

Herpes-zoster-Impfung: Tot-Impfstoff, Lebend-Impfstoff oder gar nicht impfen?

Herpes Zoster Vaccination: Live or Inactivated Vaccines? Or no Vaccination at All?



Mahmoud Moussa, Andreas Sönnichsen

Frage

Derzeit stehen zwei Impfstoffe gegen Herpes zoster zur Verfügung, Zostavax® als attenuierter Lebendimpfstoff und Shingrix® als adjuvantierter, rekombinanter Totimpfstoff. Soll überhaupt gegen Herpes zoster geimpft werden, und wenn ja, wer, ab welchem Alter und mit welchem Impfstoff?

Antwort

Beide Impfstoffe sind effektiv in der Prävention von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie (PHN), mindestens für drei bis vier Jahre. Für den Lebendimpfstoff zeigte sich aber in Langzeitstudien ein rascher Effektivitätsverlust. Langzeitdaten für den Totimpfstoff liegen noch nicht vor. In den ersten vier Jahren war die Impfeffektivität des Totimpfstoffs derjenigen des Lebendimpfstoffs überlegen und der Effektivitätsverlust fiel geringer aus. Dieser Vorteil wird aber durch eine höhere Rate an lokalen und systemischen Nebenwirkungen erkauft. In Anbetracht der eher schlechten Verträglichkeit der Impfung muss in einer partizipativen informierten Entscheidung mit den Patient*innen diskutiert werden, ob eine Impfung erfolgen soll. Die STIKO empfiehlt die Impfung mit dem Totimpfstoff ab dem 60. Lebensjahr. In Deutschland wird die mit 226,80 Euro nicht ganz billige Impfung durch die Sozialversicherung bezahlt, in Österreich nicht.

Hintergrund

Das Varizellen-Zoster-Virus (VZV) ist ein hoch ansteckendes α -Herpesvirus. Die primäre Infektion (normalerweise in der Kindheit) verursacht Windpocken (Varizellen). Das Virus persistiert aber nach Ausheilung der Varizellen in den sensorischen Nervenganglien. Aufgrund einer nachlassenden zellulären Immunität gegen VZV z.B. im höheren Lebensalter oder bei Immunsuppression können die Viren reaktiviert werden und eine Gürtelrose (Herpes zoster [HZ]) auslösen [1, 2].

Angesichts des demografischen Wandels der Bevölkerung wird eine deutliche Zunahme der Inzidenz erwartet. So wird z.B. geschätzt, dass

auf EU-Ebene jedes Jahr über 1,7 Millionen Fälle von HZ auftreten [2].

Herpes zoster hat einen erheblichen Einfluss auf die Gesundheit, die Lebensqualität und die Gesundheitskosten. Die akute Erkrankung führt nicht nur zu lokalen Schmerzen, Wundinfektionen und einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, sondern verursacht auch nicht selten erhebliche Komplikationen. Die häufigste Komplikation ist die postherpetische Neuralgie, die bis zu 90 Tage oder länger nach Abheilung der Hautläsionen auftreten kann. Andere Komplikationen sind sekundäre bakterielle Infektionen, Augenkomplikationen bei Befall des Nervus Trigemini sowie ein schwerer generalisierter Befall

Question

There are currently two types of herpes zoster vaccines available, Zostavax® (a live attenuated vaccine), and Shingrix® (an adjuvanted recombinant subunit vaccine). Should we vaccinate against herpes zoster, and if yes, who should be vaccinated at which age and with which vaccine?

Answer

Both vaccines are effective in preventing herpes zoster for at least three to four years. For the attenuated live vaccine a rapid loss of effectiveness has been demonstrated in long-term studies. For the dead vaccine long-term data are not yet available. Vaccination effectiveness of the dead vaccine was superior to the live vaccine during the first four years after vaccination, and loss of effectiveness was less pronounced. This advantage is compromised by a higher rate of local and systemic adverse events. In the light of the frequent adverse events the indication for the vaccination must be discussed in an informed shared decision making process with the patient. The German STIKO recommends vaccination with the dead vaccine above the age of 60 years. In Germany the rather expensive vaccination (226,80 Euro) is paid for by statutory health insurance, but not in Austria.

bei schwerer Immunsuppression, der auch tödlich verlaufen kann [3].

