

# Wirksamkeit und Verträglichkeit des attenuierten Lebendimpfstoffs Zostavax® zur Prävention von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie

S. Raab-Pless und H. Bartz

Mit Kommentar von Prof. Dr. G. Gross

Universität Rostock

## ZUSAMMENFASSUNG

Zoster (syn. Herpes zoster, Gürtelrose) wird durch eine Reaktivierung von nach Primärinfektion latent u. a. in den Spinalganglien persistierenden Varicella-Zoster-Viren (VZV) verursacht. Die Inzidenz von Zoster und dessen Komplikationen, vor allem der Post-Zoster-Neuralgie, steigt ab dem Alter von 50 Jahren dramatisch an, diskutierte Hauptursache dafür ist eine im Alter sinkende VZV-spezifische zellvermittelte Immunität. Etwa jeder vierte Erwachsene erkrankt im Laufe seines Lebens bzw. jeder zweite, der ein Lebensalter von 85 Jahren erreicht. Das Beschwerdebild – insbesondere die massive Schmerzsymptomatik – führt bei Betroffenen zu starken Beeinträchtigungen der Lebensqualität und auch der Arbeitsfähigkeit. Die verfügbaren Therapiestrategien erzielen vielfach keine ausreichende Wirkung und können die Entwicklung von Komplikationen nicht verhindern.

Zostavax® ist die erste und derzeit einzige Möglichkeit zur Impfprävention von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie. Der Impfstoff wurde 2006 in den USA, Australien und in Europa einschließlich Deutschland, zur Prävention von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie zugelassen – zunächst bei Personen ab 60 Jahren und seit 2008 bereits bei Personen ab 50 Jahren. Bisher wurde der Impfstoff aufgrund begrenzter Produktionskapazitäten fast ausschließlich in den USA breit eingesetzt. Seit September 2013 steht Zostavax® nun auch in Deutschland zur Verfügung.

Der Impfstoff wurde in einem umfangreichen Studienprogramm geprüft und erzielte bei Erwachsenen ab 50 Jahren eine signifikante Verbesserung der VZV-spezifischen, zellvermittelten Immunität, reduzierte die Inzidenz von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie sowie die damit assoziierte Krankheitslast bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. Langjährige Anwendungserfahrungen aus den USA unter „Real-life-Bedingungen“ bestätigen die Studiendaten.

Impfempfehlungen bzw. Erstattungsmodus für Zostavax® sind international uneinheitlich geregelt. In Deutschland existiert aktuell keine Empfehlung durch die Ständige Impfkommission (STIKO) und damit auch keine Pflichterstattung durch die Krankenkassen. Jedoch empfiehlt die Sächsische Impfkommission (SIKO) bereits seit Anfang 2010 die Impfung gegen Herpes zoster als Standardimpfung für alle Personen über 50 Jahre. Zudem erstatten einige Krankenkassen schon die Kosten der Impfung.

**Schlüsselwörter:** Zoster · Herpes zoster · Gürtelrose · Post-Zoster-Neuralgie · antivirale Therapie · Zoster-Impfstoff

## 1. Einleitung

Nahezu alle Erwachsenen haben eine Primärinfektion mit dem ubiquitär vorkommenden Varicella-Zoster-Virus (VZV) durchgemacht und hatten bemerkt oder unbemerkt Varizellen (Windpocken) – meist bereits in der Kindheit. Nach der Primärinfektion persistiert das Virus in den Spinalganglien oder kranialen Ganglien der Hirnnerven, kann nach langer Latenzzeit reaktiviert werden und Zoster verursachen. Diese Reaktivierung wird in erster Linie mit einer reduzierten VZV-spezifischen zellvermittelten Immunität in Zusammenhang

gebracht, wie sie mit zunehmendem Alter und bei immunschwachen Personen zu beobachten ist.

In Deutschland sind – ähnlich wie in anderen westlichen Ländern – mehr als 99 Prozent aller Erwachsenen über 40 Jahren VZV-seropositiv und daher gefährdet, Zoster zu entwickeln.<sup>1</sup> Etwa jeder vierte Erwachsene erkrankt im Laufe seines Lebens an Zoster bzw. jeder zweite, der ein Lebensalter von 85 Jahren erreicht, wobei die Häufigkeit ab dem 50. Lebensjahr dramatisch ansteigt.<sup>2</sup>

Zoster äußert sich als häufig extrem schmerzhafter, unilateraler Hautausschlag, der in zwei bis vier Wochen abheilt. Eine besonders gefürchtete Komplikation ist die Post-Zoster-Neuralgie (PZN), ein chronischer neuropathischer Schmerzzustand, der über viele Monate bis sogar Jahre andauern bzw. schubförmig wiederkehren kann. Betroffene leiden unter beträchtlichen Beeinträchtigungen von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit. Die Therapie von Zoster und PZN gestaltet sich schwierig und vielfach unzureichend.

Zostavax<sup>®</sup> ist die erste und derzeit einzige Möglichkeit zur Impfprävention von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie. Der Impfstoff wurde u.a. in den USA und in Europa im Jahre 2006 für Personen ab 60 Jahren und im Jahr 2008 für Personen ab 50 Jahren zugelassen. Der Impfstoff wurde in einem umfangreichen Studienprogramm geprüft und erzielte bei Erwachsenen ab 50 Jahren eine signifikante Verbesserung der VZV-spezifischen, zellvermittelten Immunität, reduzierte die Inzidenz von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie sowie die damit assoziierte Krankheitslast bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. Langjährige Anwendungserfahrungen unter „Real-life-Bedingungen“ aus den USA bestätigen die Studiendaten.

In Europa war der Impfstoff aufgrund begrenzter Produktionskapazitäten bis auf wenige temporäre Ausnahmen nicht erhältlich. Seit September 2013 steht Zostavax<sup>®</sup> jedoch in Deutschland zur Verfügung.

