



Effektivität und Sicherheit der Herpes-zoster-Impfung

Efficacy and Safety of Herpes Zoster Vaccine

Frage

Vor einigen Jahren wurde eine Herpes-zoster-Impfung in der Europäischen Union zugelassen. Wie ist die aktuelle Datenlage zur Effektivität und Sicherheit der Herpes-zoster-Impfung? Kann die Impfung generell empfohlen werden?

Antwort

Die Effektivität der Herpes-zoster-Impfung (Zostavax®) wurde in zwei großen randomisiert kontrollierten Doppelblindstudien sowie in einer sehr großen retrospektiven Kohortenstudie untersucht. Es zeigten sich durch die Impfung

- eine signifikante Reduktion der Morbidität an Herpes zoster
- und der Inzidenz der postherpetischen Neuralgie
- sowie ein milderer Krankheitsverlauf.

Neuere Daten lassen vermuten, dass auch Patienten zwischen 50 und 59 Jahren und Immunsupprimierte zumindest kurzfristig von der Impfung profitieren können. Die Langzeitauswirkungen zu Effektivität und Sicherheit sind aber noch unzureichend untersucht. Auch über die Dauer des Impfschutzes ist bisher nichts bekannt.

Question

A few years ago a herpes zoster vaccine was introduced in the European Union. What is current best evidence about the efficacy and safety of herpes zoster vaccine? Can the vaccine be generally recommended?

Answer

The efficacy of herpes zoster vaccine (Zostavax®) has been evaluated in two large randomized controlled double blind trials as well as in a very large retrospective cohort study. It could be shown that the immunization leads to a significant reduction in herpes zoster morbidity and postherpetic neuralgia. Shingles which break out despite the vaccination, tend to have milder courses of disease. Newer data seem to point out that even patients between 50 and 59 years of age as well as immunocompromised patients may have at least short term beneficial effects from the vaccination. Longterm efficacy and safety have not been sufficiently documented. So far we know little about the duration of the protective effect.

Evidenz / Evidenz	Evidenzgrad / Grade of Evidence	
Zostavax® reduziert die Morbidität an Herpes zoster sowie die Inzidenz der postherpetischen Neuralgie und führt zu einem milderem Krankheitsverlauf innerhalb der ersten Jahre nach der Impfung bei Personen > 50 Jahren.	1b	Zwei RCTs, eine große Kohortenstudie
<i>The herpes zoster vaccine Zostavax® reduces herpes zoster morbidity and frequency of postherpetic neuralgia, and leads to a milder course of disease within the first years after vaccination in patients > 50 years of age.</i>	1b	<i>Two RCTs, one large cohort study</i>

Das Lebenszeitrisiko für Herpes zoster liegt bei 10–20 %. Ein deutlicher Anstieg der Inzidenz in höherem Lebensalter ist mit der Abnahme der T-Zell vermittelten Immunkompetenz und der damit zusammenhängenden Gefahr der Reaktivierung latenter Varizella-zoster-Viren zu erklären [1]. Die häufigste Komplika-

tion des Herpes zoster ist die schmerzhaft herpetische Neuralgie, die meist mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. Die Neuralgie kann den Hautmanifestationen vorausgehen, sich während der kutanen Erkrankung manifestieren, oder erst nach Abheilen der kutanen Läsionen

aufreten, und persistiert häufig für einen längeren Zeitraum nach der Erkrankung, der sich über Jahre erstrecken kann (postherpetische Neuralgie). Die Zahlen zur Inzidenz schwanken von etwa 8 % bei jüngeren Erkrankten bis zu mehr als 50 % bei Patienten über 70 Jahren [2, 3].

