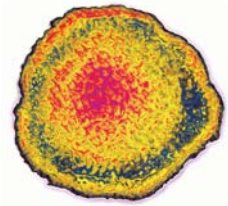


Herpes zoster

# Wer wie geimpft werden sollte



Aufgrund der besseren Wirksamkeit und längeren Schutzdauer hat die Ständige Impfkommission ihre Standardempfehlung nur für den Totimpfstoff gegen Herpes zoster ausgesprochen.

Seit Dezember 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die Impfung mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Subunit-(HZ/su-)Impfstoff Shingrix® zur Verhinderung von Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie (PHN) allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren (Standardimpfung) (1). Die Impfung mit dem HZ/su-Impfstoff ist als Indikationsimpfung ebenso Personen ab 50 Jahren mit einem erhöhten Risiko für den HZ und für eine PHN infolge einer Grundkrankheit oder wegen einer Immunsuppression empfohlen. Durch die Impfung soll die T-Zell-vermittelte Immunabwehr gegenüber Varizella-zoster-Viren (VZV) gesteigert und so der Zoster nach Reaktivierung der latent in den Nervenganglien verbliebenen VZV verhindert werden.

In Deutschland sind 2 HZ-Impfstoffe zugelassen – ein attenuierter Lebendimpfstoff Zostavax® und ein adjuvantierter Totimpfstoff Shingrix®. Die STIKO hat ihre Entscheidung auf der Basis von systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Zoster-Impfstoffe, Daten zur Impfschutzdauer, Erhebungen zur Krankheitslast des HZ in Deutschland und Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Modellierung getroffen (1, 2).

Dabei wurde für den Totimpfstoff eine im Vergleich zum HZ-Lebendimpfstoff bessere Wirksamkeit über alle Altersgruppen ab 50 Jahre und ein länger anhaltender Impfschutz festgestellt. Außerdem ist die Anwendung des Totimpfstoffes bei Personen mit Grundkrankheiten und unter Immundefizienz laut Fachinformation nicht ausgeschlossen, der Lebendimpfstoff ist bei Immundefizienz oder unter immunsupprimierender Therapie dagegen kontraindiziert.

In Deutschland erkranken jährlich geschätzt mehr als 300 000 Personen an HZ und suchen deswegen einen Arzt auf (3). Die Tendenz ist steigend. Das Risiko für eine HZ-Erkrankung ist altersabhängig und steigt ab einem Alter von 50 Jahren von etwa 6/1 000 Personenjahre (PJ) auf bis zu mehr als 13/1 000 PJ ab einem Alter von 70 Jahren stetig an (3). Hospitalisierungen wegen HZ und seinen Komplikationen nehmen ebenfalls mit dem Alter zu. Die HZ-Inzidenz ist bei Frauen in jeder Altersgruppe höher als bei Männern (4).

### Wirksamkeit und Sicherheit

Im Hinblick auf das mit dem Alter zunehmende Risiko für einen HZ, für schwere Krankheitsverläufe und für Postzosterschmerzen ist eine gute Impfstoffwirksamkeit bei älteren Personen besonders wichtig. Die Wirksamkeit des Totimpfstoffes zur Verhinderung von HZ lag in jeder untersuchten Altersgruppe über der des Lebendimpfstoffes. Sie nahm mit zunehmendem Alter kaum ab und unterschied sich nicht signifikant zwischen den untersuchten Altersgruppen: Sie lag zwischen 96,9 % (95%-KI: 90,6–99,4) bei den 50- bis 59-Jährigen und 89,7 % (78,6–95,8) ab einem Alter von 80 Jahren (5, 6). Während der Lebendimpfstoff bei den 50- bis 59-Jährigen noch eine Wirksamkeit von circa 70 % (95%-KI: 54–80) erreichte, war bei den ab 80-Jährigen die Wirksamkeit (18 %; 95%-KI: –27–46) nicht mehr belegt (7, 8).

Auch im Hinblick auf die Schutzdauer schnitt der Totimpfstoff im Vergleich zum Lebendimpfstoff besser ab: 4 Jahre nach Impfung lag die

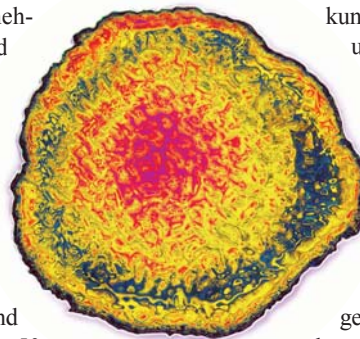
Wirksamkeit bei den über 70-Jährigen bei 87,9 % (6). Daten zur Immunantwort lagen für den Totimpfstoff bis zu 9 Jahre nach Impfung vor. Ab dem 4. Jahr nach der 2. Impfdosis blieben sowohl die Häufigkeit gE-spezifischer CD4+-T-Zellen als auch die Konzentration der Anti-gE-Antikörper auf gleich bleibend hohem Niveau, das jeweils um ein Vielfaches über dem Vorimpfniveau lag (9, 10).