## 2. Pathogenese

Das Varicella-Zoster-Virus (VZV) ist ein humanes  $\alpha$ -Herpesvirus. Fast jeder Erwachsene hat zumeist in der Kindheit eine VZV-Infektion durchgemacht und ist bemerkt oder unbemerkt an Varizellen (Windpocken) erkrankt. In Deutschland sind mehr als 99 Prozent aller Erwachsenen über 40 Jahren VZV-seropositiv und daher potenziell gefährdet, an Zoster zu erkranken.<sup>1</sup>

Nach der Erstinfektion wandert das Virus in die Spinalganglien oder kranialen Ganglien der Hirnnerven und persistiert dort latent. Nach Jahrzehnten kann eine Reaktivierung des VZV zur Manifestation von Zoster führen. Die genauen Mechanismen der Latenz und Reaktivierung von VZV sind zum großen Teil noch unbekannt. Jedoch scheint für die Kontrolle des persistierenden VZV – also die Verhinderung von Virusreaktivierung und Zoster-Manifestation – insbesondere die VZV-spezifische zellvermittelte Immunität eine zentrale Rolle zu spielen. Diese wird vermutlich durch stille Feiung als Reaktion auf subklinische Reaktivierungen von VZV oder Kontakt mit zirkulierendem VZV immer wieder aufgefrischt bzw. gestärkt und ist bei immunkompetenten jungen Erwachsenen gut ausgeprägt.

Als Hauptrisikofaktor für eine VZV-Reaktivierung und Zoster-Manifestation gilt die altersbedingte Abnahme der VZV-spezifischen zellvermittelten Immunität (im Rahmen der Immunseneszenz)<sup>3</sup> – möglicherweise kombiniert mit einer allmählich nachlassenden Immunität nach primärer VZV-Infektion.<sup>4</sup> Dadurch sinkt bildhaft gesprochen die immunologische

Kontrolle des Organismus unter eine gewisse Schwelle und ermöglicht die Virusreplikation sowie konsekutive Zellschädigungen. Parallel dazu kommt es – verstärkt ab der fünften Lebensdekade – zum Ansteigen von Inzidenz und Schwere der Zoster-Erkrankung sowie der Post-Zoster-Neuralgie.<sup>5</sup> In einer Studie stieg bei über 50-Jährigen im Vergleich zu jüngeren Personen das Risiko von PZN-Schmerzen (hier definiert als mindestens zwei Monate fortbestehende Schmerzen) um das 27,4-Fache.<sup>6</sup> Etwa 80 bis 85 Prozent von PZN betreffen Zoster-Patienten ab 50 Jahren.<sup>7</sup>

Als weiterer Risikofaktor einer VZV-Reaktivierung und Zoster-Manifestation gilt eine Schwächung der zellulären Immunabwehr durch beispielsweise Immundefektkrankheiten, immunsuppressive Therapien, Stress oder auch chronische Krankheiten wie Diabetes mellitus.

## 3. Krankheitsbild von Zoster

### 3.1 Symptome und Verlauf

Dem akuten Zoster geht meist eine zwei bis fünf Tage andauernde Prodromalphase mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie leichtem Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit voraus. Beim überwiegenden Großteil der Patienten treten brennende Prodromschmerzen (70–80 %) oder Sensibilitätsstörungen im Bereich von ein bis drei benachbarten Dermatomen auf. In seltenen Fällen bleiben Schmerzen das einzige Symptom (Zoster sine herpete).<sup>8</sup>

Im betroffenen Hautareal zeigt sich meist unilateral ein Erythem, gefolgt von segmental gruppierten Papeln. Binnen weniger Stunden zeigt sich das typische Zoster-Exanthem. Die Bläschenbildung dauert ein bis fünf Tage an, deren Abtrocknung erfolgt im Verlauf von sieben bis zwölf Tagen. Unkomplizierter Zoster heilt nach zwei bis vier Wochen ab. In dieser Zeit leiden 90 Prozent der Betroffenen unter akuten Schmerzen, die meist nach Abheilung des Exanthems abklingen.<sup>9</sup>

### 3.2 Komplikationen

Akute und chronische Komplikationen können das zentrale Nervensystem, die Haut oder die Augen betreffen. Im Bereich des befallenen Nervs können Hyperästhesien, Hämorrhagien und Nekrosen – auch als Folge von Sekundärinfektionen – auftreten.

Die PZN als häufigste und schwerwiegendste Komplikation tritt bei bis zu 30 Prozent der Zoster-Patienten auf und wird durch eine irreversible Zellnekrose (primäre Läsion oder Dysfunktion im Nervensystem) verursacht.<sup>8</sup> Sie wird üblicherweise als anhaltendes oder wiederkehrendes chronisches neuropathisches Schmerzsyndrom definiert, das mindestens drei Monate nach Abheilung der Hauteffloreszenzen persistiert.<sup>10</sup> In klinischen Studien werden auch andere Definitionen (Dauer von ein bis mehr als sechs Monaten nach Exanthemausbruch) verwendet.<sup>3</sup> Das PZN-Risiko steigt mit dem Alter (v.a. bei Patienten

über 70 Jahren), der Intensität des akuten Zoster-Schmerzes und des Hautexanthems sowie mit der Zeitspanne zwischen Auftreten der ersten Symptome und Behandlungsbeginn.<sup>11</sup>

Bei zehn bis 25 Prozent der Zoster-Patienten tritt Zoster im Bereich des Auges (Zoster ophthalmicus) auf, häufig mit Beteiligung von Augenstrukturen. Die Ausprägung kann schwerwiegend sein und von Konjunktivitis, Episkleritis, Skleritis, Uveitis und Iridozyklitis über nekrotisierende Retinitis, Sehnervenschädigung bis zum Sehverlust reichen. Auch entstellende Narben im Gesicht sowie bakterielle Superinfektionen sind möglich.<sup>3</sup> Die Post-Zoster-Neuralgie tritt nach Zoster ophthalmicus häufiger auf als nach anderen Zoster-Lokalisationen.