Unter der Vorstellung, dass eine Boosterung mit Lebendviren (natürlicherweise z.B. durch Kontakt mit an Windpocken erkrankten Kindern) einen Schutzfaktor gegen Herpes zoster darstellt, wurde ein Impfstoff entwickelt, der wie der Varizellen-Impfstoff abgeschwächte Lebendviren enthält, allerdings in höherer Dosierung als letzterer. Der Zoster-Impfstoff wurde 2009 unter dem Markennamen Zostavax® in Europa zugelassen. Die Zulassung zur Prävention der Gürtelrose und der postherpetischen Neuralgie basiert auf einer 2005 publizierten Untersuchung. In dieser randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie wurden 38.546 Männer und Frauen über 60 Jahren eingeschlossen, wobei Immunschwäche (z.B. HIV-Infektion), immunsuppressive Therapie einschließlich inhalativer Dauertherapie mit Kortikosteroiden oder aktive Krebserkrankungen Ausschlussgründe darstellten. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 69 Jahre. Die Hälfte der Studienteilnehmer erhielt einmalig eine subkutane Injektion mit dem Herpes-zoster-Impfstoff, die andere Hälfte eine Placeboinjektion. Während der Beobachtungszeit von drei Jahren traten insgesamt 975 Zostererkrankungen auf, 315 Fälle (1,6 %) in der geimpften Gruppe und 642 (3,3 %) im ungeimpften Kollektiv (relative Risikoreduktion 51,5 %, absolute Risikoreduktion 1,7 %, number needed to treat [NNT] = 59). Die Rate einer postherpetischen Neuralgie nahm von 0,42 % auf 0,14 % ab (relative Risikoreduktion 67 %, absolute Risikoreduktion 0,28 %, NNT = 357). Die Studienteilnehmer, die trotz Impfung an Gürtelrose erkrankten, berichteten über geringere Schmerzen und krankheitsbedingte Einschränkungen als die Patienten der Placebogruppe [4].

In einer Substudie wurden bei insgesamt 6.616 teilnehmenden Patienten mögliche unerwünschte Wirkungen der Impfung mittels detailliert auszufüllender Protokolle analysiert. In der Zostavax-Gruppe traten Rötung (35,8 %), Schwellung (26,2 %), Schmerzen (34,5 %) und Juckreiz (7,1 %) an der Einstichstelle signifikant häufiger als in der Placebogruppe auf (jeweils 7 %, 5 %, 9 % und 1 %). Zusätzlich kam es signifikant häufiger zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, z.B. kardiovaskuläre Zwischenfälle in den ers-

ten sechs Wochen nach der Impfung in der Verumgruppe (1,9 % vs. 1,3 %, number needed to harm [NNH] = 167).

Daraufhin wurde eine randomisierte Sicherheitsstudie mit mehr als 11.000 Probanden durchgeführt, die im Januar 2009 abgeschlossen, aber bisher nach wie vor nicht publiziert wurde. Aus den bisher nur online vorliegenden Daten ergibt sich zwar ein um 26 % höheres Risiko für eine schwere unerwünschte Nebenwirkung in der Zostavax-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe, der Unterschied ist aber aufgrund der insgesamt geringen Ereignisrate (1,40 % unter den Geimpften, 1,12 % in der Placebogruppe) nicht signifikant (95 %-Konfidenzintervall 0,91–1,73). Dennoch erscheint bedenklich, dass diese vom Hersteller gesponsorte Studie bisher nicht in einer Zeitschrift mit Gutachterverfahren publiziert wurde [6].

Während in der Studie von Oxman et al. nur Probanden über 60 Jahren eingeschlossen wurden, untersucht eine neuere Studie die Effektivität und Verträglichkeit der Zoster-Impfung bei Personen zwischen 50 und 59 Jahren [7]. Auch hier zeigt sich eine signifikante Reduktion der Erkrankungsrate an Herpes zoster. Während die Rate der Zostererkrankungen bei den 11.211 Geimpften bei 1,99 Erkrankungsfällen pro 1000 Personenjahre lag, wurden in der Placebogruppe (n = 11.228) 6,57 Fälle pro 1000 Personenjahre registriert (relative Risikoreduktion 69,8 %, 95 %-Konfidenzintervall 54,1–80,6 %). Das bedeutet, dass 218 Personen (NNT) geimpft werden müssen, um im Folgejahr einen Herpes-zoster-Fall zu verhindern. Auch der Schmerz während einer trotz Impfung auftretenden Erkrankung konnte durch die Impfung signifikant gesenkt werden. Eine exakte Analyse zum Auftreten und zur Dauer postherpetischer Neuralgien erfolgte in dieser Studie aber nicht.

Bis auf signifikant häufigere unerwünschte Wirkungen am Injektionsort konnten auch in der Studie von Schmauder et al. keine relevanten Sicherheitsrisiken der Impfung dokumentiert werden. Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag in der Verumgruppe bei 0,6 % und in der Placebogruppe bei 0,5 %.

Da die Studie allerdings mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von nur 1,3 Jahren durchgeführt

wurde (Maximum zwei Jahre), können aus den Ergebnissen keine Langzeiteffekte abgelesen werden – weder im Hinblick auf die Effektivität noch hinsichtlich der Sicherheit.