Für den Lebendimpfstoff nahm der Impfschutz dagegen über die Zeit rasch ab; die Impfstoffwirksamkeit lag bei den ab 60-Jährigen 4 Jahre nach Impfung bei 45 % (95 % KI: 22–61) und war ab dem 6. Jahr nicht mehr statistisch signifikant belegt (31 %; 95 % KI: –3–53) (11).

Die Wirksamkeit gegen PHN hängt direkt vom Schutz vor Herpes zoster ab, da dieser immer der PHN vorausgeht.

Beide Impfstoffe hatten sich in den Zulassungsstudien als sicher erwiesen. Schwere unerwünschte Wirkungen waren insgesamt selten und traten in den jeweiligen Impfstoff- und Placebogruppen gleichhäufig auf, so dass es für keinen der beiden Impfstoffe ein Signal für schwere Nebenwirkungen gab. Der Totimpfstoff hatte sich in den Zulassungsstudien als sehr reaktogen gezeigt: 9,4 % der Probanden aus der Impfstoffgruppe berichteten über Lokalreaktionen der höchsten Intensität im Vergleich zu 0,3 % der Probanden aus der Placebogruppe (6, 8, 12).

Bei den klinischen Studien zum Lebendimpfstoff trat im Zeitraum von 42 Tagen nach Impfung ein varizellenähnliches Exanthem an der Einstichstelle signifikant häufiger in der Interventionsgruppe (0,11 %)



auf als in der Placebogruppe (0,04 % auf); eine Übertragung des Impfvirus wurde in den klinischen Studien jedoch nicht beobachtet (7, 13). Alle in den Zulassungsstudien beobachteten Impfreaktionen waren nur von kurzer Dauer.

Aufgrund der besseren Wirksamkeit und der längeren Schutzdauer hat die STIKO eine Standardempfehlung zur Impfung gegen HZ nur für den Totimpfstoff ausgesprochen.

Personen mit Grundkrankheiten wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus sowie Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (einschl. HIV-Infektion) oder unter Immunsuppression haben im Vergleich zu Gesunden ein erhöhtes Risiko für einen HZ und seine Komplikationen (14). Die Wirksamkeit und Sicherheit des Totimpfstoffes war für einen Teil dieser Personengruppen in Studien belegt worden.

So nahmen an den Zulassungsstudien zum Beispiel Patienten mit rheumatoider Arthritis, chronischer Nierenerkrankung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung oder Diabetes mellitus teil. In diesen Gruppen zeigten stratifizierte Datenanalysen zur Wirksamkeit des Impfstoffes keinen Unterschied im Vergleich zur gesamten Untersuchungsgruppe. Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Totimpfstoffes fanden bei Patientinnen und Patienten nach autologer Stammzelltransplantation, nach Nierentransplantation und bei HIV-Infizierten statt (15–20).

In allen Studien erwies sich der Impfstoff als ausreichend immunogen und verträglich. Die Indikationsempfehlung der STIKO zur Impfung mit dem HZ-Totimpfstoff zielt darum auf die Prävention bei Personen ab 50 Jahren mit einem erhöhten HZ-Risiko aufgrund von Grundkrankheiten oder immunsuppressiver Behandlung ab. Es sollte jedoch vor einer Impfung darauf hingewiesen werden, dass (wie bei anderen Impfstoffen) bei diesen

Personen möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt wird. Es wird daher eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vor einer Impfung angeraten. Da Shingrix® für die Anwendung ab dem Alter von 50 Jahren zugelassen ist, kann eine Impfung von Jüngeren mit den oben genannten Risikofaktoren nur im Rahmen einer Off-label-Anwendung erwogen werden.

### Anwendung

Das Impfschema für den Totimpfstoff besteht aus einer 2-maligen intramuskulären Impfung im Abstand von mindestens 2 und maximal 6 Monaten. Dieses Impfschema sollte möglichst eingehalten werden. Bei einem kürzeren Abstand als 2 Monate zwischen den Impfdosen kann eventuell kein wirksamer Immunschutz aufgebaut werden. Die zu frühe zweite Impfstoffdosis sollte dann nicht gewertet und eine weitere Impfstoffdosis im Abstand von 2–6 Monaten zu dieser verabreicht werden.

Sind dagegen mehr als 6 Monate zur ersten Impfdosis verstrichen, muss die Impfserie nicht neu begonnen werden. Stattdessen sollte die zweite Impfstoffdosis sobald wie möglich verabreicht werden. Wie Studiendaten zeigen, kann eine verspätete Impfung allerdings zu niedrigeren Impftitern und einer eventuell verringerten Schutzdauer führen (21).