Kutane Komplikationen können als Folge einer bakteriellen Superinfektion sowie Streuung des Exanthems (v.a. bei Immundefizienten) auftreten. Viszerale Komplikationen infolge einer VZV-Virämie reichen von Pneumonie, Hepatitis und Enzephalitis bis zu einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie. Etwa drei Prozent der Patienten mit Zoster werden hospitalisiert. Todesfälle sind unter immunkompetenten Personen selten.<sup>3</sup>

### 3.3 Diagnose von Zoster

In seiner klassischen Manifestation erlauben die typischen Zeichen und Symptome von Zoster eine Diagnose mit Beginn des Exanthems. Gelegentlich ist eine Verwechslung mit anderen Hautkrankheiten wie Impetigo, Kontaktdermatitis, Follikulitis, Scabies, Insektenstichen, papulärer Urtikaria, Candida-Infektion, Dermatitis herpetiformis oder Herpes-simplex-Virus-Exanthem möglich. Das Fehlen eines Hautexanthems, z.B. vor dessen Beginn oder bei Zoster sine herpette, oder das Auftreten an untypischen Lokalisationen kann die Diagnose erschweren. In diesen Fällen ist eine labordiagnostische Abklärung (Nachweis von Antikörper, Antigen, Virus oder DNA) möglich.<sup>3</sup>

## 4. Krankheitslast des Zosters in Deutschland

### 4.1 Inzidenz

In westlichen Ländern ist die Zoster-Inzidenz bei immunkompetenten Personen bis zum Alter von 50 Jahren mit zwei bis drei Erkrankungen/1.000 Personenjahre (PJ) relativ niedrig und steigt danach rapide an.<sup>8</sup> Mehr als zwei Drittel der Zoster-Erkrankungen betreffen Erwachsene über 50 Jahren.<sup>3</sup> Allein in der fünften Lebensdekade verdoppelt sich die Inzidenz im Vergleich zur vierten Dekade. Etwa jeder vierte Erwachsene erkrankt im Laufe seines Lebens an Zoster bzw. jeder zweite, der ein Lebensalter von 85 Jahren erreicht. Auch das Risiko von Komplikationen wie PZN steigt mit zunehmendem Alter. Frauen sind scheinbar stärker betroffen als Männer.<sup>8</sup> Immunkompetente Personen erkranken häufiger als immunkompetente Personen.<sup>11</sup>

Eine Datenauswertung der Deutschen Kassenärztlichen Vereinigung für den Zeitraum 2007 bis 2008 belegt, dass die Epidemiologie in Deutschland jener in anderen westlichen

Ländern entspricht. Sie ergab bei Personen ab 50 Jahren eine Zoster-Inzidenz von 9,6/1.000 Personenjahre (PJ).<sup>12</sup> Die Inzidenz stieg mit zunehmendem Alter von 6,2 (50–54 Jahre) auf 12,5 (ab 80 Jahren)/1.000 PJ. Insgesamt waren jährlich über 300.000 Patienten ab 50 Jahren wegen Zoster in ambulanter und mehr als 14.000 in stationärer Behandlung. Pro Jahr wurden durchschnittlich 66 Zoster-assoziierte Todesfälle registriert, bei mit dem Alter zunehmender Mortalität. Die PZN-Inzidenz stieg bei Personen ab 50 Jahren altersabhängig von 0,43 auf 1,33/1.000 PJ.

### 4.2 Lebensqualität

Eine retrospektive Studie erhob mittels Fragebogen die Auswirkungen von Zoster und PZN auf die Lebensqualität bei 280 deutschen Patienten ab 50 Jahren, die innerhalb der letzten fünf Jahre einen schmerzhaften Zoster durchgemacht hatten.<sup>10</sup> Die meisten Patienten waren weiblich (Zoster 64 %, PZN 81 %), das Durchschnittsalter lag bei 63,5 Jahren.

60 Prozent berichteten über spontan auftretende Zoster-Schmerzen, die sich teilweise durch Reibung (30 %), Druck (28 %) oder Kontakt mit kalten Gegenständen (6 %) verstärkten. Der Zoster-Schmerz wurde als „brennend“ (58 %), „wie ein Elektroschock“ (13 %) oder als „schmerzhaft kalt“ (8 %) beschrieben. Die durchschnittliche Schmerz-Intensität (auf einer zehnteiligen Skala) lag im Gesamtkollektiv bei 6,3, bei Patienten mit akutem Zoster-Schmerz bei 6,2 und bei Patienten mit PZN bei 7,1. Als Schmerz-Maxima wurden von den Patienten mit akutem Zoster-Schmerz 7,0 und von PZN-Patienten 8,2 angegeben ( $p < 0,05$ ).

Ein Großteil der Patienten mit Zoster (73 %) und PZN (91 %) fühlte sich bei täglichen Aktivitäten, inklusive den Bereichen Arbeit, Studium, Mobilität, Hausarbeit, Familie und Freizeit durch erkrankungsbedingten Beschwerden eingeschränkt. Schmerzbedingte Beeinträchtigungen (zehnteilige Skala) waren am höchsten bezüglich Schlaf (4,9 HZ vs. 6,5 PZN), normaler Arbeit (4,4 vs. 6,1) und Stimmung (4,4 vs. 5,9). Viele Berufstätige mit akutem Zoster (64 %) und PZN (70 %) fühlten sich während der Erkrankung nicht arbeitsfähig. Der Gesamteinfluss auf die Lebensqualität war beträchtlich (4,2 akuter Zoster vs. 6,1 PZN,  $p < 0,05$ ). Insbesondere Patienten mit PZN berichteten, dass ihre Lebensqualität hochgradig (35 % vs. 17 % mit HZ) oder mittelgradig (50 % vs. 39 %) beeinträchtigt war.

