoolte Analyse ZOE-50+ZOE-70 (modifiziert)</b>							
50–59	3.491	0	0,0	3.523	8	0,6	100 (40,8–100)
60–69	2.140	0	0,0	2.166	2	0,2	100 (-442,9–100)
70–79	6.468	2	0,1	6.554	29	1,2	93,0 (72,4–99,2)
≥ 80	1.782	2	0,3	1.792	7	1,1	71,6 (-51,6–97,1)
≥ 50 Gesamt	13.881	4	0,1	14.035	46	0,9	91,2 (75,9–97,7)
≥ 70 Gesamt	8.250	4	0,1	8.346	36	1,2	88,8 (68,7–97,1)

PJ = Personenjahre, VE = Vakzine-Effektivität, ITT: alle erfolgreich rekrutierten und nach Protokoll eingeschlossenen Personen mit mindestens einer Impfung. Modifizierte Analyse: Ausschluss von Personen, die entweder keine 2. Impfung oder einen falschen Impfstoff erhielten oder eine bestätigte HZ-Diagnose innerhalb von 30 Tagen nach 2. Impfung hatten

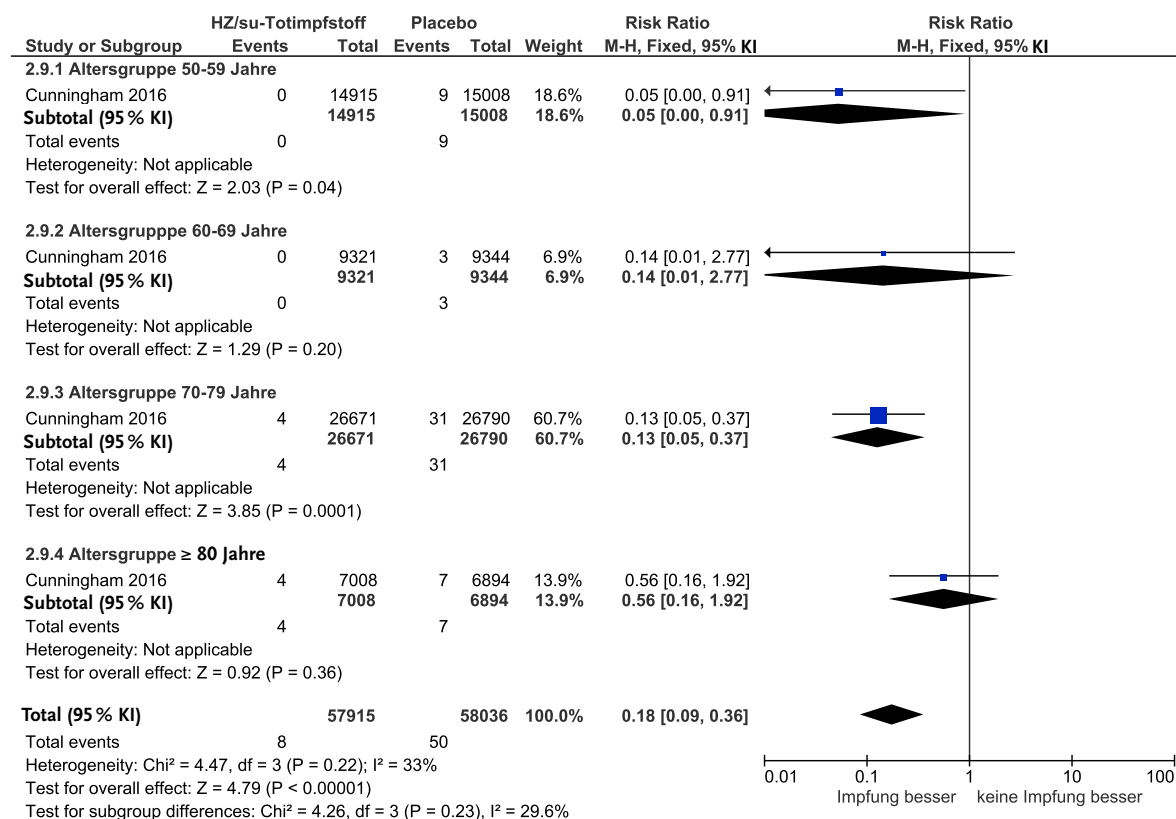


Abb. 3: Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zur Verhinderung von PHN in verschiedenen Altersgruppen (50–59 Jahre, 60–69 Jahre, 70–79 Jahre, ≥ 80 Jahre), Angabe der kumulativen Follow-up-Perioden (Total) in Personenjahren<sup>14</sup>

### 7.3 Ergebnisse der Metaanalyse aus Daten der ZOE-50- und ZOE-70-Studie für die Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zum Schutz vor HZ und PHN

Für die Metaanalyse der altersspezifischen Impfstoffwirksamkeit wurden die Daten aus den ITT-Gruppen analysiert (s. Abb. 2, S. 533). Für die Altersgruppen ab 70 Jahre wurden die gepoolten Ergebnisse der ZOE-50- und ZOE-70-Studie für die Analyse verwendet. Die Metaanalyse ergab eine Impfeffektivität über alle Altersgruppen von 92 % (95 % KI 89–94). Die Punktschätzer der VE gingen mit zunehmendem Alter etwas zurück von 97 % bei den 50- bis 59-Jährigen, über 94 % in der Altersgruppe 60–69 Jahre, auf 90 % in den Altersgruppen ab 70 Jahre, wobei sich die Konfidenzintervalle um die Punktschätzer überlappen.

Auf Basis der Metaanalyse beträgt die Wirksamkeit gegenüber PHN über alle Altersgruppen 82 % (95 % KI 64–91). Betrachtet man die Wirksamkeit in den verschiedenen Altersgruppen, zeigt sich nur bei den 70- bis 79-Jährigen ein signifikanter Impfschutz mit einem Wert von 87 % (95 % KI 63–95) (s. Abb. 3). In den jüngeren Altersgruppen und bei den über 80-Jährigen war die Studienpopulation zu klein und ließ aufgrund der insgesamt zu wenigen beobachteten PHN-Fälle keine eindeutige Bewertung zu. Die KI sind in diesen Altersgruppen weit und schließen zum Teil die 1 mit ein.

### 7.4 Schutzdauer des HZ/su-Totimpfstoffes vor HZ (Ergebnisse aus der aggregierten Analyse der ZOE-50- und ZOE-70-Studie)

Da die HZ-Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt, ist der Langzeitschutz des Impfstoffes besonders wichtig. Für die

Dauer des Impfschutzes vor HZ liegen ausschließlich Daten für ≥ 70-Jährige aus der gepoolten Analyse der ZOE-50- und ZOE-70-Studie über einen Zeitraum von 4 Jahren vor.<sup>14</sup> Die Daten stammen aus der modifizierten Analyse, das heißt die ProbandInnen, die die zweite Impfstoffdosis nicht erhalten hatten oder an einem HZ im Zeitraum von 30 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis erkrankt waren, wurden ausgeschlossen. Auf Basis der gepoolten Analyse reduzierte sich die VE zum Schutz vor HZ nach Verabreichung der 2. Impfstoffdosis von 97,6 % (95 % KI 90,9–99,8) im ersten Jahr auf Werte zwischen 84 und 88 % ab dem 3. Jahr nach Impfung (s. Abb. 4). Die Daten aus den Jahren 3 und 4 nach Impfung deuten an, dass sich die VE im weiteren Verlauf auf einem konstant hohen Niveau einpendelt. Eine eindeutige Interpretation ist anhand von klinischen Daten zurzeit nicht möglich. Zur Wirkdauer des HZ/su-Totimpfstoffes zum Schutz vor PHN wurden bisher keine Daten publiziert.

#### HZ/su-Vakzineeffektivität gegen HZ (%)

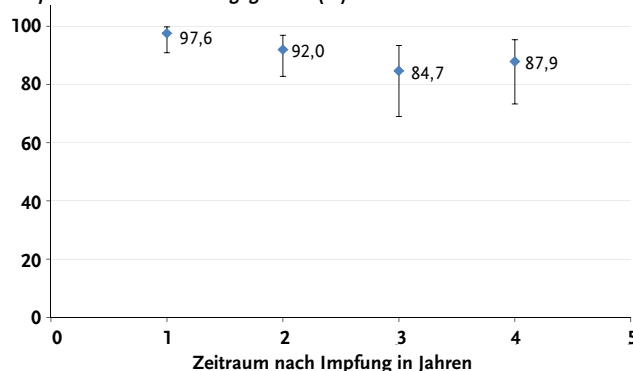


Abb. 4: Dauer der Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes bei ≥ 70-Jährigen zur Verhinderung von HZ (ZOE50+ZOE70)<sup>14</sup>

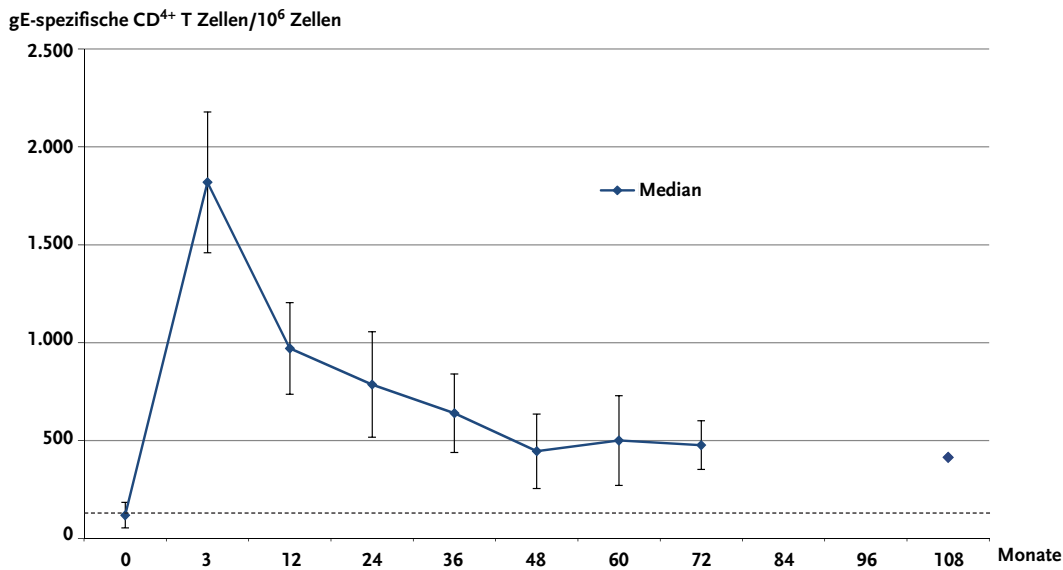


Abb. 5: Median und 95% KI der Häufigkeit von gE-spezifischen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen über die Dauer von 108 Monaten<sup>16-18</sup>

### 7.5 Langzeit-Immunogenität des HZ/su-Totimpfstoffes

Da die Dauer der Impfstoffwirksamkeit in den RCTs nur über einen kurzen Zeitraum untersucht werden konnte, wurden zusätzlich zum systematischen Review Daten aus einer einarmigen Phase-II-Multicenterstudie hinzugezogen. In dieser Studie wurde die Immunantwort von ProbandInnen im Alter  $\geq 60$  Jahren untersucht, die 2 HZ/su-Impfungen im Abstand von 2 Monaten erhalten hatten.<sup>16,17</sup> Eingeschlossen waren 129 ProbandInnen aus Tschechien, Deutschland und den Niederlanden. Die durch die Impfung induzierte zelluläre und humorale Immunantwort wurde in jährlichen Abständen über einen Zeitraum von 6 Jahren untersucht. Die Häufigkeit von gE-spezifischen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, die mindestens 2 Aktivierungsmarker exprimieren sowie die geometrischen Mittelwerte der Serumkonzentrationen (GMC) von anti-gE-Antikörpern (mIU/mL) wurden mit einem vom Impfstoffhersteller entwickelten ELISA (*Cut off*: 18 mIU/mL) bestimmt. Die Subgruppe der ProbandInnen aus Tschechien ( $n = 68$ ) wurde über einen Zeitraum von 9 Jahren weiterverfolgt.<sup>18</sup> Der Median der Häufig-

keit gE-spezifischer CD4<sup>+</sup>-T-Zellen war 3 Monate nach der 2. Impfstoffdosis am höchsten (1.800/10<sup>6</sup> T-Zellen). Im Zeitraum von 9 Jahren nach der Impfung ging er auf 415 zurück, war aber zu diesem Zeitpunkt noch mehr als 3-mal höher als der Prävakzinierungswert<sup>119</sup> (s. Abb. 5). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Wirkdauer des Impfstoffes über die bisher in den RCTs belegte Schutzdauer hinausreichen wird.