Zudem ist Herpes zoster mit zunehmendem Alter mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Hiervon sind vor allem hochbetagte Patient*innen und Multimorbide betroffen [4]. Der Prävention von HZ kommt daher eine große Bedeutung zu, vor allem für die erwähnten Risikogruppen. Momentan werden zwei Zoster-Impfstoffe angeboten:

Live zoster vaccine (LZV, Zostavax®)

Die LZV-Impfung wurde 2006 von der FDA zugelassen und steht seit 2009 in Europa zur Verfügung. Es handelt sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff, der hauptsächlich

die spezifische T-Zell-Produktion aktiviert und so die zelluläre Immunität steigert. Hierdurch wird die Reaktivierung der in den neuronalen Ganglienzellen persistierenden VZV verhindert und die Virusreplikation unterdrückt. Die Impfung erfolgt als einmalige s.c. Injektion in den Oberarm. Zostavax enthält eine 14-fach höhere Viruskonzentration als der für die Kinderimpfung vorgesehene Varizellen-Impfstoff Varivax [5].

Recombinant zoster dead vaccine (RZV, Shingrix®)

RZV ist ein Totimpfstoff, der 2017 von der FDA zugelassen wurde. Er enthält nur eine rekombinant hergestellte Untereinheit des Virus, die selbst nicht replikationsfähig ist. Es handelt sich um das antigene wirkende Glykoprotein E, das auf der Oberfläche von VZV vorkommt und das Hauptziel für die VZV-spezifische CD4⁺-T-Zell-Antwort ist. Zudem enthält der Impfstoff ein Adjuvans, das eine rasche, starke und langanhaltende Immunantwort mit weniger Antigen hervorruft. So wird die spezifische Immunreaktion gegen VZV stimuliert. Die Impfung wird zweimal als intramuskuläre Injektion im Abstand von zwei bis sechs Monaten verabreicht [6].

Bezüglich des Lebendimpfstoffes LZV (Zostavax®), der seit über zehn Jahren auf dem Markt ist, besteht weitgehend Einigkeit, dass der Impfstoff zwar die Inzidenz des Herpes zoster und in geringerem Ausmaß auch der postherpetischen Neuralgie senkt, dass der Impfstoff jedoch relativ schlecht verträglich ist und oft zu lokalen, seltener zu systemischen Nebenwirkungen führt. Zudem nimmt die Effektivität offenbar bereits wenige Jahre nach der Impfung deutlich ab [7]. Der erst vor kurzem zugelassene rekombinante Impfstoff RZV (Shingrix®) soll angeblich besser verträglich sein und möglicherweise länger schützen, Langzeitdaten liegen aber bisher kaum vor [7].

Es stellt sich nun die Frage, ob die beiden Impfstoffe hinsichtlich der Reduktion der Herpes-zoster-Inzidenz vergleichbar sind, ob sie auch die postherpetische Neuralgie und andere Komplikationen verhindern und über welchen Zeitraum die Impfeffektivität anhält.

Suchstrategie

Wir gingen mittels nicht systematischer Literaturrecherche der Frage nach, ob die beiden Impfstoffe halten, was sie versprechen, ob es also durch eine Impfung gegen VZV zu einer Verminderung von Erkrankungsfällen und vor allem auch zu einer Verminderung postherpetischer Neuralgien (PHN) kommt. Hierzu durchsuchten wir die Pubmed/Medline-Datenbank und die Cochrane Database of Systematic Reviews nach Systematic Reviews/Metaanalysen sowie Einzelstudien unter Verwendung des Suchterminus „herpes zoster and vaccination and (systematic review or meta-analysis or randomised controlled trial)“. Sodann konsultierten wir aktuelle Leitlinien.