## 5. Therapie von Zoster und ihre Grenzen

Orale antivirale Substanzen (Acyclovir, Valacyclovir, Famciclovir, Brivudin) werden mit dem Ziel eingesetzt, durch Hemmung der Virusreplikation Dauer und Schweregrad Zoster-assoziiierter Schmerzen sowie das Risiko von Komplikationen zu vermindern. Allerdings wird ein maßgeblicher Effekt in der Regel nur durch eine möglichst unverzügliche Anwendung innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Hautsymptomatik erzielt werden.<sup>3</sup> In der Praxis ist dies jedoch bei einem beträcht-

lichen Anteil der Patienten nicht der Fall. Laut einer Telefonbefragung in Deutschland bei Personen über 50 Jahren, die in den vorangegangenen fünf Jahren eine schmerzhafte Zoster-Episode durchgemacht hatten, erhielten zwar nahezu alle Betroffenen eine Therapie, jedoch nur 59 Prozent innerhalb der ersten drei Tagen nach Ausbruch des Exanthems.<sup>10</sup>

Die antivirale Therapie ist selbst bei frühzeitigem Einsatz nur partiell wirksam.<sup>3</sup> Aufgrund unzureichender Schmerzkontrolle wird sie häufig mit Kortikosteroiden und/oder Analgetika kombiniert. Außerdem ist sie nicht in der Lage, das PZN-Risiko zu senken. Ergänzend werden bei manchen Patienten mit manifester PZN Antidepressiva oder andere Substanzen eingesetzt.

Ungeachtet dieser multimodalen Ansätze wird in vielen Fällen kein zufrieden stellendes Ergebnis erreicht. So klagt etwa ein Fünftel der über 50-jährigen Zoster-Patienten trotz adäquater Therapie nach sechs Monaten noch über Schmerzen, bei 30 bis 70 Prozent der PZN-Patienten zeigt eine Behandlung keine ausreichende Wirkung.<sup>11</sup> Darüber hinaus steigt insbesondere bei älteren multimorbiden Personen das Risiko, dass Zoster-Medikamente schlechter vertragen werden bzw. Wechselwirkungen mit anderen Pharmakotherapien auftreten.<sup>3</sup>

## 6. Informationen zum Impfstoff Zostavax®

Der attenuierte Lebendimpfstoff Zostavax® ist seit 2006 u.a. in der Europäischen Union (EMA) und den USA (FDA) zur Prävention von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie zugelassen.<sup>13</sup> Er ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab 50 Jahren. Zostavax® frischt nachweislich die VZV-spezifische Immunität auf, von der man annimmt, dass sie zu einem Schutz gegen Zoster und Post-Zoster-Neuralgie führt. Der Zoster-Impfstoff greift nach bereits erfolgter Primärinfektion an. Ziel der Impfung ist es, insbesondere die zellvermittelte VZV-spezifische Immunität zu stärken und dadurch entweder den Ausbruch von Zoster zu verhindern oder die Schwere der Erkrankung zu mildern und dem Auftreten von Komplikationen wie Post-Zoster-Neuralgie entgegenzuwirken.

Eine Dosis (0,65 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält Varicella-Zoster-Virus, Stamm Oka/Merck (lebend, attenuiert), hochdosiert mit mindestens 19.400 plaquebildende Einheiten. Der Zoster-Lebendimpfstoff enthält denselben Virusstamm wie der Varizellen-Impfstoff des gleichen Herstellers, allerdings in einer mindestens 14-mal höheren Minimalpotenz.<sup>3</sup> Der Impfstoff wird einmalig subkutan, vorzugsweise im Bereich des Deltamuskels, injiziert. Ob und wann eine Wiederholungsimpfung erforderlich ist, bleibt Gegenstand langjähriger Beobachtungen nach Anwendung der Impfung. Vor einer Zoster-Impfung ist es nicht erforderlich, eine individuelle Varizellen-Anamnese einzuholen oder eine serologische Testung der VZV-Immunität durchzuführen.

Gegenanzeigen sind bekannte Überempfindlichkeit gegen Impfstoffbestandteile sowie Herstellungsrückständen (z.B. Neomycin), sowie – für alle Lebendimpfstoffe geltend – angeborene und erworbene Immundefizienz (als Folge einer akuten

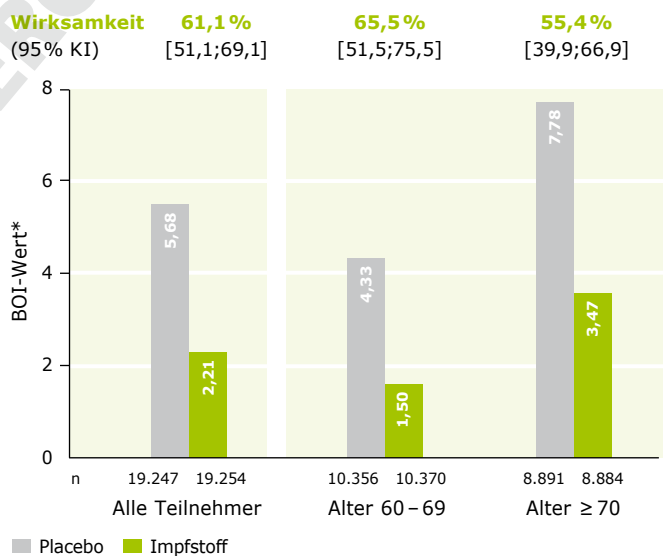
oder chronischen Leukämie, eines Lymphoms, anderer Erkrankungen des Knochenmarks oder des lymphatischen Systems, HIV sowie zelluläre Immundefizienz) sowie immunsuppressive Therapie (einschließlich hoher Dosen von Kortikosteroiden). Zostavax® ist jedoch nicht kontraindiziert bei Personen unter topischer/inhalativer oder niedrig dosierter systemischer Kortikosteroidtherapie oder bei Personen unter Kortikosteroid-Substitutionstherapie, z.B. bei Nebenniereninsuffizienz. Weitere Gegenanzeigen sind aktive, unbehandelte Tuberkulose und Schwangerschaft. Zostavax® ist nicht indiziert zur Behandlung von Zoster oder PZN.