Die höchste mittlere Konzentration der anti-gE-Antikörper wurde ebenfalls 3 Monate nach der 2. Impfstoffdosis gemessen (43.100 mIU/mL) und ging im weiteren Verlauf deutlich zurück. Sie war im 9. Jahr nach der 2. Impfstoffdosis allerdings 7-mal höher als der Prävakzinierungswert (s. Abb. 6). Ab dem 4. Jahr nach der Komplettierung des Impfzyklus blieben sowohl die Häufigkeit gE-spezifischer CD4<sup>+</sup>-T-Zellen als auch die Konzentration der anti-gE-Antikörper auf gleichbleibend hohem Niveau. Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen zur klinischen Wirksamkeit, die in den Jahren 3 und 4 nach Impfung auf einem konstanten Niveau blieb.

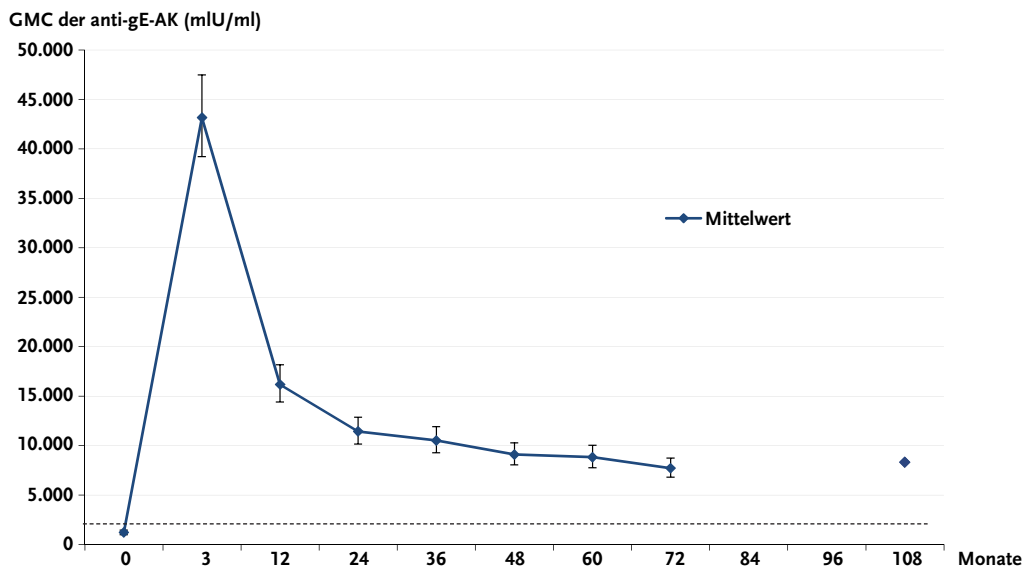


Abb. 6: Geometrische Mittelwerte der Serumkonzentrationen (GMC) von anti-gE-Antikörpern (mIU/mL) mit 95% KI über die Dauer von 108 Monaten<sup>16-18</sup>

## 7.6 Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Effektivität der HZ-Impfung

Der HZ/su-Totimpfstoff kann bei Personen > 50 Jahre HZ effektiv verhindern; die Wirksamkeit über alle Altersgruppen ab 50 Jahre liegt bei 92 %. Der Schutz vor HZ nimmt zwar mit zunehmendem Alter leicht ab, lag bei  $\geq 70$ -Jährigen jedoch noch bei 90 %. Damit wird mit dem HZ/su-Totimpfstoff – im Gegensatz zum Lebendimpfstoff – auch in den Altersgruppen mit dem höchsten Risiko für einen HZ immer noch eine hohe Schutzwirkung erreicht.

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Impfung nimmt die Schutzwirkung zunächst ab und sinkt von 98 % im 1. Jahr auf etwa 85 % im 3. Jahr, um im 4. Jahr nach der Impfung bei 88 % zu verbleiben. Weitere Aussagen zur Wirkdauer gegenüber dem klinischen Endpunkt HZ sind noch nicht möglich. Auf Basis immunologischer Daten, die über einen Zeitraum von 9 Jahren nach der Impfung vorliegen, bleibt die Immunantwort über mehrere Jahre auf hohem Niveau nachweisbar, das um ein Vielfaches höher ist als vor der Impfung und auf fortbestehenden Impfschutz hindeutet. Der HZ/su-Totimpfstoff kann das Auftreten von PHN verhindern. Die effektive Verhinderung des HZ sorgt dabei gleichzeitig bereits für die Verhinderung der Spätfolgen. Aufgrund der geringen Zahl beobachteter PHN liegen eindeutige Daten zum Schutz vor PHN nur für die gesamte Kohorte (VE von 82 %) und altersbezogen nur für die größte rekrutierte Kohorte der 70- bis 79-Jährigen (VE von 87 %) vor.

## 8. Impfstoff-Reaktogenität und -Sicherheit

### 8.1 Vorgehen und berücksichtigte Studien

Von der STIKO-Arbeitsgruppe wurden schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (8 Punkte) sowie schwere Schmerzen an der Einstichstelle (7 Punkte) als essenzielle Endpunkte bewertet. Fieber als systemische Reaktion wurde als ein wichtiger Endpunkt (5 Punkte) eingestuft und Erythem, Schwellung bzw. andere Lokalreaktionen galten als weniger wichtige Endpunkte (3 Punkte) (s. Tab. 1, S. 531).

In die Sicherheitsbeurteilung des HZ/su-Totimpfstoffes wurden Ergebnisse aus 3 RCTs eingeschlossen, die die o.g. Endpunkte berücksichtigten. Dabei handelte es sich um die ZOE-50-<sup>15</sup> und die ZOE-70-Studien<sup>14</sup>, die bereits im Kapitel „Impfstoff-Wirksamkeit“ erwähnt wurden, und um Ergebnisse aus zwei Studienarmen einer Phase-II-Studie.<sup>19</sup> Die eingeschlossenen RCTs hatten ein niedriges Verzerrungsrisiko. Die Einzelheiten zu den Studien sowie die Ergebnisse der aggregierten Auswertung werden im Folgenden dargestellt.

Eine Untergruppe von TeilnehmerInnen der ZOE-50-Studie wurde gebeten, Lokalreaktionen an der Einstichstelle

(Schmerz, Rötung und Schwellung) und systemische Reaktionen (Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerzen und Myalgien) über 7 Tage in einem Tagebuch zu dokumentieren.<sup>15</sup> Diese Untergruppe erfasste alle TeilnehmerInnen im Alter  $\geq 70$  Jahren und randomisiert ausgewählte TeilnehmerInnen der jüngeren Altersgruppen. Rötungen und Schwellungen an der Injektionsstelle wurden anhand des Durchmessers auf einer Skala von 0 (< 20 mm) bis 3 (> 100 mm) bewertet. Fieber, das bevorzugt oral gemessen wurde, wurde ebenfalls auf einer 4-stufigen Skala von 0 (< 37,5°C) bis 3 (> 39,0°C) bewertet. Für die anderen Nebenwirkungen wurde die Intensität auf einer Skala von 0 (keine) bis 3 (gewöhnliche alltägliche Aktivitäten nicht möglich) eingestuft. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen wurden als Spontanberichte über einen Zeitraum von 30 Tagen nach jeder Impfstoffdosis registriert. Darüber hinaus gehende schwere Nebenwirkungen wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Gabe der 2. Impfstoffdosis aufgezeichnet. Alle gesundheitlichen Beschwerden mit einem Zusammenhang zur Studie sowie alle Todesfälle und alle möglicherweise immun-vermittelten Erkrankungen wurden über den gesamten Studienzeitraum von 3,5 Jahren evaluiert. Es wurden insgesamt 8.926 ProbandInnen in die Untergruppe zur Sicherheitsbeurteilung des HZ/su-Totimpfstoffes eingeschlossen (4.460 aus der Impfstoff- und 4.466 aus der Placebogruppe).

In der ZOE-70-Studie wurde eine zufällige Stichprobe der StudienteilnehmerInnen für die Sicherheitsevaluation rekrutiert, in die insgesamt 1.025 ProbandInnen (7,4 % der gesamten Studienpopulation; 512 aus der Impfstoff- und 513 aus der Placebogruppe) eingeschlossen waren.<sup>14</sup> Das Verfahren der Evaluation war identisch mit dem der ZOE-50-Studie, der Studienzeitraum betrug 4 Jahre.

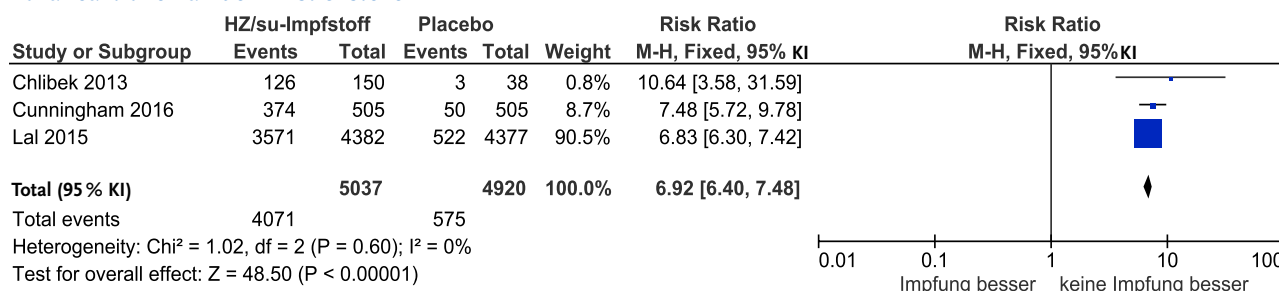
In einer mehrarmigen Phase-II-Multicenterstudie wurde die Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes in verschiedenen Dosierungen bei ProbandInnen im Alter  $\geq 50$  Jahren untersucht.<sup>19</sup> Insgesamt waren 410 ProbandInnen aus Tschechien, Spanien und den USA eingeschlossen. Für den Review wurden die Daten aus dem Placebo-Arm (n = 38) und dem Arm mit der späteren Vakzine-Konzentration (n = 150) extrahiert. Die Sicherheits-Evaluation war identisch mit den ZOE-50- und ZOE-70-Studien. Alle schweren Ereignisse wurden über einen Zeitraum von 14 Monaten evaluiert.