Ergebnisse

Cochrane Review

In der Cochrane Database fand sich ein aktueller Cochrane Review aus dem Jahr 2019 (Update eines Reviews von 2016) [8]. In diesem Review wurden die Impfstoffe gegen Herpes zoster bei älteren Erwachsenen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Es wurden 24 Studien mit 88.531 Teilnehmern mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren eingeschlossen. 15 Studien untersuchten LZV (nur zwei placebokontrollierte Studien untersuchten die Effektivität der Impfung hinsichtlich der Herpeszoster-Inzidenz, vier weitere placebokontrollierte Studien betrachteten ausschließlich Sicherheitsdaten) und neun Studien analysierten die Effektivität und Sicherheit von RZV (nur zwei Studien verglichen die Effektivität von RZV mit Placebo) [8].

Lebendvakzine LZV

Die Daten stammten hauptsächlich aus der SPS (*Shingles Prevention Study*), der größten randomisiert kontrollierten Studie zur Effektivität und Sicherheit von LZV (Oxman et al. 2005) [9], die 38.564 Teilnehmer über 60 Jahre (Median 69 Jahre) umfasste und LZV mit Placebo verglich.

Die Inzidenz von Herpes zoster während der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,1 Jahren war in der geimpften Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe

(Relatives Risiko [RR] 0,49; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,43–0,56; Absolute Risikoreduktion [ARR] 1,77%; NNT nach drei Jahren Beobachtungszeit 57). Bei den Studienteilnehmern über 70 Jahre war die Impfeffektivität deutlich schlechter (RR 0,63; 95%-KI 0,53–0,75, ARR 1,29 %, NNT 77).

Die Inzidenz der postherpetischen Neuralgie (PHN) wurde in der Studie von Oxman ebenfalls signifikant gesenkt (RR 0,34; 95%-KI 0,22–0,52; ARR 0,28; NNT 363). Hier fiel der Effekt für die über 70-Jährigen absolut betrachtet wegen der höheren Inzidenz der PHN im höheren Lebensalter etwas deutlicher aus (RR 0,33; 95%-KI 0,20–0,56; ARR 0,43%; NNT 233).

In der Sicherheits-Substudie von Oxman [9] zeigte sich eine leicht höhere Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen (wobei in der Arbeit nicht ausgeführt wird, welche Nebenwirkungen als schwerwiegend eingestuft wurden) (RR 1,53; 95%-KI 1,03–2,25; ARZ 0,66 %; NNH 152). Auch hinsichtlich aller lokalen und systemischen Nebenwirkungen zusammen wies die geimpfte Gruppe eine höhere Inzidenz auf (RR 1,69; 95%-KI 1,59–1,79; ARZ 23,5 %; NNH 4). Im Dropout-Vergleich gab es keinen Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

Unter Einbeziehung von fünf weiteren Sicherheitsstudien konnte der Cochrane-Review die höhere Anzahl schwerwiegender unerwünschter Wirkungen durch LZV in der SPS nicht bestätigen (RR 1,08; 95%-KI 0,95–1,21) [8]. Alle Studien mit Ausnahme einer Sicherheitsstudie wurden von der Herstellerfirma finanziert.

Rekombinante Totvakzine RZV

Die Inzidenzergenergebnisse nach der RZV-Impfung stammen aus zwei Studien mit insgesamt 29.311 Teilnehmern [10, 11], in denen die Effektivität von RZV über einen durchschnittlichen Zeitraum von 3,2 Jahren mit Placebo verglichen wurde. Die geimpften Studienteilnehmer wiesen nach 3,2 Jahren eine signifikant niedrigere Inzidenz von Herpes zoster auf (RR 0,08; 95%-KI 0,03–0,23; ARR 3 %; NNT 33).

Es wurde kein Unterschied in Bezug auf schwerwiegende Nebenwirkungen zwischen den beiden Grup-

pen festgestellt (RR 0,97; 95%-KI 0,91–1,03). Vor allem lokale Nebenwirkungen wie Rötung, Entzündung und Schmerzen an der Injektionsstelle traten aber bei bis zu 80 % der Geimpften auf (RR 6,89; 95%-KI 6,37–7,45; NNH 1,5). Auch systemische Reaktionen wie Müdigkeit, Myalgien und Kopfschmerzen waren häufig (RR 2,23; 95%-KI 2,12–2,34; NNH 3). Die Dropout-Rate war höher in der Impfstoffgruppe.