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass für den Aufbau eines wirksamen und dauerhaften Impfschutzes unbedingt 2 Impfstoffdosen notwendig sind. Darauf sollte bei der Patientenaufklärung besonders hingewiesen werden.

Zur Notwendigkeit einer Wiederholungsimpfung liegen noch keine Studiendaten vor.

**Koadministration mit anderen Impfstoffen:** Die HZ-Impfung mit dem Totimpfstoff kann entsprechend den Fachinformationen zusammen mit einem inaktivierten, nichtadjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoff erfolgen. Nach publizierten Daten ist die Koadministration mit Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff sowohl immuno-

gen als auch sicher. Allerdings sind die Ergebnisse zur Koadministration mit anderen Impfstoffen als dem gegen Influenza noch nicht in der Fachinformation berücksichtigt und bis dahin off-label.

Eine durchgemachte Herpes-zoster-Erkrankung schützt nicht davor, wiederholt an einem HZ zu erkranken. Die HZ-Impfung mit dem Totimpfstoff können auch Personen bekommen, die bereits in der Vergangenheit an HZ erkrankt waren. Der Totimpfstoff ist allerdings nicht zur Therapie einer HZ-Erkrankung oder ihrer Spätfolgen bestimmt. In einer Studie mit 50-jährigen oder älteren Patienten nach vorausgegangener HZ-Erkrankung war der Totimpfstoff ausreichend immunogen und es gab keine Sicherheitsbedenken (22).

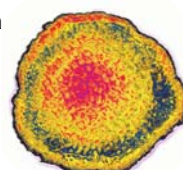
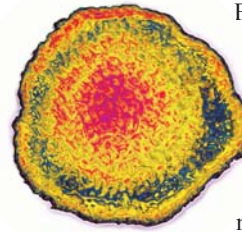
Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit bei der Anwendung des Impfstoffes nach HZ-Erkrankung ist jedoch begrenzt. Auch zum günstigsten Impfzeitpunkt nach Erkrankung liegen keine Daten vor. Die Impfung sollte daher zu einem Zeitpunkt erfolgen, wenn die akute Erkrankung vorüber ist und die Symptome abgeklungen sind.

Der Totimpfstoff kann auch bei Personen angewendet werden, die zuvor mit dem HZ-Lebendimpfstoff geimpft wurden, wenn der Abstand zur Lebendimpfung mindestens 2 Monate beträgt.

Am 7. März 2019 hat der Gemeinsame Bundesausschuss mitgeteilt, dass die HZ-Impfung mit dem adjuvantierten Subunit-Totimpfstoff Shingrix zukünftig für alle Personen ab einem Alter von 60 Jahren sowie für Personen mit einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung ab einem Alter von 50 Jahren zur Pflichtleistung aller gesetzlichen Krankenkassen wird und die Schutzimpfungsrichtlinie entsprechend der STIKO-Impfempfehlung angepasst wird (23).

*Dr. oec. Anette Siedler,  
Dr. med. Judith Koch*

*Robert Koch-Institut (RKI) Berlin,  
Abteilung für Infektionsepidemiologie*



**Interessenkonflikt:** Die Autorinnen erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

# Wer wie geimpft werden sollte

Aufgrund der besseren Wirksamkeit und längeren Schutzdauer hat die Ständige Impfkommission ihre Standardempfehlung nur für den Totimpfstoff gegen Herpes zoster ausgesprochen.

## Literatur

1. Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes-zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epid Bull* 2018; 50: 525–51.
2. Ständige Impfkommission (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes-zoster-Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen. *Epid Bull* 2017 (36): 391–410.
3. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 173.
4. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E: Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *J Infect* 2015; 70 (2): 178–86.
5. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372 (22): 2087–96.
6. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al.: Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 375 (11): 1019–32.
7. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352 (22): 2271–84.
8. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al.: Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (7): 922–8.
9. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, et al.: Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14 (6): 1370–7.
10. 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.
11. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al.: Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (10): 1320–8.
12. 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  $\geq 50$  years of age. *J Infect Dis* 2013; 208 (12): 1953–61.
13. Simberloff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al.: Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152 (9): 545–54.
14. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM: Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014; 348.
15. 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.
16. Vink P; the Zoster-028 Study Group: 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): S417–8.
17. 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): S417.
18. Oostvogels L: Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Candidate Vaccine in Adults with Hematologic Malignancies: A Phase III, Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4 (Suppl 1): S415.
19. 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 Meetings 2008*, 21–25 February; Salt Lake City, Utah. <https://bmt.confex.com/tandem/2018/meetingapp.cgi/Paper/11724> (last accessed on 16 May 2019).
20. Stadtmayer 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.
21. 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.
22. Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al.: Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults  $\geq 50$  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.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA): Impfung gegen Gürtelrose wird Kassenleistung, Pressemitteilung vom 7. März 2019. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilung/gen/786/> (last accessed on 16 May 2019).