### 8.2 Lokalreaktionen nach HZ/su-Totimpfstoff

In den klinischen Studien zur Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes berichteten die ProbandInnen der Impfstoffgruppe signifikant häufiger über Lokalreaktionen an der Einstichstelle als die ProbandInnen der Placebogruppe (81 % vs. 12 %). Schmerzen waren die häufigsten Lokalreaktionen. Lokalreaktionen der höchsten Intensität (Grad 3) traten bei 9,4 % vs. 0,3 % auf (s. Abb. 7, S. 538). Die Häufigkeit von Impfreaktionen war nach Gabe der 2. Impfstoff-



## Lokalreaktionen an der Einstichstelle



## Lokalreaktionen an der Einstichstelle (Grad 3)

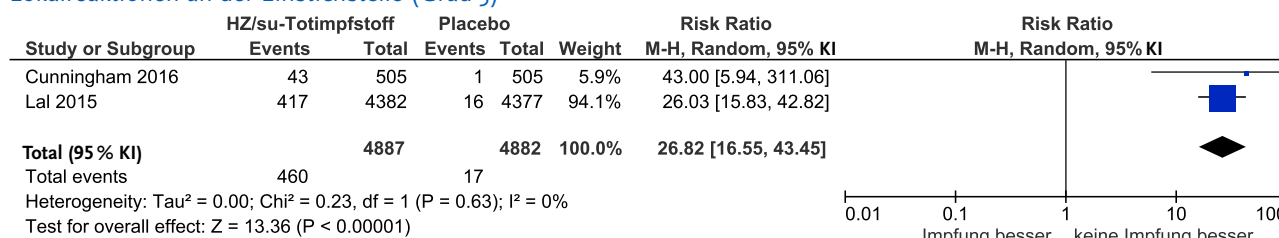


Abb. 7: Forest Plots der Relativen Risiken (RR) für Lokalreaktionen des HZ/su-Totimpfstoffes (alle Ausprägungen und Grad 3)

dosis nicht signifikant erhöht.<sup>14</sup> Impfreaktionen waren unabhängig vom Alter; es berichteten 53 % der ProbandInnen im Alter  $\geq 80$  Jahren über Impfreaktionen und 55 % der 70- bis 79-Jährigen.<sup>14</sup> Die Reaktionen waren vorübergehend und hielten im medianen Durchschnitt 2–3 Tage an.

## 8.3 Systemische Reaktionen nach HZ/su-Totimpfstoff

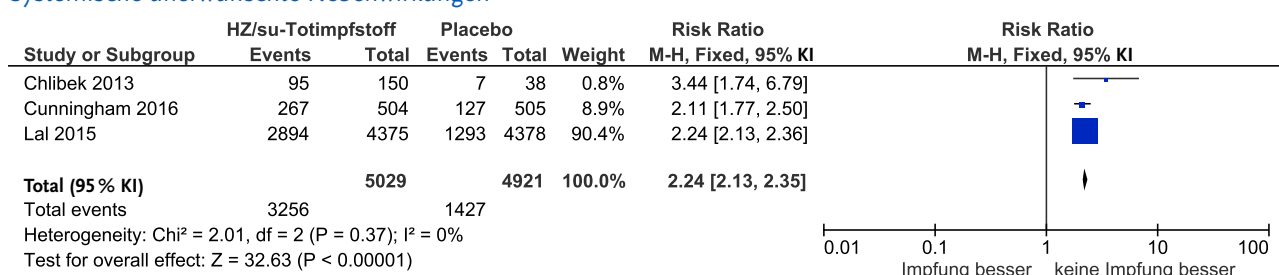
Mit der Impfung assoziierte systemische Nebenwirkungen waren ebenfalls in der Interventionsgruppe häufiger (65 %) als in der Placebogruppe (29 %). Systemische Reaktionen der höchsten Intensität (Grad 3) waren bei 10,6 % der ProbandInnen in der Impfstoff- und bei 2,4 % in der Placebogruppe aufgetreten (s. Abb. 8). Die Häufigkeit der systemischen Reaktionen Fieber, Müdigkeit, Myalgie und Kopfschmerz wurde in der ZOE-70-Studie jeweils im Einzelnen

bezogen auf jegliche Intensität und für Grad 3 beschrieben – s. Anlage (s. Anhang).

## 8.4 Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

In den 3 klinischen Studien, die die Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes untersuchten, traten bei 24 von insgesamt 29.499 TeilnehmerInnen schwere UAWs im Zusammenhang mit der Impfung auf, davon 13 in der Impfstoff- und 11 in der Placebogruppe (s. Abb. 9, S. 539). In der Impfstoffgruppe waren folgende Krankheitsbilder als schwere UAW erfasst worden: Hypotension mit Synkope, Lymphadenitis, Myokardinfarkt, ulzerative Colitis, Pankreatitis, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Fieber, allergische granulomatöse Gefäßentzündung, bakterielle Gelenkentzündung, Erysipel, HZ oticus, Ekzem, neu-

## Systemische unerwünschte Nebenwirkungen



## Systemische unerwünschte Nebenwirkungen (Grad 3)

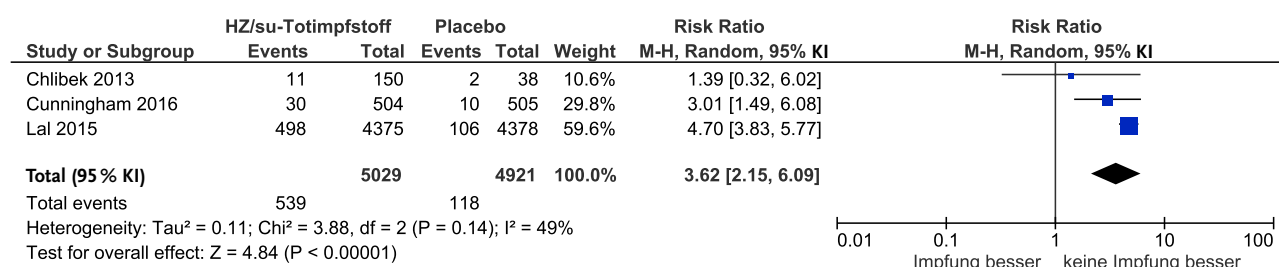
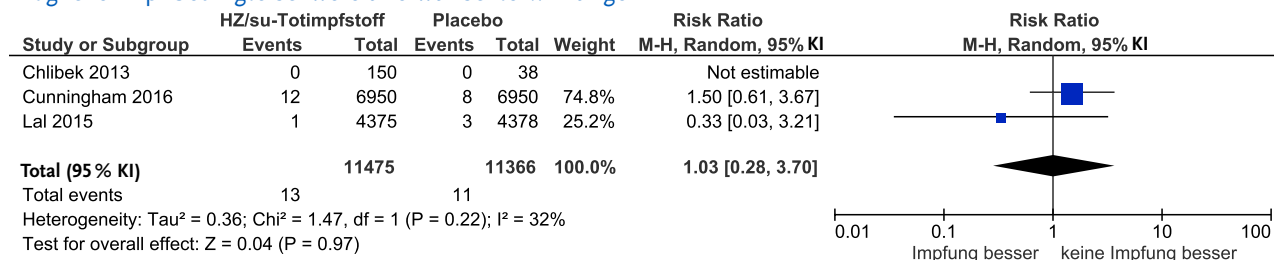
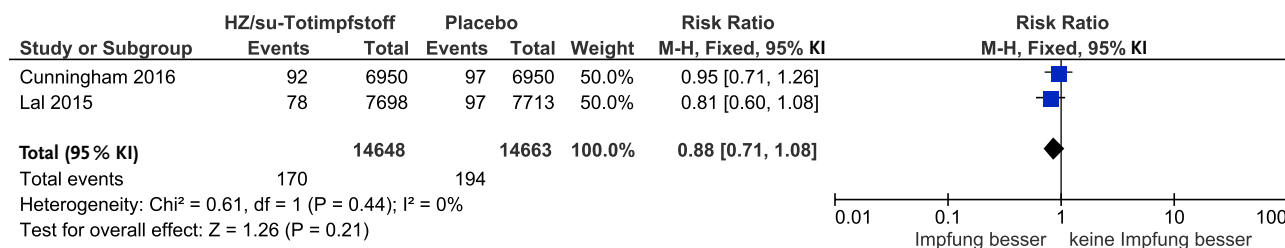


Abb. 8: Forest Plots der Relativen Risiken (RR) für systemische unerwünschte Nebenwirkungen des HZ/su-Totimpfstoffes (alle Ausprägungen und Grad 3)

### Mögliche Impf-bedingte schwere unerwünschte Wirkungen



### Mögliche immunvermittelte Erkrankungen



**Abb. 9:** Forest Plots der Relative Risiken (RR) für die schweren unerwünschten Wirkungen des HZ/su-Totimpfstoffes sowie mögliche immunvermittelte Erkrankungen

tropenische Sepsis, akute myeloische Leukämie. (Details s. Anhang, Abschnitt 7).

Schwere unerwünschte Reaktionen, die von den Gutachtern als mit der Impfung zusammenhängend eingestuft worden waren, potenziell immunvermittelte Erkrankungen und Todesfälle traten in den Studiengruppen (Impfstoff- und Placebogruppe) der ZOE-50- und ZOE-70-Studie in vergleichbarer Häufigkeit auf (s. Abb. 9).

Ein Todesfall in der HZ/su-Gruppe der ZOE-70-Studie wurde von den verantwortlichen Gutachtern zunächst als in Zusammenhang mit der Impfung stehend eingestuft. Es handelte sich um einen 90-jährigen ProbandInnen mit vorbestehender Thrombozytopenie unter Azacitidin-Therapie. Bei dem ProbandInnen wurde 75 Tage nach der ersten HZ/su-Impfdosis eine akute myeloische Leukämie (AML) diagnostiziert und er verstarb an einer Sepsis bei Neutropenie. Der Ausschuss für humane Arzneimittel (CHMP) der EMA schätzte einen Zusammenhang zwischen Impfung und AML als sehr unwahrscheinlich ein und sah stattdessen die unerwünschten Ereignisse als höchstwahrscheinliche Nebenwirkung der Azacitidin-Therapie an.<sup>20</sup>

### 8.5 Schlussfolgerung zur Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes

Der HZ/su-Totimpfstoff ist außerordentlich reaktogen. Lokalreaktionen und systemische Reaktionen des Grades 3 treten bei etwa jeder 10. geimpften Person auf. Die Impfreaktionen sind jedoch von kurzer Dauer (1–2 Tage bei Reaktionen mit höchster Ausprägung). In den Zulassungsstudien gab es kein Signal für schwere Nebenwirkungen oder für potenziell immunvermittelte Erkrankungen. Unerwünschte Wirkungen waren in der Impfstoff- und in der Placebogruppe gleich häufig. Bei den schweren unerwünschten Wirkungen, die mit der Impfung im Zusammenhang stehend beschrieben wurden, handelte es sich

überwiegend um Erkrankungen, die in der untersuchten Altersgruppe generell nicht selten sind. Bei einem Todesfall wurde zunächst ein Zusammenhang mit der Impfung vermutet, durch das CHMP aber als sehr unwahrscheinlich eingeschätzt.

## 9. Evidenzprofil zur Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes

Zur Beurteilung der Qualität der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes wurde ein Evidenzprofil zu den im Vorfeld festgelegten PICO-Fragen mithilfe der Software „GRADE-Profilier“ erstellt. In diesem Profil sind die für die jeweiligen Endpunkte relevanten beobachteten Effektschätzer und die Qualität der Evidenz für diese Schätzer zusammengestellt (s. Tab. 3, S. 540–543).

Die Qualität der Evidenz der Wirksamkeit des HZ/su-Totimpfstoffes zur Verhinderung von HZ wird als hoch, die Qualität der Evidenz zur Wirksamkeit gegen PHN als low eingestuft. Die Qualität der Evidenz zur Sicherheit des Impfstoffes wird als moderat eingeschätzt.