Ein direkter Vergleich zwischen LZV und RZV in einer randomisiert kontrollierten Studie ist bisher nicht erfolgt und wurde daher im Cochrane Review nicht thematisiert.

Andere Systematic Reviews und Metaanalysen

In einer systematischen Übersicht von Tricco 2018, die 27 Studien (nur die 22 randomisiert kontrollierten Studien sind in der Analyse enthalten) und 2.044.504 Patienten einschloss, wurden die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen beider Impfstoffe indirekt mithilfe einer Netzwerk-Metaanalyse verglichen [12].

Zunächst analysierten die Autoren den direkten Vergleich zwischen dem Impfstoff und Placebo hinsichtlich der Inzidenz eines durch einen Arzt oder Laborbefund bestätigten Herpes zoster. Für LZV wurden elf randomisiert kontrollierte Studien mit 61.294 Teilnehmern in die Analyse einbezogen. Hier fällt auf, dass in den jüngeren Cochrane Review nur eine dieser randomisiert kontrollierten Studien für den Vergleich aufgenommen wurde. Das liegt daran, dass der Cochrane Review sich auf ältere Erwachsene (ab 60 Jahren) und immunkompetente, sonst gesunde Teilnehmer beschränkte. Besonders zu erwähnen ist hier die Studie von Schmader et al. aus 2012, in der 50- bis 59-jährige Personen untersucht wurden und die ein ähnliches Ergebnis aufwies wie die SPS-Studie bei den Über-60-Jährigen [13]. Diese Studie wurde im Cochrane Review wegen des Alters der Patient*innen ausgeschlossen.

Der LZV-Placebo-Vergleich zeigt bei Tricco (trotz der anderen Studienzusammensetzung) eine ähnliche Impfeffektivität wie der Cochrane Review (RR 0,47; 95%-KI 0,41–0,53; ARR 1,3; NNT 77). Allerdings wird in der Metaanalyse das 95%-KI des RR mit

Jahr nach der Impfung mit LZV	Impfeffektivität zur Verhinderung von Herpes zoster in % (95%-KI)	Impfeffektivität zur Verhinderung von PZN in % (95%-KI)
1	62,0 (49,6 bis 71,6)	83,4 (56,7 bis 95,0)
2	48,9 (34,7 bis 60,1)	69,8 (27,3 bis 89,1)
3	46,8 (31,1 bis 59,2)	38,3 (–44,7 bis 75,0)
4	44,6 (20,5 bis 61,8)	60,7 (–36,3 bis 91,0)
5	43,1 (5,1 bis 66,5)	73,8 (–37,8 bis 97,3)
6	30,6 (–6,0 bis 54,6)	32,0 (–100,0 bis 87,3)
7	52,8 (–16,5 bis 80,5)	60,0 (–4,5 bis 97,1)

Tabelle 1 Impfeffektivität hinsichtlich Inzidenz von Herpes zoster und Post-zoster-Neuralgie [15]

0,16–1,61 als nicht signifikant angegeben. Die Zahlen sind aber rechnerisch nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse für RZV entsprechen den Cochrane-Ergebnissen, da die gleichen zwei Studien analysiert wurden.

In der Netzwerkmetaanalyse errechnen die Autoren dann einen direkt durch die angegebenen Zahlen ebenfalls nicht nachvollziehbaren Vorteil für RZV gegenüber LZV mit einer Odds Ratio von 0,15 (95%-KI 0,02–0,68).

In der Analyse der Verträglichkeit zeigte RZV deutlich mehr lokale Nebenwirkungen als LZV (RR 1,79; 95%-KI 1,05–2,34). Auch das Risiko für systemische Nebenwirkungen war für RZV numerisch höher als für LZV (RR 1,87; 95%-KI 0,88–2,96), allerdings nicht signifikant. Bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen und Mortalität fanden sich keine Unterschiede zwischen den Impfstoffen und Placebo.