Eine Übertragung des Impfvirus wurde in klinischen Studien mit Zostavax® nicht beobachtet. Post-Marketing-Erfahrungen lassen jedoch vermuten, dass in seltenen Fällen die Möglichkeit der Übertragung des abgeschwächten Impfvirus von Geimpften auf empfängliche Kontaktpersonen besteht. In sehr seltenen Fällen (1 von 10.000 Geimpften) wurden Varizellen berichtet.

Zostavax® kann gleichzeitig mit einem inaktivierten Grippe-Impfstoff – einzeln und an unterschiedlichen Körperstellen – injiziert werden. Die simultane Anwendung von 23-valentem Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff darf nicht erfolgen, da dies zu einer geringeren Immunogenität von Zostavax® führen kann.

## 7. Studienübersicht

Zostavax® wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm geprüft. Für die Zulassung im Jahr 2006 wurden für den Beleg von Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes neun klinische Studien mit insgesamt mehr als 40.000



\* BOI = Burden of Illness, Zosterbedingte Krankheitsbelastung/-beschwerden, ermittelt aus Häufigkeit und Schwere der Erkrankung sowie Schmerzdauer

**Abbildung 1.** Wirksamkeit von Zostavax® anhand der Reduzierung der Krankheitsbelastung/-beschwerden (modifiziert nach <sup>14</sup>)



Teilnehmern (Alter ≥ 60 Jahren) durchgeführt und den Behörden zur Beurteilung vorgelegt. Der Zulassungsstand in Europa ist mit 16 weiteren Studien u.a. zu Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit von Zostavax® bei mehr als 20.000 Teilnehmern im Alter von 50–59 Jahren begründet. Als wichtigste Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit sind folgende zu nennen:

Die SP-Studie (Shingles Prevention Study, SPS) war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie, die die Wirksamkeit des Impfstoffes in 22 US-amerikanischen Zentren mit einer Beobachtungszeit von bis zu 4,9 Jahren nach der Impfung prüfte.<sup>14</sup> In der STP-Studie (Short-Term Persistence Study, STPS) wurde nach Abschluss der SP-Studie bei einer Subgruppe die Wirksamkeitsdauer der Zoster-Lebendimpfstoff über weitere 3,5 bis vier Jahre beobachtet.<sup>15</sup> In der LTP-Studie (Long-Term Persistence Study) wurde an einer STP-Subgruppe die Wirksamkeit über einen Zeitraum von sieben bis zehn Jahre nach der Impfung evaluiert.<sup>13</sup> In die drei genannten Studien waren Patienten ab einem Alter von 60 Jahren eingeschlossen. Die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie ZEST (Zostavax® Efficacy and Safety Trial) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Zostavax® bei Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren. Sowohl in der SP-Studie als auch in ZEST wurde zusätzlich die Immunogenität von Zostavax® geprüft.<sup>16</sup>

### 7.1 Studie zur Prävention von Zoster mit Probanden ab 60 Jahren

Bei der SP-Studie<sup>14</sup> handelte es sich um eine der größten jemals weltweit durchgeführten Zulassungsstudien für Erwachsene.

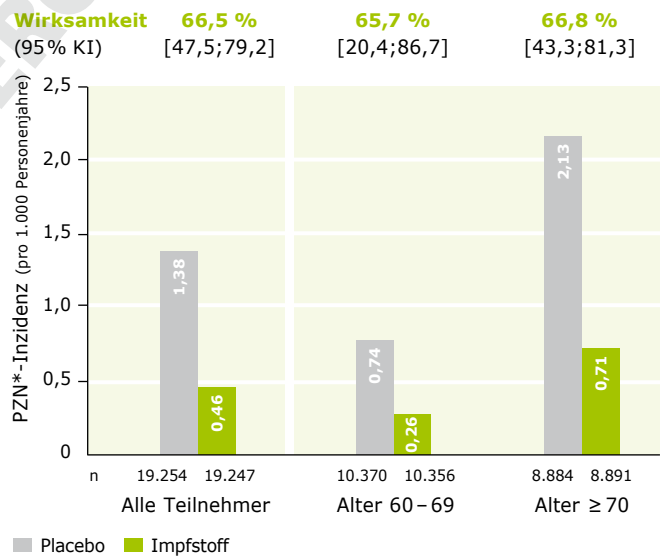
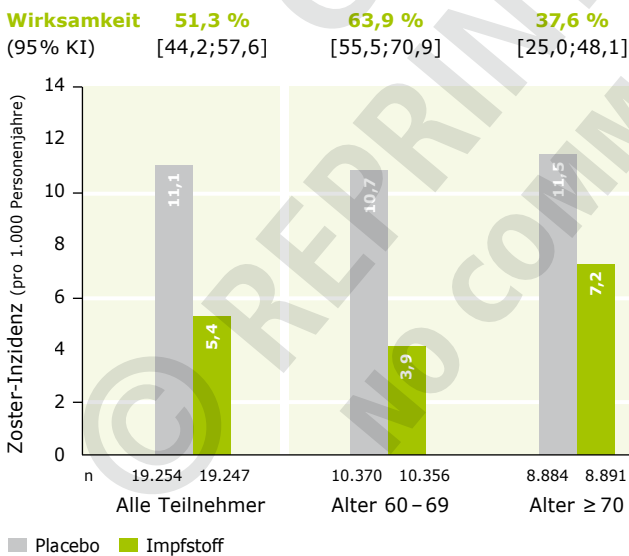
Im Zeitraum November 1998 bis September 2001 wurden 38.546 immunkompetente Probanden ab 60 Jahren eingeschlossen und erhielten entweder eine Dosis Zostavax® subkutan (n = 19.270) oder Placebo (n = 19.276). Die Beobachtung dauerte bis zu 4,9 Jahre (durchschnittlich 3,1 Jahre), mehr als 95 Prozent der Teilnehmer konnten über die gesamte Beobachtungszeit evaluiert werden.

#### Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt Zoster-bedingte Krankheitsbelastung (BOI = Burden of Illness, ermittelt aus Häufigkeit und Schwere der Erkrankung sowie Schmerzdauer) wurde in der Impfstoffgruppe relativ um 61 Prozent (95% KI [51;69]) reduziert. Der protektive Effekt war in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre ausgeprägter als bei Patienten ab 70 Jahren (66 % (95 % KI [52;76]) vs. 55 % (95 % KI [34;67]), n.s.; p = 0,266) (Abb. 1).

Die Zoster-Inzidenz (sekundärer Endpunkt) sank im Gesamtkollektiv der geimpften Probanden signifikant um 51 Prozent (95 % KI [44;58]); 5,4 vs. 11,1/1.000 PJ; p < 0,001). Bei Probanden im sechsten Lebensjahrzehnt lag die Wirksamkeit des Impfstoffes bei 64 Prozent (95 % KI [56;71]) und bei Probanden ab 70 Jahren bei 38 Prozent (95 % KI [25;48]) (Abb. 2).

Die PZN-Inzidenz (sekundärer Endpunkt) wurde um 67 Prozent reduziert (95 % KI: [48;79]; 0,5 vs. 1,4/1.000 PJ; p < 0,001). Die Wirksamkeit der Impfung war bei Probanden unter und über 70 Jahren vergleichbar (Abb. 3). Das Risiko, nach einer Zoster-Erkrankung eine PZN zu bekommen, war bei geimpften Probanden niedriger (9 vs. 13 % unter Placebo). Besonders ausgeprägt war dieser Effekt ab einem Alter von 70 Jahren (10 vs. 19 %).



\* PZN = Vorliegen von Schmerzen (Schweregrad ≥ 3 auf einer Skala von 0 bis 10) über 90 Tage nach Herpes zoster-Exanthemausbruch hinaus

**Abbildung 2.** Wirksamkeit von Zostavax® anhand der Reduzierung der Zoster-Inzidenz: Rückgang bei Probanden ab 60 Jahren – Ergebnisse aus der SP-Studie (modifiziert nach <sup>14</sup>)

**Abbildung 3.** Wirksamkeit von Zostavax® gegen das Auftreten von Post-Zoster-Neuralgie (modifiziert nach <sup>14</sup>)

Zostavax® reduzierte die Inzidenz von Zoster mit schwerem und lang anhaltendem Schmerz (kombinierter Schmerz-Score [Produkt aus Schwere und Dauer] > 600) um 73 Prozent (95 % KI [46;87]). Bei Geimpften, die an Zoster erkrankten, senkte Zostavax® die durchschnittliche Dauer von Schmerzen und Beschwerden signifikant (21 vs. 24 Tage unter Placebo;  $p = 0,03$ ). Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten verringerten sich der kombinierte Schmerz-Score um 22 Prozent ( $p = 0,008$ ) und das Risiko, an Zoster mit schwerem und lang anhaltendem Schmerz zu erkranken, um 52 Prozent (95 % KI [7;74]), (von 6,2 auf 3,5 %).

Bei Geimpften, die eine PZN entwickelten, senkte Zostavax® den PZN-Schmerz signifikant. Im Zeitraum von 90 Tagen nach Ausbruch des Exanthems bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verringerte sich der kombinierte Schmerz-Score um 57 Prozent ( $p = 0,016$ ).

Zoster ophthalmicus trat bei 35 Probanden der Zostavax®-Gruppe und bei 69 Probanden der Placebo-Gruppe auf, auch Sehstörungen waren deutlich seltener (Zostavax® 2 Probanden, Placebo 9 Probanden).

### Verträglichkeit

Zur Erfassung unerwünschter Ereignisse wurden an Probanden einer Untergruppe der SP-Studie (Zostavax®  $n = 3.345$ , Placebo  $n = 3.271$ ) Dokumentationsbögen ausgehändigt, um zusätzlich zum Routine-Monitoring Nebenwirkungen zwischen Tag 0 und Tag 42 zu erfassen. Häufigkeit und Schweregrad schwerer unerwünschter Ereignisse waren in der SP-Gesamtpopulation unter Impfstoff und Placebo vergleichbar (1,4 %), in der Substudie bei geimpften Personen etwas höher (1,9 % vs. 1,3 % Placebo), jedoch ohne klinisch bedeutsame Unterschiede aufzuzeigen. Lokalreaktionen traten an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (Zostavax® 48 %, Placebo 17 %;  $p < 0,05$ ), waren meist von milder Ausprägung und klangen innerhalb von vier Tagen ab. Im Beobachtungszeitraum wurden nur wenige Fälle eines zosterähnlichen Exanthems berichtet (Zostavax® 17 Fälle, Placebo 36 Fälle;  $p = 0,009$ ).<sup>6</sup> Insgesamt erwies sich der Impfstoff Zostavax® als sicher und gut verträglich.

### Immunogenität

Zostavax® induzierte eine signifikant höhere VZV-spezifische Immunantwort sechs Wochen nach Impfung. Die mittels gpELISA gemessene VZV-Antikörperkonzentration zeigte einen 1,7-fachen Anstieg, die mit dem IFN- $\gamma$ -ELISPOT ermittelte T-Zell-Aktivität stieg um das 2,2-fache (jeweils  $p < 0,001$  vs. Placebo).

## 7.2 Langzeitstudien zur Wirkung über 7 bis 10 Jahre

### 7.2.1 Studie zur Wirksamkeit bis zu 7 Jahren

Um die Wirksamkeit der Impfung mit Zostavax® über einen längeren Zeitraum zu verfolgen, wurde ein Teil der Studienteilnehmer der Shingles-Prevention-Study (SPS) in der sogenannten Short-Term-Persistence-Studie (STPS)<sup>15</sup> weiter beobachtet. Von Dezember 2004 bis Mai 2007 wurden mehr als 7.300 Zostavax®-Geimpfte und rund 7.000 Placebo-Empfänger, denen anschließend die Impfung mit Zostavax® angeboten wurde, eingeschlossen. Damit konnte ein Beobachtungszeitraum von 3,9 bis sieben Jahren nach Impfung beurteilt werden. Bei Einschluss in die STPS waren die Teilnehmer im Mittel 73,3 Jahre alt. In der Zostavax®-Gruppe traten 84 auswertbare Zosterfälle (8,4/1.000 PJ) auf, in der Placebo-Gruppe 95 Fälle (14,0/1.000 PJ). Während der Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 1,2 Jahre) betrug die Wirksamkeit des Impfstoffs hinsichtlich der Zoster-Inzidenz 40 Prozent (95 % KI [18;56]), hinsichtlich PZN 60 Prozent (95 % KI [-10; 87]) und im Hinblick auf die BOI 50 Prozent (95 % KI [14;71]).