## 10. Implementierung der HZ/su-Impfung

### 10.1 Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung

Der Impfstoff ist für die Anwendung ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen. Das Impfschema besteht aus einer 2-maligen i. m. Impfung im Abstand von 2 Monaten. Immunogenitätsstudien untersuchten neben dem Impfabstand von 2 Monaten auch die Impfabstände von 6 und von 12 Monaten und bestimmten die Impfansprechraten jeweils 1 Monat nach Verabreichung der 2. Dosis.<sup>21</sup> Es zeigte sich, dass nur die Immunantwort bei Impfung nach dem 0-6-Monate-Schema dem 0-2-Schema nicht

Tabelle 3: GRADE-Evidenzprofil zur Qualität des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes (wichtige und kritische Endpunkte)

Author(s): Judith Koch, Anette Siedler  
Date: 2018-01-08  
Question: Should Adjuvanted recombinant VZV subunit Herpes zoster vaccine vs placebo be used for prevention of Herpes zoster and PHN in ≥ 50 year old persons?  
Settings: outpatients  
Bibliography: Immunization for Herpes zoster. Systematic Review 2018.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients			Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adjuvanted recombinant VZV subunit zoster vaccine	Placebo	Relative (95 % KI)	Absolute			
Herpes zoster, age: 50 – 59 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,2 years)													
1 <sup>1</sup>	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/12.245 (0,02 %)	95/12.163 (0,78 %)	RR 0,03 (0,01 to 0,1)	8 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 8 fewer)	++++ HIGH	CRITICAL	
								0,6 % <sup>3</sup>		6 fewer per 1.000 (from 5 fewer to 6 fewer)			
								0,9 % <sup>3</sup>		9 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 9 fewer)			
Herpes zoster, age: 60 – 69 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,2 years)													
1 <sup>1</sup>	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/7.674 (0,07 %)	83/7.582 (1,1 %)	RR 0,06 (0,02 to 0,15)	10 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 11 fewer)	++++ HIGH	CRITICAL	
								0,92 % <sup>3</sup>		9 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 9 fewer)			
								1,2 % <sup>3</sup>		11 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 12 fewer)			
Herpes zoster, age: 70 – 79 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,7 years)													
1 <sup>1</sup>	randomised trials <sup>4</sup>	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/26.637 (0,09 %)	235/26.332 (0,89 %)	RR 0,1 (0,07 to 0,15)	8 fewer per 1.000 (from 8 fewer to 8 fewer)	++++ HIGH	CRITICAL	
								1,1 % <sup>3</sup>		10 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 10 fewer)			
								1,3 % <sup>3</sup>		12 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 12 fewer)			
Herpes zoster, age: ≥ 80 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,7 years)													
1 <sup>1</sup>	randomised trials <sup>4</sup>	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/7.001 (0,11 %)	75/6.739 (1,1 %)	RR 0,1 (0,05 to 0,21)	10 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 11 fewer)	++++ HIGH	CRITICAL	
								1,27 % <sup>3</sup>		11 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 12 fewer)			
								1,4 % <sup>3</sup>		13 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 13 fewer)			

Fortsetzung Tabelle 3

Quality assessment												
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients			Effect	Quality	Importance
							Adjuvanted recombinant VZV subunit zoster vaccine	Placebo	Relative (95% KI)			
PHN, age: 50–59 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,7 years)												
1 <sup>5</sup>	randomised trials	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>6</sup>	none	0/14.915 (0%)	9/15.008 (0,06%)	RR 0,05 (0 to 0,91)	1 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 1 fewer)	+++○ MODERATE	CRITICAL
								0,05 % <sup>7</sup>		0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								0,076 % <sup>7</sup>		1 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 1 fewer)		
PHN, age: 60–69 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,7 years)												
1 <sup>5</sup>	randomised trials <sup>4</sup>	no serious risk of bias <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>8</sup>	none	0/9.321 (0%)	3/9.344 (0,03%) <sup>7</sup>	RR 0,14 (0,01 to 2,77)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 1 more)	++○○ LOW	CRITICAL
								0,03 %		0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 more)		
								0,14 %		1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 2 more)		
PHN, age: 70–79 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,7 years)												
1 <sup>5</sup>	randomised trials <sup>4</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/26.671 (0,01%)	31/26.790 (0,12%)	RR 0,13 (0,05 to 0,37)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	++++ HIGH	CRITICAL
								0,04 % <sup>7</sup>		0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
								0,22 % <sup>7</sup>		2 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 2 fewer)		
PHN, age: ≥ 80 years (ZOE 50 + ZOE 70) (ITT-analysis) (follow-up mean 3,7 years)												
1 <sup>5</sup>	randomised trials <sup>4</sup>	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>8</sup>	none	4/7.008 (0,06%)	7/6.894 (0,1%)	RR 0,56 (0,16 to 1,92)	0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 more)	++○○ LOW	CRITICAL
								0,1 % <sup>7</sup>		0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 more)		
								0,26 % <sup>7</sup>		1 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 2 more)		
Safety – AE at injection site – (follow-up 1–7 days)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4.071/5.037 (80,8%)	575/4.920 (11,7%)	RR 6,92 (6,4 to 7,48)	692 more per 1.000 (from 631 more to 757 more)	++++ HIGH	NOT IMPORTANT

Fortsetzung Tabelle 3

			Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adjuvanted recombinant VZV subunit vaccine	Placebo	Relative (95% KI)	Absolute			
Safety – Erythema – (follow-up 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1.906/4.889 (39%)	64/4.920 (1,3%)	RR 29,06 (22,73 to 37,17)	365 more per 1.000 (from 283 more to 471 more)	++++ HIGH	NOT IMPORTANT	
								1 %		281 more per 1.000 (from 217 more to 362 more)			
Safety – Pain – (follow-up 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3.936/5.037 (78,1%)	536/4.920 (10,9%)	RR 7,17 (6,61 to 7,78)	672 more per 1.000 (from 611 more to 739 more)	++++ HIGH	CRITICAL	
								8,5%		524 more per 1.000 (from 477 more to 576 more)			
Safety – Swelling – (follow-up mean 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1.290/5.037 (25,6%)	48/4.920 (1%)	RR 26,14 (19,68 to 34,71)	245 more per 1.000 (from 182 more to 329 more)	++++ HIGH	CRITICAL	
								0,4%		101 more per 1.000 (from 75 more to 135 more)			
Safety – Vaccine related systemic AE – (follow-up mean 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3.256/5.029 (64,7%)	1.427/4.921 (29%)	RR 2,24 (2,13 to 2,35)	360 more per 1.000 (from 328 more to 391 more)	++++ HIGH	IMPORTANT	
								25,2%		312 more per 1.000 (from 285 more to 340 more)			
Safety – Fever – (follow-up mean 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1.026/5.029 (20,4%)	146/4.921 (3%)	RR 6,9 (5,83 to 8,17)	175 more per 1.000 (from 143 more to 213 more)	++++ HIGH	CRITICAL	
								2,6%		153 more per 1.000 (from 126 more to 186 more)			
Safety – Myalgia – (follow-up mean 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2.244/5.029 (44,6%)	573/4.921 (11,6%)	RR 3,85 (3,54 to 4,18)	332 more per 1.000 (from 296 more to 370 more)	++++ HIGH	CRITICAL	
								8,1%		231 more per 1.000 (from 206 more to 258 more)			
Safety – Headache – (follow-up mean 1 – 7 days)													
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1.896/5.029 (37,7%)	759/4.921 (15,4%)	RR 2,45 (2,27 to 2,64)	224 more per 1.000 (from 196 more to 253 more)	++++ HIGH	CRITICAL	
								10,9%		158 more per 1.000 (from 138 more to 179 more)			



Fortsetzung Tabelle 3

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adjuvanted recombinant VZV subunit zoster vaccine	Placebo	Relative (95% KI)	Absolute
Safety – Vaccine related serious AE – (follow-up 1 – 4 years years)										
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	13/11.475 (0,1%)	11/11.366 (0,1%)	RR 1,18 (0,53 to 2,64)	0 more per 1.000 (from 0 fewer to 2 more)
								0,1%		0 more per 1.000 (from 0 fewer to 2 more)
Safety - Potential immune mediated disease - (follow-up 3,5 – 4,0 years)										
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	170/14.648 (1,2%)	194/14.663 (1,3%)	RR 0,88 (0,71 to 1,08)	2 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 1 more)
								1,3%		2 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 1 more)

<sup>1</sup> Participants were instructed on signs and symptoms of HZ and to contact their study site immediately if any developed. Starting 1 month after the 2<sup>nd</sup> dose participants were followed for at least 30 months through monthly contacts and annual visits.

<sup>2</sup> Allocation concealment unclear but due to age and sex distribution seems unlikely.

<sup>3</sup> Average annual HZ-incidence for Germany (Minimum and Maximum) from publications of Ultsch and Hillebrand)

<sup>4</sup> Pooled analysis of the data of ZOE-50- and the ZOE-70 studies for the agegroup 70–79 years and ≥ 80 years are considered for VE

<sup>5</sup> PHN was defined of a worst pain score of 3 and higher on a scale of 0 to 10 for pain that persisted or developed more than 90 days after the onset of HZ.

<sup>6</sup> Number of events in control- and placebo group too small

<sup>7</sup> Average annual PHN-incidence for Germany (Minimum and Maximum) from publication of Ultsch et al.

<sup>8</sup> Number of events in control- and placebo group too small and 95% confidence intervals extremely wide.

<sup>9</sup> Imprecision for this crucial endpoint is unacceptable

unterlegen war. Auf Basis dieser Ergebnisse kann die Gabe der 2. Impfstoffdosis um bis zu 6 Monate verzögert werden, ohne dass Einbußen bei der erzielten Immunantwort zu befürchten sind. Wird die Gabe der 2. Impfstoffdosis über 6 Monate hinaus verzögert, scheint die Immunantwort etwas reduziert zu sein, allerdings waren nach Studiendaten die anti-gE-Ak-Konzentrationen mehr als 11-mal höher als die Prävakzinierungswerte.

Zur Notwendigkeit von Wiederholungs- und Auffrischungsimpfungen liegen noch keine Studiendaten vor. Hierfür müssen Ergebnisse aus Langzeitbeobachtungen zur Dauer des Impfschutzes, idealerweise mit klinischen Endpunkten, abgewartet werden.

### 10.2 Koadministration mit anderen Impfstoffen

Die Immunogenität und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes bei gleichzeitiger Anwendung eines quadrivalenten saisonalen Influenza-Impfstoffes (QIV) wurde in einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie an Erwachsenen im Alter  $\geq 50$  Jahren untersucht. Die ProbandInnen ( $n = 828$ ) wurden im Verhältnis 1:1 zwei Gruppen zugewiesen. Sie erhielten die 1. HZ/su-Impfstoffdosis zusammen mit der QIV-Dosis, gefolgt von einer 2. HZ/su-Impfstoffdosis 2 Monate später (Interventionsgruppe), oder QIV zuerst und die beiden HZ/su-Impfstoffdosen 2 und 4 Monate später (Kontrollgruppe). Gemessen an den anti-gE-Konzentrationen (*Cut-off*: 97 mIU/mL) hatten ähnlich viele ProbandInnen aus der Interventionsgruppe (95,8 % [95 % KI 93,3–97,6]) wie aus der Kontrollgruppe (97,9 % [95 % KI 96,0–99,1]) auf den HZ/su-Totimpfstoff reagiert. Gleichzeitig konnte die Nichtunterlegenheit der Antikörperkonzentrationen gegenüber dem HZ/su- und dem QIV-Impfstoff im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Sicherheitsbedenken bei gleichzeitiger Anwendung wurden nicht beobachtet.<sup>22</sup> Die gleichzeitige Gabe des HZ/su-Totimpfstoffes und eines nicht-adjuvantierten, inaktivierten, saisonalen Influenzaimpfstoffes an verschiedenen Gliedmaßen ist laut Fachinformation möglich.