Die Arbeit von Tricco wurde durch das *Canadian Institutes of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network* finanziert und nicht wie fast alle anderen Studien durch einen der Hersteller.

Auch in einem 2019 erschienenen Review, der allerdings von GSK, dem Hersteller von RZV, finanziert wurde, wurden die zwei Impfstoffe indirekt verglichen [14]. 21 Studien und vier Abstract-Arbeiten wurden eingeschlossen. Auch dieser Review berichtet eine signifikant bessere Wirksamkeit von RZV bei über-60-jährigen Patienten verglichen mit LZV.

Persistenz der Impfwirkung

Schmader et al. veröffentlichten 2012 Follow-up-Daten aus der SPS und der

Short-term-SPS-Follow-up-Studie, in der ein Teil der SPS-Studien-Teilnehmer weiter beobachtet wurde [15]. In dieser Studie wurde deutlich, dass die Impfeffektivität bereits in den ersten Jahren nach der Impfung deutlich nachlässt. Tabelle 1 zeigt die Impfeffektivität für sieben Jahre hinsichtlich der Verhinderung einer Herpes-zoster-Erkrankung und hinsichtlich der Verhinderung einer Post-Zoster-Neuralgie (PZN).

Die in den negativen Bereich reichenden Konfidenzintervalle machen deutlich, dass bereits ab dem dritten Jahr kein zuverlässiger Schutz mehr vor PHN und ab dem sechsten Jahr kein Schutz mehr vor der Erkrankung überhaupt besteht [15]. In einer weiteren Langzeitstudie erfolgte eine Nachbeobachtung über elf Jahre. Eine signifikante Reduktion der Herpes-zoster-Inzidenz war nur bis zum achten Jahr nach der Impfung mit LZV zu beobachten [16].

Diese Ergebnisse wurden 2015 durch eine Metaanalyse untermauert. Cook et al. untersuchten die Persistenz der Wirksamkeit von LZV in allen verfügbaren klinischen Studien [17]. In den Review wurden sechs Studien eingeschlossen, davon drei RCTs und drei Beobachtungsstudien, eine davon mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 6,9 Jahren. Insgesamt konnte ein Zeitraum von etwa elf Jahren dargestellt werden. Die relative Risikoreduktion durch die einmalige Impfung mit LZV sank von etwa 60 % im ersten Jahr auf nahezu Null nach elf Jahren.

Vergleichbare Langzeituntersuchungen liegen für RZV bisher nicht vor. Gepoolte Daten aus den

beiden publizierten randomisiert kontrollierten Studien über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren zeigen für Geimpfte über 70 Jahre ebenfalls eine Abnahme des Impfschutzes, die jedoch deutlich geringer ausfällt als bei LZV (Tab. 2) [11]. Verlaufsdaten zum Schutz vor PHN fehlen.

Weitere Einzelstudien

Wir suchten ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien. Unter Verwendung der Suchbegriffe „Herpes zoster and (vaccination) and (randomized or randomised)“ fanden sich 225 Treffer in PubMed/Medline.

Die Durchsicht dieser Treffer erbrachte keine zusätzlichen relevanten randomisiert kontrollierten Studien, die nicht in den oben dargestellten Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bereits berücksichtigt worden waren.

Leitlinien

STIKO

Die deutsche Ständige Impfkommission STIKO empfiehlt RZV zur Prävention von Herpes zoster für sonst Gesunde ab dem Alter von 60 Jahren und für Personen mit Risikofaktoren (Tab. 3) ab dem 50. Lebensjahr mit der Begründung, dass für RZV in den zwei vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien [10, 11] eine ausreichend hohe Schutzwirkung hinsichtlich der Inzidenz von Herpes zoster und PZN nachgewiesen wurde [18]. Zudem sieht die STIKO es trotz fehlender klinischer Langzeitdaten aufgrund von Langzeituntersuchungen der Immunantwort als gegeben an, dass der Impfschutz über mindestens neun Jahre bestehen bleibt. So zeigten die immunologischen Untersuchun-

gen zwar eine Abnahme der Glykoprotein-E-spezifischen CD4⁺-Zellen und der Anti-Glykoprotein-E-Antikörperkonzentration in den ersten vier Jahren nach der Impfung, aber keine weitere Abnahme in den folgenden Jahren [19, 20].