Ganz aktuell wurde nun eine große retrospektive Kohortenstudie publiziert, die in einer 5 %-Zufallsstichprobe von 766.330 Medicare-Versicherten in den USA durchgeführt wurde [8]. Nur knapp 4 % der untersuchten Bevölkerung hatte in den Jahren 2007 bis 2009 eine Herpes-zoster-Impfung erhalten. Die Herpes-zoster-Inzidenzrate lag bei den Geimpften bei 5,4 Fällen pro 1000 Personenjahre und in der ungeimpften Bevölkerung bei 10,0 Fällen pro 1000 Personenjahre (adjustierte relative Risikoreduktion durch die Impfung 48 %, 95 %-Konfidenzintervall 39–56 %). Das Risiko für das Auftreten einer postherpetischen Neuralgie wurde demnach um 59 % gesenkt. Die Effektivität der Impfung lag damit etwa im gleichen Bereich wie in den randomisiert kontrollierten Studien. Allerdings wurden in der Kohorte auch immunsupprimierte Personen identifiziert, für die der Impfstoff eigentlich nicht zugelassen ist. Auch für diese zeigte sich eine signifikante, wenn auch etwas geringere Risikoreduktion von 37 % (95 %-KI 6–58 %).

Zusammenfassend kann festgehalten werden:

- Der Zoster-Impfstoff (Zostavax®) senkt das relative Risiko für eine Herpes-zoster-Erkrankung in den Folgejahren nach der Impfung bei mindestens 50 Jahre alten Menschen um etwa 45–60 %.
- Aufgrund der strengen Auswahlkriterien in der Zulassungsstudie wird die Impfung bisher nur bei nicht immunsupprimierten Personen über 60 Jahren empfohlen.
- Auch bei Personen zwischen 50 und 59 Jahren sowie bei Immunsupprimierten kann ein Nutzen durch die Impfung angenommen werden, der aber deutlich geringer ausfällt (zwar ähnlich hohe relative Risikoreduktion, aber aufgrund des selteneren Auftretens der Erkrankung in dieser Altersgruppe höhere NNT). Aufgrund fehlender Langzeitdaten ist derzeit nicht absehbar, ob sich eine frühe Impfung (vor dem 60. Lebensjahr) eventuell negativ auf Zoster-Erkrankungen im höheren Lebensalter auswirkt, oder ob eine erneute Impfung

(z.B. alle 10 Jahre) erforderlich ist. Auch das Sicherheitsrisiko bei Anwendung unter Immunsuppression ist letztendlich bisher nicht geklärt (aus gutem Grunde gilt die Verabreichung von Lebendimpfstoffen bei Personen mit deutlicher Immunsuppression [ablesbar u.a. an der Gesamtzahl an CD-4 positiven Lymphozyten] als kontraindiziert).

- Die Dauer des Impfschutzes ist nicht bekannt.

Andreas Sönnichsen, Nora Bachofner

Literatur

1. Weinberg JM. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(6 Suppl): S130-5
2. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Mansi JA. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010; 182: 1731-6
3. Yawn BP, Saddier P, Wollan P, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1341-9
4. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Annunziato PW. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84
5. Simberloff MS, Arbeit RD, Annunziato PW. Safety of herpes zoster vaccine in the Shingles Prevention Study. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 545-54
6. Merck Sharp & Dohme Corp. ZOSTAVAX safety study in subjects = 60 years of age. NCT00550745; <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00550745> (letzter Zugriff am 15.04.2013)
7. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 922-8
8. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLOS Med* 2013; 10: e1001420

EQuIP
European Association for Quality and Safety in General Practice/Family Medicine



(Foto: Ev. Bildungsstätte auf Schwanenwerder)

Jetzt anmelden!

„Forschung für Qualität in der Praxis“ 3. Internationale EQuIP Summer School 19.–22. Juli 2013, Berlin / Wannsee

Ihr Projekt für Qualität in der Praxis! Die internationale „EQuIP Summer School“ unterstützt Kollegen und bringt Projektideen auf den Weg. EQuIP ist die Europäische Fachgesellschaft zur Förderung der Qualität in der hausärztlichen Arbeit. Ziele der Summer School sind: Erfahrungsaustausch mit Kollegen aus Europa und die Schärfung der eigenen Projektidee. Dazu sind interaktive Kurse, Vorlesungen, Gruppenarbeiten und Exkursionen geplant – nicht zuletzt auch Spaß in der Metropole Berlin.

Dank der Unterstützung von DEGAM e.V. und Deutschem Hausärzterverband e.V., kommt diese Veranstaltung ohne Gelder der Pharmaindustrie aus. Prof. Dr. Jochen Gensichen ist fachlicher Leiter und informiert Sie gerne.

Informationen, Programm und Anmeldung unter:

www.allgemeinmedizin.uni-jena.de oder