Die gleichzeitige Anwendung des HZ/su-Totimpfstoffes mit 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) wurde an 865 erwachsenen ProbandInnen ab 50 Jahren (mittleres Alter 63,2 Jahre) in einer offenen randomisierten Studie untersucht.<sup>23</sup> Die ProbandInnen waren ebenfalls im Verhältnis 1:1 der Koadministrations- oder Kontrollgruppe zugewiesen, und das Impfschema entsprach in beiden Gruppen dem der Studie zur gleichzeitigen Anwendung von QIV. In beiden Gruppen reagierten 98 % der ProbandInnen auf den HZ/su-Totimpfstoff und wurden ähnliche Antikörperkonzentrationen gemessen. Auch in dieser Studie traten keine Sicherheitsbedenken auf. Die Studienergebnisse wurden in der aktuell gültigen Fachinformation (Stand: März 2018) noch nicht berücksichtigt und eine Koadministration ist noch nicht von der Zulassung gedeckt.

### 10.3 HZ/su-Impfung nach vorausgegangener HZ-Erkrankung

Die Immunogenität und Sicherheit einer HZ/su-Impfung bei  $\geq 50$ -jährigen Patienten nach einer vorausgegangenen HZ-Erkrankung wurde in einer nicht-randomisierten, offenen Multicenterstudie in Kanada und Russland zwischen Juni 2013 und November 2014 untersucht.<sup>24</sup> Von den TeilnehmerInnen der Studie ( $n = 96$ ) waren 68 % ( $n = 65$ ) innerhalb der vergangenen 4 Jahre an einem HZ erkrankt, keiner von ihnen wies jedoch aktive HZ-Krankheitszeichen auf. Bei 19 % ( $n = 18$ ) lag die HZ-Episode 5–9 Jahre zurück und bei 14 % ( $n = 13$ ) war der HZ vor  $\geq 10$  Jahren aufgetreten. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Spanne: 50–89 Jahre). Die ProbandInnen erhielten 2 Dosen HZ/su-Totimpfstoff im Abstand von 2 Monaten und wurden über 12 Monate nachbeobachtet. Die Immunogenität der Impfung wurde anhand des Titeranstieges der Anti-Glykoprotein E-(gE-)Antikörper 1 Monat nach der 2. Impfung gemessen. Das primäre Studienziel bestand in einem 4-fachen Titeranstieg im Vergleich zum Basiswert vor Impfung und wurde bei 90,2 % (95 % KI 81,7–95,7) der ProbandInnen erreicht. Lokale und systemische Nebenwirkungen wurden für 7 Tage und unerwünschte Ereignisse für 30 Tage nach jeder Impfung dokumentiert. Bis zum Ende der Studie wurden schwere Nebenwirkungen aufgezeichnet. Mit 9 Berichten eines Verdachts auf HZ bei 6 StudienteilnehmerInnen innerhalb einer Nachbeobachtungsdauer von einem Jahr traten zwar mehr Rezidive auf als in Beobachtungsstudien bei ungeimpften Personen mit HZ in der Anamnese berichtet wurde. Keine der Diagnosen in dieser nicht-geblindeten Studie war jedoch durch Laborbefund gesichert und 3 Fälle waren nicht einmal ärztlich untersucht worden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der HZ/su-Totimpfstoff bei  $\geq 50$ -jährigen nach vorausgegangener HZ-Erkrankung ausreichend immunogen ist und keine Sicherheitsbedenken bestehen; die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit bei der Anwendung des Impfstoffes nach HZ-Erkrankung ist jedoch begrenzt.

### 10.4 HZ/su-Impfung nach vorausgegangener HZ-Lebendimpfung

In einer offenen Multicenter-Phase-III-Studie wurde untersucht, ob die Immunantwort auf die HZ/su-Impfung bei  $\geq 65$ -jährigen ProbandInnen, die vor  $\geq 5$  Jahren mit dem HZ-Lebendimpfstoff geimpft worden waren, mit der von zuvor naiven ProbandInnen vergleichbar ist.<sup>25</sup> Die Studie wurde in den USA zwischen März und August 2016 durchgeführt und es wurden 430 StudienteilnehmerInnen im Verhältnis 1:1 den beiden Gruppen zugeordnet. Parallel wurde die Verträglichkeit einer HZ/su-Impfung nach vorausgegangener HZ-Lebendimpfung untersucht; das Sicherheits-Monitoring wurde bis August 2017 durchgeführt. Ziel der Studie war es, die humorale Immunantwort der beiden Impfregime 1 Monat nach der 2. Impfstoffdosis anhand der geometrischen Mittelwerte der Serumkonzentrationen (GMC) der Anti-gE-Antikörper (mIU/mL) zu vergleichen und eine Nicht-Unterlegenheit der vorgeimpften gegenüber der naiven Gruppe zu zeigen. Die humorale Immunantwort gegenüber dem HZ/su-Totimpfstoff war bei den mit dem

Lebendimpfstoff Vorgeimpften nicht schlechter als bei den nicht Vorgeimpften. Auch die zelluläre Immunogenität, Reaktogenität und Sicherheit unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.<sup>25</sup> Auf Basis dieser Ergebnisse spricht nichts gegen die Anwendung des HZ/su-Totimpfstoffes bei zuvor mit dem Lebendimpfstoff Geimpften, wenn zwischen den Verabreichungen ein Zeitraum von  $\geq 5$  Jahren liegt.

#### 10.5 HZ/su-Impfung bei PatientInnen mit Blutungsneigung

Der HZ/su-Totimpfstoff ist für die i.m.-Injektion zugelassen. In einer offenen randomisierten Phase-III-Studie (Ratio: 1:1) wurden die Sicherheit und Immunogenität einer subkutanen (s.c.) Injektion mit der i.m.-Injektion bei 2-maliger Impfung im Abstand von 0 und 2 Monaten verglichen.<sup>26</sup> Eingeschlossen waren 60 ProbandInnen im Alter  $\geq 50$  Jahren aus Japan. Die Altersverteilung war in beiden Gruppen identisch, das mittlere Alter betrug 61,9 Jahre, 50% der ProbandInnen waren weiblich. Erwartete und unerwartete Reaktionen nach der Impfstoffgabe wurden über 7 und 30 Tage nach der Impfung dokumentiert und ihre Schwere nach Grad 1–3 bewertet. Während die Immunantwort nach Impfung in beiden Gruppen gleich hoch war, war die Reaktogenität des Impfstoffes in der s.c.-geimpften Gruppe deutlich ausgeprägter als in der i.m.-Gruppe. Nach Fachinformation ist der HZ/su-Totimpfstoff nur zur i.m.-Applikation zugelassen.

#### 10.6 HZ/su-Impfung bei PatientInnen mit Immunsuppression und anderen Grundkrankheiten

##### 10.6.1 PatientInnen nach autologer Stammzelltransplantation

Im ersten Jahr nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) ist das Risiko an einem HZ zu erkranken deutlich erhöht,<sup>27</sup> und die HZ-Erkrankung wird nicht selten durch die viszerale Dissemination kompliziert.<sup>28</sup> Die Sicherheit und Immunogenität der HZ/su-Totimpfung wurde in einer Beobachter-geblindeten Placebo-kontrollierten Phase-I/IIa-Studie zwischen 2009 und 2012 in den USA bei Personen, die 50–70 Tage davor eine autologe Stammzelltransplantation bekommen hatten, untersucht.<sup>29</sup> Die 121 StudienteilnehmerInnen wurden nach der Ratio 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder 3 Dosen gE/ASo1<sub>B</sub> (späterer Impfstoff) oder 3 Dosen gE/ASo1<sub>E</sub> oder 1 Dosis physiologischer Kochsalzlösung und 2 Dosen gE/ASo1<sub>B</sub> oder 3 Dosen physiologischer Kochsalzlösung zu den Zeitpunkten 0, 1 und 3 Monate. Unabhängig von der Impfstoffformulierung war die gE-spezifische CD4<sup>+</sup>-Zellzahl sowie die anti-gE-Serumantikörpertiter 1 Monat nach der letzten Impfstoffdosis im Vergleich zur Placebogruppe höher und die Titerhöhe blieb über ein Jahr konstant hoch. Beide Impfstoffformulierungen wurden gut vertragen und erzeugten eine befriedigende Immunantwort, die über einen Zeitraum von 1 Jahr anhielt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes bei PatientInnen nach autologer HSCT wurde außerdem in einer randomisierten Beobachter geblindeten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie stratifiziert in zwei Alters-

gruppen (18–49 Jahre und  $\geq 50$  Jahre) über 21 Monate untersucht.<sup>30</sup> Von den 50–70 Tage nach HSCT Geimpften ( $n = 1.846$ ) wurden 1.721 (93,2%) in die Analyse eingeschlossen. Die Wirksamkeit gegenüber HZ betrug 68% und gegenüber PHN 89%. Sie unterschied sich nicht nach dem Alter. Es traten keine Sicherheitsbedenken auf.

In einer weiteren randomisierten doppel-blinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes bei Patienten mit HSCT erhielten 1.230 PatientInnen im Alter von 18 Jahren und älter im Verhältnis 5:1:5 entweder den HZ/su-Totimpfstoff, einen HZ/su-Totimpfstoff mit höherem Antigengehalt oder Placebo.<sup>31</sup> Es wurde ein 4-Dosen-Impfschema angewandt mit der ersten Impfung 5–60 Tage vor HSCT und den weiteren Impfstoffdosen jeweils 30, 60 und 90 Tage nach HSCT. Die ProbandInnen wurden über 2,4 Jahre nachverfolgt. Die Wirksamkeit gegenüber HZ betrug 63,8% (95% KI 48,4–74,6) und gegenüber PHN 83,7% (95% KI 44,6–95,2). Impfbedingte schwere unerwünschte Wirkungen wurden mit je 1% in der Impfstoff- und der Placebogruppe gleich häufig registriert. Die Impfung wurde gut toleriert.

HZ und PHN können durch HZ/su-Totimpfstoff bei PatientInnen nach autologer HSCT unabhängig vom Alter wirksam verhindert werden.

##### 10.6.2 HIV-Infizierte

HIV-Infizierte haben ein deutlich erhöhtes Risiko an HZ zu erkranken.<sup>32,33</sup> Das HZ-Risiko wird durch eine antiretrovirale Therapie (ART) deutlich reduziert; im Vergleich zu Immungesunden ist es jedoch weiterhin 3- bis 5-mal höher.<sup>34</sup> Die Sicherheit und Immunogenität der HZ/su-Totimpfung wurde in einer Beobachter-geblindeten Placebo-kontrollierten Phase-I/IIa-Studie in Deutschland, den USA und dem Vereinigten Königreich zwischen September 2010 und Mai 2013 untersucht.<sup>35</sup> Es wurden die folgenden 3 Gruppen HIV-Infizierter untersucht, die sich hinsichtlich des Immunstatus (CD4<sup>+</sup>-Zellzahl) und der ART unterschieden: (i) ART und CD4<sup>+</sup>-Zellzahl  $\geq 200$  Zellen/mm<sup>3</sup> ( $n = 95$ ); (ii) ART und CD4<sup>+</sup>-Zellzahl  $< 200$  Zellen/mm<sup>3</sup> ( $n = 14$ ), (iii) keine ART und CD4<sup>+</sup>-Zellzahl  $\geq 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> ( $n = 15$ ). Jede Gruppe erhielt randomisiert mit einer Ratio 3:2 HZ/su-Totimpfstoff oder Kochsalzlösung in den Monaten 0, 2 und 6. Von den 123 eingeschlossenen ProbandInnen (Durchschnittsalter 46 Jahre) beendeten 112 (91,1%) die Studie. Lokale und systemische Reaktionen traten in der Impfstoffgruppe häufiger auf als in der Placebogruppe, waren aber im Allgemeinen von kurzer Dauer (Median: 1–3 Tage) und von leichter bis moderater Intensität. Über schwere (Grad 3) Lokal- oder Allgemeinreaktionen klagten bis zu 16,4% der ProbandInnen der Impfstoffgruppe und bis zu 8,3% der Placebogruppe. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Die Impfung hatte über einen Folgezeitraum von 18 Monaten keinen nachhaltigen negativen Effekt auf die HIV-Viruslast oder den Immunstatus (gemessen an der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl). Die gE-spezifische Zell-vermittelte Immunantwort und die anti-gE-Serumantikörpertiter waren

1 Monat nach der 3. Impfstoffdosis in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe und persistierten über einen Zeitraum von 12 Monaten oberhalb des Prävakzinierungstiters. Auf Basis der Studienergebnisse ist die HZ/su-Impfung bei HIV-Infizierten ausreichend immunogen und hat ein akzeptables Sicherheitsprofil. Da die gE-spezifische zellulär-vermittelte Immunantwort nach der 3. Impfstoffdosis kaum anstieg, kommt man zu dem Schluss, dass ein 2-Dosen-Impfschema für einen befriedigenden Impferfolg ausreichend ist.