Die STIKO weist auch darauf hin, dass der rekombinante Totimpfstoff im Gegensatz zur LZV bei Immunsupprimierten appliziert werden könne. Abgesehen von einer Studie nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation gibt es jedoch für die verschiedenen Formen der Immunsuppression bisher nur Studien zur Immunogenizität und keine klinischen Wirksamkeitsstudien. Die randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation wies im ersten Jahr nach der Impfung eine Effektivität von 68 % zur Verhinderung einer Herpeszoster-Erkrankung und von 89 % zur Verhinderung einer PHN nach und liegt damit unter der Impfeffektivität bei Gesunden [21].

Die Zosterimpfung mit RZV wird in Deutschland seit Mai 2019 ab dem 60. Lebensjahr durch die gesetzliche Krankenversicherung bezahlt.

In einem vorangegangenen Epidemiologischen Bulletin begründet die STIKO die Ablehnung der LZV mit dem raschen Wirkverlust und dem ungünstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil [22].

Impfplan Österreich 2019

Auch die Abteilung für Impfwesen des Bundesministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz in Österreich empfiehlt – bereits für alle ab dem 50. Lebensjahr – die Herpes-zoster-Impfung mit der re-

kombinanten Totvakzine, mit der gleichen Argumentation wie die STIKO [23]. LZV wird nicht mehr empfohlen. In Österreich erfolgt trotz der Empfehlung keine Finanzierung der Impfung durch die Sozialversicherung.

Advisory Committee on Immunization Practices (USA)

Auch das amerikanische ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) empfiehlt die rekombinante Vakzine ab einem Alter von ≥ 50 Jahren. Allerdings stimmten nicht alle Mitglieder des ACIP dieser Präferenzempfehlung zu (Stimmenaufteilung acht zu sieben). Obwohl beide Impfstoffe für Patienten ab 50 Jahren zugelassen sind, empfiehlt das ACIP wegen der kurzen Schutzdauer sowie der niedrigen Inzidenzrate gegen die LZV für Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren [7].

Kosteneffektivität

Neben der klinischen Effektivität spielen für ein Gesundheitssystem bei begrenzten Ressourcen auch die Kosten einer präventiven Intervention eine wesentliche Rolle. Die Kosten einer vollständigen Impfung mit RZV belaufen sich auf 226,80 Euro pro Person. Die Umsetzung der STIKO-Empfehlung (Impfung aller Menschen > 60 Jahre) wäre also für die Kassen in Deutschland mit Ausgaben von ca. 3,5 Milliarden Euro verbunden. In einer niederländischen Modellrechnung wurde errechnet, dass die Impfung ab dem 60. Lebensjahr bei einer Bereitschaft, für ein gewonnenes „QALY“ (*quality-adjusted life year*) maximal 20.000 Euro auszugeben, höchstens 104,30 Euro/Person kosten dürfte [24]. Mit anderen Worten: die derzeitige Empfehlung verur-

Jahr nach Impfung	Impfeffektivität in % (95%-KI)
1	97,6 (90,9 bis 99,8)
2	92,0 (82,8 bis 96,9)
3	84,7 (69,0 bis 93,4)
4	87,9 (73,3 bis 95,4)

Tabelle 2 Impfeffektivität hinsichtlich der Inzidenz von Herpes zoster bei Personen > 70 Jahren [11]

Angeborene oder erworbene Immundefizienz oder Immunsuppression
HIV-Infektion
Rheumatoide Arthritis
Systemischer Lupus erythematodes
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale
Chronische Niereninsuffizienz
Diabetes mellitus

Tabelle 3 Personengruppen, für welche die STIKO eine RZV ab dem 50. Lebensjahr empfiehlt

sacht Kosten in Höhe von fast 50.000 Euro pro gewonnenem QALY.