Die innerhalb der SPS und STPS ermittelte Wirksamkeit als gemeinsame Analyse von Jahr 0 bis 7 betrug

- 49 Prozent (95 % KI [42;55]) bezüglich Reduzierung der Zoster-Inzidenz,
- 65 Prozent (95 % KI [47;77]) bezüglich der Senkung der Inzidenz der Post-Zoster-Neuralgie,
- 59 Prozent (95 % KI [49;67]) bezüglich Reduzierung der Krankheitsbeschwerden (gemessen im BOI).

Die Detailergebnisse der Untersuchungen aus den verschiedenen Beobachtungszeiträumen der SPS und der STPS finden sich in **Tabelle 1**.

**Tabelle 1: Wirksamkeit von Zostavax® in der Shingles-Prevention-Study (SPS) und Short-Term-Persistence-Study (STPS) über den Beobachtungszeitraum von bis zu 7 Jahren (modifiziert nach<sup>15</sup>)**

Zeit seit Randomisierung (Jahre)	Wirksamkeit hinsichtlich BOI* (95 % KI)	Wirksamkeit hinsichtlich PZN-Inzidenz** (95 % KI)	Wirksamkeit hinsichtlich HZ-Inzidenz*** (95 % KI)
<b>SPS</b> Jahre 0,0–4,9	61,1 % [51,1;69,1]	66,5 % [47,5;79,2]	51,3 % [44,2;57,6]
<b>STPS</b> Jahre 3,3–7,8	50,1 % [14,1;71,0]	60,1 % [-9,8;86,7]	39,6 % [18,2;55,5]
<b>SPS + STPS</b> Jahre 0,0–7,8	58,6 % [48,6;66,6]	64,9 % [47,4;77,0]	48,7 % [42,0;54,7]

\* BOI = Burden of Illness, Zosterbedingte Krankheitsbelastung/-beschwerden, ermittelt aus Häufigkeit und Schwere der Erkrankung sowie Schmerzdauer;

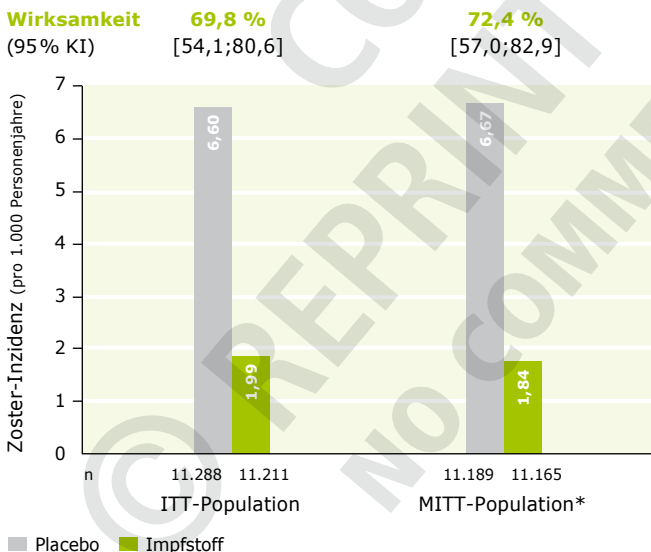
\*\* PZN-Inzidenz: Post-Zoster-Neuralgie-Erkrankungen/1.000 Personenjahre; \*\*\* HZ-Inzidenz: Zoster-Erkrankungen/1.000 Personenjahre

### 7.2.2 Studie zur Wirksamkeit im Zeitraum 7 bis 10 Jahre nach Impfung

Allen Teilnehmern der Placebo-Gruppe wurde während der STPS die Impfung mit Zostavax® aus ethischen Gründen angeboten, sodass für eine weiter folgende Nachbeobachtung in der sogenannten Long-Term-Persistence-Studie (LTPS)<sup>13</sup> keine Placebo-Gruppe als Vergleich herangezogen werden, sondern dieser mit historischen Placebo-Gruppen aus der SPS und LTPS erfolgen musste. Eine gemischte Auswertung über den Zeitraum 0 bis 7 Jahre konnte daher nicht angefertigt werden. Jedoch wurden rund 6.700 Zostavax®-Geimpfte aus der ursprünglichen SPS und STPS in dieser LTPS-Studie über einen weiteren Zeitraum von im Mittel 3,9 Jahre weiterbeobachtet und konnten somit insgesamt im Zeitraum von 7 bis 10 Jahren nach Impfung beurteilt werden. Bei Beginn der LTPS waren die Studienteilnehmer im Mittel 74,5 Jahre, 76 Prozent davon  $\geq$  70 Jahre.

Die in der LTPS ermittelte Wirksamkeit von Zostavax® betrug 21 Prozent (95 % KI [11;30]) in Bezug auf Reduzierung der Zoster-Inzidenz, 35 Prozent (95 % KI [9;56]) in Bezug auf Reduzierung der Post-Zoster-Neuralgie und 37 Prozent (95 % KI [27;46]) bezogen auf die Senkung der Krankheitsbeschwerden durch Zoster.

Diese Wirksamkeitsdaten sollten im Vergleich zur Wirkung der Impfung bei Patienten über 70 Jahren in der SPS-Studie diskutiert werden. So könnte sich eine für die Altersgruppe gute und konsistente Wirkung 10 Jahre nach Impfung zeigen.