#### 10.6.3 PatientInnen mit Tumoren

PatientInnen mit soliden Tumoren haben unter immunsuppressiver Therapie ein 4-fach erhöhtes Risiko an HZ zu erkranken. In einer randomisierten Beobachter-geblindeten Placebo-kontrollierten Phase-II/III-Studie wurden Immunogenität und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes bei  $\geq 18$ -jährigen PatientInnen ( $n = 347$ ) unter immunsuppressiver Therapie aufgrund einer Tumorerkrankung in Kanada, Tschechien, Korea, Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Spanien untersucht.<sup>36</sup> Die ProbandInnen der Impfstoff- und der Placebogruppe (1:1) wurden zwei weiteren Untergruppen jeweils im Verhältnis von 4:1 zugeteilt, die 2 Impfstoffdosen i. m. im Abstand von 1–2 Monaten erhielten, wovon die erste Dosis entweder 8–30 Tage vor Beginn des Chemotherapie-Zyklus (Gruppe-A-Prä-Chemo) oder zu Beginn des Chemotherapie-Zyklus (Gruppe-B-On-Chemo) verabreicht wurde. Einen Monat nach der 2. Impfstoffdosis induzierte der Impfstoff eine robuste Immunantwort, unabhängig davon, ob vor oder mit Beginn des Chemotherapie-Zyklus mit der Impfung begonnen wurde. Die Immunantwort persistierte bis 12 Monate nach der 2. Dosis. Der Impfstoff wurde gut vertragen und es ergaben sich keine Sicherheitsbedenken.

In einer weiteren 1:1 randomisierten Placebo-kontrollierten Beobachter-geblindeten Phase-III-Studie wurden die Sicherheit und Immunogenität des HZ/su-Totimpfstoffes bei  $\geq 18$ -Jährigen mit Tumoren des lymphatischen Systems (Multiples Myelom, Hodgkin-Lymphom, chronisch lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom) untersucht ( $n = 562$ ).<sup>37</sup> Die ProbandInnen erhielten 2 Impfstoffdosen im Abstand von 1–2 Monaten  $\geq 10$  Tage vor oder nach Chemotherapie. Insgesamt wurden 562 ProbandInnen eingeschlossen (HZ/su-Gruppe: 283; Placebogruppe: 279). Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass die Impfung eine robuste humorale (anti-gE-Ak) und zelluläre Immunität (gE-spezifische CD4<sup>+</sup>-T-Zellen) induziert. Bis 6 Monate nach Gabe der 2. Dosis gab es bei noch laufender Studie und aufrechterhaltener Verblindung keine Sicherheitsbedenken.

#### 10.6.4 PatientInnen nach Nierentransplantation

Transplantatempfänger haben aufgrund der lebenslangen immunsuppressiven Therapie ein 7-fach erhöhtes Risiko an HZ zu erkranken. In einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden Immunogenität und Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes

bei Nierentransplantierten in Belgien, Kanada, Tschechien, Finnland, Italien, Panama, Korea, Spanien und Taiwan jeweils in zwei Alterskohorten (18–49 Jahre und 50+ Jahre) untersucht.<sup>38</sup> Die ProbandInnen ( $n = 123$  in der Impfstoff- und  $n = 132$  in der Placebogruppe) erhielten 4–8 Monate nach Transplantation 2 Impfungen i. m. im Abstand von 1–2 Monaten. Nach vorläufigen Daten bis 1 Monat nach der 2. Impfung induzierte der HZ/su-Totimpfstoff eine robuste humorale und Zell-vermittelte Immunantwort. Die humorale Immunantwort lag in der jüngeren Alterskohorte höher als bei den ab 50-jährigen. Bis 1 Monat nach Gabe der 2. Dosis gab es auch keine Sicherheitsbedenken.

#### 10.6.5 Zusammenfassung HZ/su-Impfung bei PatientInnen mit Immunsuppression und Grunderkrankungen

Immunsupprimierte haben in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. ihrer Therapie ein deutlich erhöhtes Risiko für einen HZ und eine nachfolgende PHN. In Impfstoffstudien wurde die Wirksamkeit bzw. Immunogenität sowie die Sicherheit des HZ/su-Totimpfstoffes in folgenden Risikogruppen untersucht: PatientInnen nach HSCT, HIV-Infizierte, Nierentransplantatempfänger, PatientInnen mit Tumoren des lymphatischen Systems vor bzw. nach immunsuppressiver Chemotherapie, PatientInnen mit soliden Tumoren vor bzw. nach immunsuppressiver Chemotherapie. Bei PatientInnen nach HSCT zeigte der HZ/su-Impfstoff eine Wirksamkeit von 64–69 % gegenüber dem HZ und von 84–90 % gegenüber der PHN. In den anderen PatientInnengruppen induzierte die Impfung eine robuste humorale und zelluläre Immunantwort, die mehr als 12 Monate persistierte. Der Impfstoff ist reaktogen, wurde im Allgemeinen jedoch gut vertragen, und es gab keine Hinweise für schwere unerwünschte Wirkungen in diesen PatientInnengruppen. Laut Fachinformation ist der Impfstoff bei Immunsupprimierten nicht kontraindiziert. Es wird darauf hingewiesen, dass wie bei anderen Impfstoffen bei diesen PatientInnen möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt wird. Es wird daher eine „individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vor einer Impfung angeraten“.<sup>9</sup>

Vor dem Hintergrund der überprüften Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes in der besonders vulnerablen Gruppe von PatientInnen mit eingeschränktem Immunsystem kann für Personen mit chronischen Grundkrankheiten, die ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungs- und Komplikationsrisiko für HZ haben, davon ausgegangen werden, dass auch für sie der HZ/su-Totimpfstoff wirksam und sicher ist. Dafür sprechen auch die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse mit Daten der gepoolten ZOE-50-+70-Studie, die bei PatientInnen mit Grundkrankheiten wie Arthritis, chronische Nierenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus durchgeführt wurde. Die Analyse zeigte bei diesen Personen eine Wirksamkeit des Impfstoffes, die der Gesamtwirksamkeit gegen HZ entsprach. (Referenz: Fachinformation Shingrix<sup>9</sup>; Shingrix-Assessment-Report der EMA<sup>20</sup>).



## 11. Akzeptanz und Umsetzbarkeit der HZ/su-Impfung

Die Akzeptanz einer Impfung in der Zielpopulation ist eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung einer neuen Impfempfehlung. Für die individuelle Entscheidung zu einer HZ-Impfung ist es einerseits notwendig die HZ-Erkrankung zu kennen, die mögliche Schwere der Erkrankung einschätzen zu können und gleichzeitig zu wissen, dass es eine Impfung gibt, die vor der Erkrankung schützen kann. In Italien wurde dazu eine Befragung bei über 50-Jährigen ( $n = 1.001$ ) im Zeitraum von Oktober 2014 bis April 2015 durchgeführt.<sup>39</sup> 95 % der TeilnehmerInnen gaben an, die HZ-Erkrankung zu kennen. Darunter war ein Großteil (80 %), der eine Person kannte, die in der Vergangenheit einen HZ gehabt hatte, und 22 % waren selbst schon einmal an HZ erkrankt. 91 % wussten nicht, dass eine Impfung zum Schutz vor HZ existiert. Allerdings gaben 85 % an, eine HZ-Impfung generell zu befürworten. In dieser Studie konnte die entscheidende Rolle der behandelnden HausärztInnen im Entscheidungsprozess zu einer HZ-Impfung nachgewiesen werden; 83 % gaben an, sich impfen zu lassen, wenn die HausärztInnen diese Empfehlung aussprechen würden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen die AutorInnen eines systematischen Reviews zur Akzeptanz der HZ-Impfung.<sup>40</sup> Demnach ist die Empfehlung durch die HausärztInnen der entscheidende Faktor für eine hohe Impfakzeptanz. Als zusätzliche Faktoren für eine erfolgreiche Umsetzung wurden die Kostenerstattung und die Kenntnis zu HZ in der Zielgruppe identifiziert.

Zur Einschätzung der Umsetzung von Impfempfehlungen in der Zielgruppe der Personen ab 60 Jahre in Deutschland können Daten zu saisonalen Influenza-Impfquoten aus der KV-Impfsurveillance<sup>41</sup> und zur Inanspruchnahme der Pneumokokken-Impfung für SeniorInnen aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) herangezogen werden.<sup>42</sup> Die bundesweite Influenza-Impfquote ist demnach von rund 48 % bei den  $\geq 60$ -Jährigen in den Saisons 2008/09 und 2009/10 auf weniger als 35 % in der Saison 2016/17 zurückgegangen. Seit der Saison 2012/13 scheinen die Impfquoten auf einem Niveau zu stagnieren, bei dem gut ein Drittel aller Personen ab einem Alter von 60 Jahren gegen saisonale Influenza geimpft wird. Bemerkenswert ist dabei außerdem eine große Spannweite im Ländervergleich (2016/17: 19,9 % in Baden-Württemberg bis 55,2 % in Sachsen-Anhalt). Auf Basis der DEGS-Erhebung waren im Zeitraum von 2008–2011 in der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen 31,4 % gegen Pneumokokken geimpft, Frauen mit 33,2 % etwas häufiger als Männer mit 29,3 %. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist allerdings noch unklar, ob diese Inanspruchnahme-Daten auf die HZ-Impfung übertragbar sind.

## 12. Modellierung des Einflusses der Impfung auf die HZ- und PHN-Epidemiologie in Deutschland

### 12.1 Methodik

Ein statisches Kohorten-Markov-Modell wurde für die vorliegende Analyse genutzt<sup>43</sup> und speziell hinsichtlich der Daten zur Impfstoffeffektivität und der impfinduzierten Schutzdauer aktualisiert.<sup>44</sup> Das Modell verfolgt eine simulierte Kohorte von 1 Mio. 50-Jähriger bis zu deren Lebensende, umfasst fünf Zustände (Gesund, Tod, HZ, PHN und Gesund nach Krankheit) und rechnet aufgrund der HZ-Krankheitsdauer und der PHN-Definition mit einer Zykluslänge von drei Monaten. Das Impfalter wurde zwischen 50, 55, 60, 65 und 70 Jahren variiert. Neben der Zahl der durch die Impfung verhinderbarer HZ-(PHN-)Fälle und der Zahl der zu Impfenden um einen HZ-(PHN-)Fall zu verhindern (*number needed to vaccinate*, NNV), wurden auch gesundheitsökonomische Analysen vorgenommen. So wurden inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relationen (engl.: ICER): € pro vermiedenem HZ-Fall (€/HZ) und € pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) (€/QALY) berechnet. Sämtliche Analysen wurden aus gesellschaftlicher Perspektive, das heißt inklusive Kosten für den Arbeitsausfall, berechnet. Neben einer Basisfallanalyse (Impfen im Alter von 60 Jahren, angenommenen Immunisierungskosten von 182 € pro Impfling, einer Impfquote von 35,5 % und der 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.