Fazit

Zur Prävention der Gürtelrose und der postherpetischen Neuralgie stehen zwei Impfstoffe zur Verfügung, ein 2006 zugelassener Lebendimpfstoff und ein 2017 zugelassener rekombinanter Totimpfstoff. Für beide Impfstoffe wurde eine Impfeffektivität hinsichtlich der Prävention der Gürtelrose und hinsichtlich postherpetischer Neuralgien für Menschen ≥ 50 Jahre nachgewiesen. Obwohl bisher keine direkten Vergleichsstudien durchgeführt wurden, ist aufgrund indirekter Vergleiche wahrscheinlich, dass die Impfeffektivität der zweimaligen Impfung mit der Totvakzine höher ist als diejenige der einmaligen Impfung mit Lebendvakzine.

Für die Lebendvakzine wurde durch Follow-up von bis zu elf Jahren nachgewiesen, dass die Impfeffektivität innerhalb weniger Jahre stark nachlässt. Spätestens nach sechs bis acht Jahren besteht wahrscheinlich kein hinreichender Schutz mehr. Immunologische Untersuchungen lassen vermuten, dass die Totvakzine hier etwas besser abschneidet. Klinische Belege, die über vier Jahre nach der Impfung hinausgehen, liegen jedoch bisher nicht vor.

Immunsupprimierte profitieren wahrscheinlich von der Impfung mit der Totvakzine, allerdings mit geringerer Impfeffektivität als Gesunde. Die Lebendvakzine ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert. Die klinischen Erfahrungen mit RZV bei Immunsupprimierten sind noch sehr begrenzt, vor allem hinsichtlich des Wirkzeitraums. Beide Impfstoffe führen im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger zu lokalen und systemischen unerwünschten Wirkungen, wobei diese bei RZV deutlich häufiger vorkommen als bei LZV. Schwere Nebenwirkungen sind sehr selten.

Die Entscheidung für die eher schlecht verträgliche Impfung sollte unter Abwägen der Vor- und Nachteile gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Die derzeitige Datenlage lässt Vorteile hinsichtlich der Effektivität für den rekombinanten Totimpfstoff erkennen, die aber durch die schlechtere Verträglichkeit relati-

viert werden. Hier erwarten wir weitere Langzeitdaten in den nächsten Jahren. Auch die Kosteneffektivität muss angesichts begrenzter Ressourcen in die Entscheidung mit einfließen.

Literatur

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 361–81
2. Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, Florescu C, Stefanati A. Varicella zoster virus vaccines: an update. *ImmunoTargets Ther* 2019; 8: 15–28
3. Tseng HF, Bruxvoort K, Ackerson B, et al. The epidemiology of herpes zoster in immunocompetent, unvaccinated adults ≥ 50 years old: incidence, complications, hospitalization, mortality, and recurrence. *J Infect Dis* 2019; epub ahead of print
4. Bricout H, Haugh M, Olatunde O, Gil Prieto R. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health* 2015; 15: 466
5. Holodniy M. Prevention of shingles by varicella zoster virus vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5: 431–43
6. Bharucha T, Ming D, Breuer J. A critical appraisal of „Shingrix“, a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccines Immunother* 2017; 13: 1789–97
7. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *Am J Transplant* 2018; 18: 756–62
8. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; Issue 11. CD008858
9. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271–84
10. 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: 2087–96
11. 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: 1019–32
12. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018; 363: k4029
13. 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
14. McGirr A, Widenmaier R, Curran D, et al. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: a network meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37: 2896–909
15. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1320–8
16. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 900–9
17. Cook SJ, Flaherty DK. Review of the persistence of herpes zoster vaccine efficacy in clinical trials. *Clin Ther* 2015; 37: 2388–97
18. Ständige Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epid Bull* 2018; 50: 541–67
19. 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: 863–8
20. 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 Vaccines Immunother* 2018; 14: 1370–7
21. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 123–33
22. Ständige Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes zoster Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen. *Epid Bull* 2017; 36: 391–411
23. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. *Impfplan Österreich 2019*
24. de Boer PT, van Lier A, de Melker H, et al. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Med* 2018; 16: 228