### 12.2 Inputdaten

Die Daten zur Epidemiologie und zu direkten sowie indirekten Behandlungskosten von HZ und PHN stammen aus Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) sowie von Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) aus Deutschland.<sup>5,45</sup> Damm et al. (noch nicht publiziert). Die Kosten für eine vollständige Impfung (2 Impfstoffdosen plus Administration) werden mit 182 € angenommen ([www.rki.de/zoster-impfung](http://www.rki.de/zoster-impfung)). Der theoretische Preis pro Dosis (zum Zeitpunkt der Modellierung lagen noch keine Angaben des Herstellers vor) beträgt dabei 84 €, die Administrationskosten je 7 €. Die Daten zur Impfstoffeffektivität und zur impfinduzierten Schutzdauer wurden oben bereits beschrieben. Lebensqualitätsdaten zur Berechnung von qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) stammen von an HZ bzw. PHN Erkrankten aus Kanada.<sup>46</sup>

### 12.3 Ergebnisse

Ohne HZ-Impfung erkranken in der Modellkohorte von 1 Mio. 50-Jähriger im Verlauf des weiteren Lebens über 260.000 Personen an HZ (vgl.  $263.228/1.000.000 = 26,3\%$ ) und 15.000 an PHN (vgl.  $15.325/1.000.000 = 1,5\%$ ). Im Basisfall könnten mit dem HZ/su-Totimpfstoff 21.924 HZ-Fälle (NNV = 15) bzw. 8,33 % der ohne Impfung auftreten-



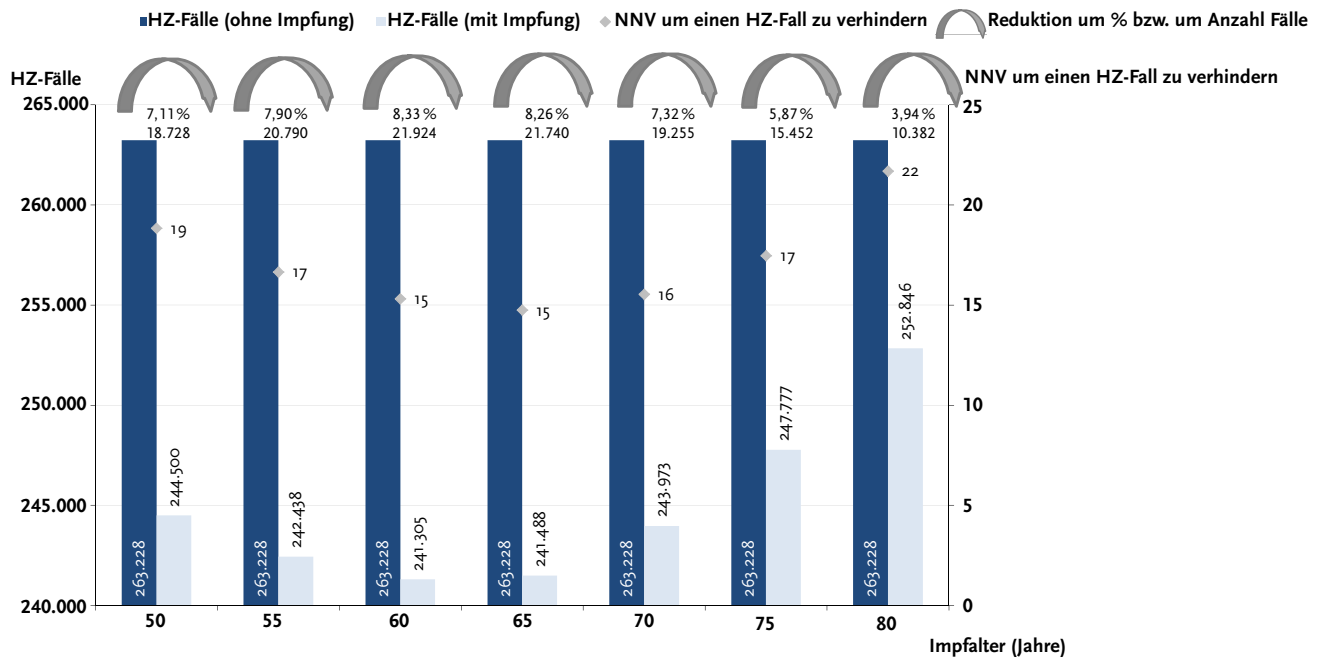


Abb. 10: Zahl der HZ-Fälle ohne und mit Impfung mit HZ/su-Totimpfstoff sowie NNV nach Alter bei Impfung|Impfquote 35,5%|Kohortengröße 1.000.000|undiskontiert

den Fälle verhindert werden (s. Abb. 10). Bei einer höheren Impfquote von 60% (80%) könnten 24.843 (37.264) HZ-Fälle verhindert werden. Die mögliche Reduktion von HZ-Fällen variiert nach Impfalter und ist am höchsten beim Impfen mit 60 Jahren (8,3%) und am niedrigsten bei einem Impfalter von 80 Jahren (3,9%) (s. Abb. 10). Die niedrigste NNV wird mit Impfen im Alter von 60 und 65 Jahren erreicht und beträgt jeweils 15. Die meisten PHN-Fälle könnten nach dem Modell beim Impfen im Alter von 70 Jahren verhindert werden (9,9%), gefolgt von 9,8% beim Impfen mit 65 Jahren und 9% beim Impfen mit 60 Jahren (s. Abb. 11). Das NNV in Bezug auf Verhinderung eines PHN-Falls variiert ebenfalls nach Impfalter und reicht von 421 beim Impfen mit 50 Jahren bis 197 beim Impfen mit 70 Jahren (s. Abb. 11).

Das Impfen mit dem HZ/su-Totimpfstoff führt im Basisfall zu ICERs von 1.774 €/HZ sowie zu 23.934 €/QALY. Ein Impfalter von 65 Jahren erscheint am kosteneffektivsten, der Unterschied zum Impfen mit 60 Jahren ist jedoch gering (s. Abb. 12, S. 349).

In weiteren Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass insbesondere die impfinduzierte Schutzdauer, der Preis des Impfstoffes und die HZ-Rezidivneigung den größten Einfluss auf die Basisfallergebnisse hatten. Nimmt man einen theoretischen lebenslangen Impfschutz an, sinkt der ICER beim Impfen mit 60 Jahren auf 8.523 €/QALY. Im Gegenzug würde eine angenommene Schutzdauer von nur 5 Jahren zu einem ICER von 86.678 €/QALY führen. Sinken die Immunisierungskosten von 182 auf 100 €, läge der ICER

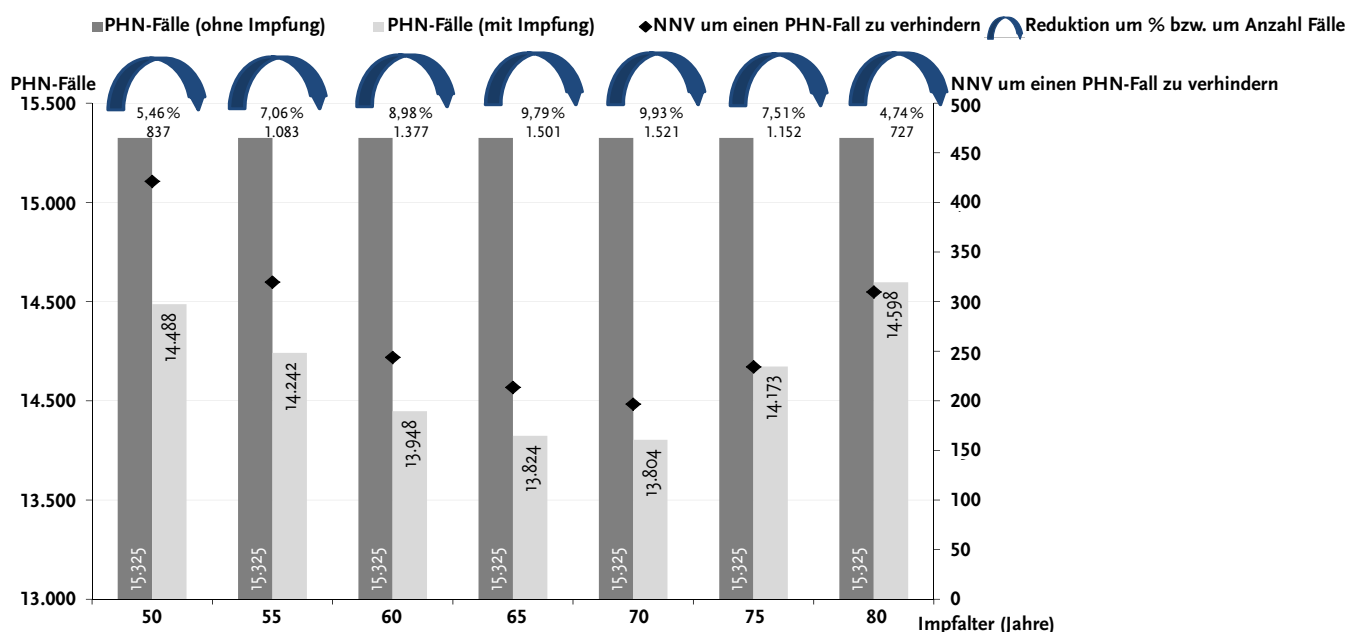


Abb. 11: Zahl der PHN-Fälle ohne und mit Impfung mit HZ/su-Totimpfstoff sowie NNV nach Alter bei Impfung|Impfquote 35,5%|Kohortengröße 1.000.000|undiskontiert

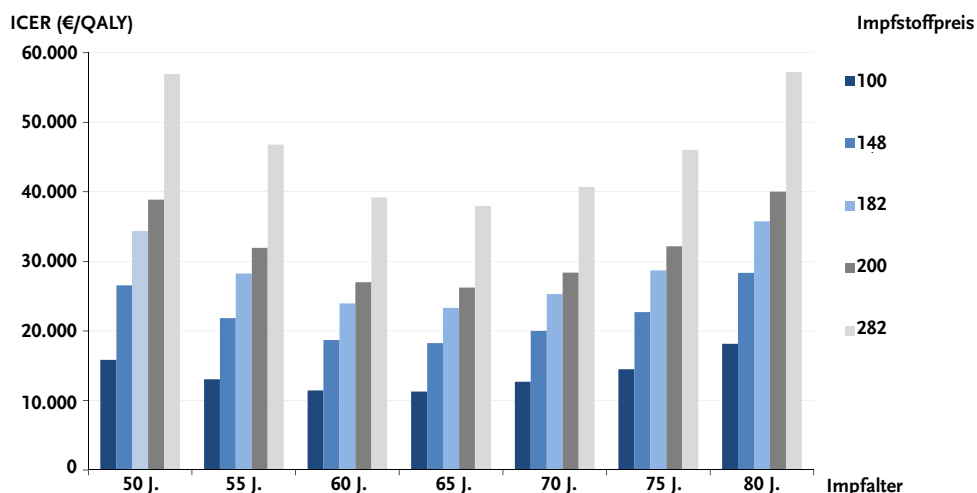


Abb. 12: Kosten pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) nach Impfstoffpreis und Impfalter

bei 11.437 €/QALY. Bei entsprechenden Kosten von 282 € resultiert ein ICER von 39.173 €/QALY (s. Abb. 12).

#### 12.4 Schlussfolgerung aus der Modellierung

Die Modellierung der epidemiologischen Effekte der Impfung zeigt, dass in einer Kohorte 50-Jähriger, die bis zu ihrem Lebensende verfolgt werden, bei Impfung mit 60 Jahren der größte Effekt auf die Verhinderung aller HZ-Fälle und mit 70 Jahren der größte Effekt auf die Verhinderung der PHN-Fälle erzielt werden kann. Nach gesundheitsökonomischer Modellierung ist das Impfen mit 65 Jahren in dieser Kohorte am kostengünstigsten, allerdings mit nur einem marginalen Kostenvorteil vor dem Impfen mit 60 Jahren. Die niedrigste NNV wird beim Impfen mit 60 als auch mit 65 Jahren ermittelt. Vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse zur VE bezogen auf die PHN in einigen Altersgruppen auf nur wenigen beobachteten Fällen beruhen (s. Tab. 2, S. 534 und Abb. 3, S. 535) und eine Verhinderung des HZ die entscheidende Voraussetzung dafür ist, eine PHN zu vermeiden, sprechen die Modellierungsergebnisse aus epidemiologischer Sicht für ein Impfalter von 60 Jahren, bei dem laut Modell die größte Zahl der HZ-Fälle verhindert werden kann.

### 13. Evaluation der Impfpflicht

#### 13.1 Monitoring der Epidemiologie

Zum Monitoring der Epidemiologie des HZ und der PHN in Deutschland stehen am RKI Diagnosedaten der gesetzlich Krankenversicherten aus den Abrechnungsdaten der KVen zur Auswertung zur Verfügung.<sup>5</sup> Aus derselben Datenquelle stammen die Angaben zur Epidemiologie des HZ und der PHN vor Impfeinführung, so dass ein potenzieller Effekt der Impfung auf Bevölkerungsebene mit diesen Datenquellen sehr gut analysiert werden kann. Darüber hinaus besteht eine Meldepflicht für HZ-Erkrankungen nach jeweiliger Landesverordnung in den Bundesländern Brandenburg und Sachsen, so dass hiermit ebenfalls bevöl-

kerungsbezogene Daten zur Abschätzung von altersspezifischen Inzidenzen des HZ vor und nach der Impfeinführung vorliegen und verglichen werden können.

#### 13.2 Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In Deutschland sind am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Surveillance-Systeme zur Spontanerfassung von Verdachtsfällen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) etabliert. Mögliche Nebenwirkungen von Impfstoffen müssen zum einen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) durch den Zulassungsinhaber und/oder das pharmazeutische Unternehmen gemeldet werden. Zum anderen sind Ärzte nach dem IfSG zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen verpflichtet.<sup>47,48</sup> Diese Daten können z. B. genutzt werden, um *observed versus expected*-Analysen durchzuführen und zu prüfen, ob bestimmte Ereignisse bei kürzlich Geimpften häufiger auftraten als im Vergleich zur Hintergrund-Inzidenz für die Altersgruppe zu erwarten war, oder es werden quantitative Methoden wie die Disproportionalitätsanalyse (*Proportional Reporting Ratio* [PRR]) eingesetzt.

Treten Erkrankungen in zeitlichem Zusammenhang mit Impfungen auf, ist es wichtig zwischen kausalem Zusammenhang und koinzidenten Ereignissen zu unterscheiden. RKI und PEI ermitteln daher in einem gemeinsamen Projekt Schätzer für die Hintergrundinzidenzen von ausgewählten immunvermittelten Erkrankungen, orthostatischer Hypotonie sowie von Myokardinfarkt, Apoplex und plötzlichen Todesfällen bei Personen ab 50 Jahren in Deutschland. Auf Basis dieser Schätzer wird die in einem bestimmten Zeitintervall unabhängig von einer Impfung mit dem HZ/su-Totimpfstoff erwartete Anzahl von Neuerkrankungen berechnet. Sie dient dem Vergleich mit der beobachteten Zahl der genannten Erkrankungen nach Einführung des HZ/su-Totimpfstoffes und der Generierung von Signalen, falls der Vergleich auf eine erhöhte Zahl von seltenen unerwünschten Nebenwirkungen schließen ließe.

### 13.3 Impfquoten-Monitoring

Mit der KV-Impfsurveillance am RKI können die Abrechnungsdaten von den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) sowohl zu Impfungen als auch zu den relevanten Diagnosen (HZ, PHN) genutzt und analysiert werden.<sup>49</sup> Damit ist es möglich, bundesweit die Inanspruchnahme der Impfung bei der gesetzlich versicherten Bevölkerung, die etwa 85 % der Gesamtbevölkerung darstellt, zu bestimmen. Die Daten sind mit einem 6-monatigen Verzug verfügbar. Außerdem können Inzidenzen der Zielkrankheit nach Alters- und Risikogruppen berechnet und auf individueller Versichertenebene Impfungen und Diagnosen im zeitlichen Verlauf dargestellt werden. Mit diesen Daten ist es somit möglich, neben dem Grad der Umsetzung der HZ-Impfempfehlungen auch ihre Auswirkungen auf die Epidemiologie des HZ und die Impfstoff-Wirksamkeit in Deutschland zu evaluieren.

### 13.4 Zusammenfassung Evaluation der Impfempfehlung

Für die kontinuierliche Evaluation der HZ-Impfempfehlung sind verschiedene Surveillance- und Monitoring-Systeme implementiert, mit denen Daten zur HZ- und PHN-Epidemiologie, zum Auftreten von unerwünschten Impfnebenwirkungen und zu den HZ-Impfquoten fortlaufend erfasst werden. Die Datenerhebungen über diese Systeme haben bereits vor Einführung der Impfung begonnen. Durch den Vergleich der Daten zwischen der Zeit vor und nach Einführung der Impfung ist eine sichere Evaluation der Umsetzung der Impfempfehlung und der Auswirkungen der Impfung möglich. Mit den erhobenen Daten können außerdem die Effektivität des Impfstoffes je nach Alter bei Impfung sowie im Zeitverlauf nach der Impfung abgeschätzt werden. Darüber hinaus werden kontinuierlich internationale Studiendaten zur Impfeffektivität, zur Impfschutzdauer und zur Impfstoffsicherheit recherchiert und mit den Daten aus Deutschland verglichen. Hiermit wird es möglich sein, zur Klärung der noch offenen Fragen, wie insbesondere der zur Dauer des Impfschutzes anhand klinischer Endpunkte, beizutragen.

## 14. Literatur

- Siedler A, Koch J, Ultsch B, et al.: Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany. Bundesgesundheitsbl 2017;60(60):1162–79
- German Standing Committee on Vaccination (STIKO): Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen. 10 November 2011. [www.stiko.de/](http://www.stiko.de/). Accessed on 28 March 2012
- 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
- Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, et al.: Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. J Infect 2015;70(2):178–86
- Ultsch B, Siedler A, Rieck T, et al.: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. BMC Infect Dis 2011;11:173
- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al.: Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. BMJ 2014;348
- European Medicines Agency (EMA): Summary of product characteristics of Shingrix (herpes zoster vaccine, recombinant, adjuvanted) 2018
- Didierlaurent AM, Laupèze B, Di Pasquale A, et al.: Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. Expert Review of Vaccines 2017;16(1):55–63
- Fachinformation.: Shingrix(R): Glaxo Smith Kline (GSK); 2018 [updated März 2018; cited 2018 16.5.2018]
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al.: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924–6
- Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al.: GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011;64(4):380–2
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al.: Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. The New England journal of medicine 2016;375(11):1019–32
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. The New England journal of medicine 2015;372(22):2087–96
- Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, et al.: Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. Vaccine 2014;32(15):1745–53
- Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, et al.: Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. Vaccine 2016;34(6):863–8
- Pauksens K, Volpe S, Schwarz TF, et al.: Persistence of Immune Response to an Adjuvanted Varicella-Zoster Virus Subunit Candidate Vaccine for up to Year 9 in Older Adults. Open Forum Infectious Diseases. 2017;4(Suppl 1):415
- Chlibek R, Bayas JM, Collins H, et al.: Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. J Infect Dis 2013;208(12):1953–61
- EMA: Shingrix- EPAR -Assesment report 2018 [17.10.2018]. Available from: [www.ema.europa.eu/documents/product-information/shingrix-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_en.pdf)
- Lal H, Poder A, Campora L, et al.: Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. Vaccine 2018;36(1):148–54
- Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, et al.: Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine co-administered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years and older. J Infect Dis 2017
- Marechal C, Lal H, Poder A, et al.: Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. Vaccine 2018;36(29):4278–86
- Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al.: Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. Hum Vaccin Immunother 2017;13(5):1051–8
- Gruppig K, Campora L, Douha M, et al.: Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated with a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine. J Infect Dis 2017
- Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, et al.: Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years

- when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(3):574–8
27. Rogers JE, Cumpston A, Newton M, et al.: Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2011;13(5):480–4
  28. Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, et al.: Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74(4):1424–7
  29. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al.: A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2014;124(19):2921–9
  30. De la Serna J: Efficacy and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients 18 Years of Age or Older: First Results of the Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled ZOE-HSCT Clinical Trial, BMT Tandem Meeting, Salt Lake City, Utah, 21-25 February, 2018, [Available from: <https://bmt.confex.com/tandem/2018/meetingapp.cgi/Paper/11724>
  31. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al.: Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 391(10135):2116–27
  32. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, et al.: The incidence of herpes zoster. *Archives of internal medicine* 1995;155(15):1605–9
  33. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al.: Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166(5):1153–6
  34. Moanna A, Rimland D: Decreasing Incidence of Herpes Zoster in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(1):122–5
  35. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al.: Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015;211(8):1279–87
  36. Vink P, the Zoster-028 Study G: Immunogenicity and Safety of a Candidate Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Adults with Solid Tumors Vaccinated Before or During Immunosuppressive Chemotherapy Treatment: A Phase II/III, Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4(Suppl 1):417–8
  37. Oostvogels L: Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in Adults with Hematologic Malignancies: A Phase III, Randomized Clinical Trial, IDWeek, San Diego, CA, USA 4–8 October, 2017; Abstract
  38. Vink P: Immunogenicity and Safety of a Candidate Subunit Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine (HZ/su) in Adults Post Renal Transplant: a Phase III Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4(Suppl 1):417
  39. Valente N, Lupi S, Stefanati A, et al.: Evaluation of the acceptability of a vaccine against herpes zoster in the over 50 years old: an Italian observational study. *BMJ Open* 2016;6(10):e011539
  40. Damm O, Witte J, Greiner W: A Systematic Review of Herpes Zoster Vaccine Acceptance. *Value Health* 2015;18(7):A592
  41. Rieck T, Feig M, Siedler A, Wichmann O.: Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epid. Bull.* 2018;1:1–14. DOI 10.17886/EpiBull-2018-001
  42. Poethko-Müller C, Schmitz R: Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung 2013
  43. Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, et al.: Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Serv Res* 2013;13:359
  44. Ultsch B, Weidemann F, Koch J, Siedler A, Projektbericht: Modellierung von epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekten von Impfungen zur Prävention von Herpes zoster [Project report: Modeling of epidemiological and health economic effects of vaccinations for the prevention of herpes zoster] RKI 2017
  45. 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(6):1015–26
  46. 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(16):1731–6
  47. Weisser K, Meyer C, Petzold D, et al.: [Adverse drug reactions following immunization in Germany pursuant to the German Infection Protection Act and the German Medicinal Products Act from January 1, 2004 to December 31, 2005]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50(11):1404–17
  48. Keller-Stanislawski B, Heuss N, Meyer C: [Adverse events following immunisation in Germany from 1.1.2001 to 31.12.2003]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004;47(12):1151–64
  49. Siedler A, Rieck T, Reuss A, et al.: Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers – the German experience. *Euro Surveill* 2012;17(17)

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epid Bull* 2018;36:525–551 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-059