\* Modifizierte Intent-To-Treat (MITT)-Population, definiert als Gesamtstudienpopulation (ITT) abzüglich jener Teilnehmer, die binnen 30 Tagen nach Zostavax®-Impfung – also innerhalb des Zeitfensters bis zur Vollaussprägung einer Immunität – Zoster entwickelt haben.

**Abbildung 4.** Wirksamkeit von Zostavax® anhand der Reduzierung der Zoster-Inzidenz: Rückgang in der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre – Ergebnisse aus der ZEST-Studie (modifiziert nach <sup>16</sup>)

### 7.3 Wirksamkeit und Sicherheit bei Probanden im Alter von 50 bis 59 Jahren

Die in Europa und Nordamerika durchgeführte, placebokontrollierte Doppelblindstudie ZEST (Zostavax® Efficacy and Safety Trial) untersuchte Wirkung und Verträglichkeit einer Dosis Zostavax® bei 22.439 Probanden im Alter von 50 bis 59 Jahren.<sup>16</sup> Die Probanden wurden im Mittel 1,3 Jahre (0 bis 2 Jahre) nachbeobachtet.

#### Wirksamkeit und Verträglichkeit

Zostavax® führte zu einer signifikanten Abnahme der Zoster-Inzidenz (2,0 vs. 6,6/1.000 PJ;  $p < 0,001$ ). Die protektive Wirksamkeit gegen Zoster (primärer Endpunkt) betrug 70 Prozent (95 % KI [54;81]) (Abb. 4).

Unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen traten bei 73 Prozent der Impf-Gruppe und bei 41,5 Prozent der Placebo-Gruppe auf, wobei dieser Unterschied in erster Linie durch höhere Raten von Lokalreaktionen an der Impfstelle sowie von Kopfschmerzen bedingt war. Die Raten an schweren unerwünschten Ereignissen innerhalb von 42 Tagen bzw. 182 Tage waren in beiden Gruppen vergleichbar (Zostavax® 0,6 % vs. Placebo 0,5 % bzw. Zostavax® 2,1 % vs. Placebo 1,9 %).

#### Immunogenität

An einer zufällig ausgewählten Untergruppe (n = 1.136 aus der Zostavax®- und n = 1.133 aus der Placebo-Gruppe) wurde die Immunantwort beurteilt. Sechs Wochen nach der Impfung war eine höhere VZV-spezifische Immunantwort festzustellen als unter Placebo. Mittels gpELISA wurde ein 2,3-facher Anstieg (95 % KI [2,2;2,4]) der VZV-Antikörperkonzentration nachgewiesen ( $p < 0,001$ ).

### 8. Erfahrungen aus der breiten Anwendung in den USA

Die in den klinischen Studien erhobenen Ergebnisse zu Wirkung sowie Verträglichkeit und Sicherheit decken sich mit jenen Erfahrungen, die in der breiten Anwendung von Zostavax® erzielt wurden.

#### Wirksamkeit

Eine US-amerikanische Kohorten-Studie untersuchte im Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2009 die Wirksamkeit der Zoster-Impfung in der Gesamtbevölkerung.<sup>17</sup> Dazu wurden die Daten von 766.000 geimpften und ungeimpften Personen ab 65 Jahren ausgewertet. Die Gesamt-Zoster-Inzidenz betrug 5,4 (95 % KI [4,6;6,4])/1.000 PJ in der geimpften Gruppe versus 10,0 (95 % KI 9,8;10,2)/1.000 PJ in der ungeimpften Gruppe. Durch die Impfung konnte die Zoster-Inzidenz in der Gesamtbevölkerung um 48 Prozent (95 % KI [39;56]), bei Immunkompetenten um 51 Prozent (95 % KI [41;59]) und bei Immunsupprimierten (z.T. in die Kontraindikation der Impfung fallende Patienten) um 37 Prozent (95 % KI [6;58]) reduziert werden.

Die PZN-Inzidenz sank in der Gesamtpopulation um 59 Prozent (95 % KI [21;79]). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Wirksamkeitsdaten der SP-Studie, welche Personen ab einem Alter von 60 Jahren einbezog.

Eine weitere retrospektive Kohortenstudie untersuchte im Zeitraum Januar 2007 bis Dezember 2009 das Zoster-Risiko nach Impfung bei über 60-jährigen Teilnehmern des „Kaiser Permanente Southern California Health Plan“ unter den Bedingungen der Allgemeinpraxis.<sup>18</sup> 75.761 Personen waren geimpft, 227.283 ungeimpft (Altersstratifizierung 1:3). Insgesamt konnte durch die Impfung das Zoster-Risiko um 55 Prozent (HR 0,45; 95 % KI [0,42;0,48]) reduziert werden, unabhängig vom Alter bei Impfung, Geschlecht, Rasse oder chronischen Krankheiten. Das Risiko für Zoster ophthalmicus sank um 63 Prozent (HR 0,37; 95 % KI [0,23;0,61]), jenes für Zoster-assoziierte Hospitalisierungen um 65 Prozent (HR 0,35; 95 % KI [0,24;0,51]).

### Sicherheitsprofil

Seit der Erstzulassung im Jahre 2006 wurden mehr als 15 Millionen Impfstoff-Dosen in den Handel gebracht, der überwiegende Großteil davon in den USA. Die unter Alltagsbedingungen gesammelten Beobachtungen bestätigen die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien.

Eine Postmarketing-Beobachtungsstudie (Phase IV) der US-amerikanischen Gesundheitsorganisation Kaiser Permanente Northern California untersuchte im Zeitraum 2006 bis 2007 die Sicherheit des Zoster-Impfstoffes bei 29.000 Personen ab 60 Jahren, die im Rahmen der medizinischen Routineversorgung geimpft worden waren.<sup>19</sup> Dabei wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums von 42 Tagen kein Anlass für Sicherheitsbedenken beobachtet.

Eine weitere große Kohortenstudie evaluierte insgesamt 193.083 geimpfte Personen ab 50 Jahren aus dem US-amerikanischen Vaccine Safety Datalink-Projekt.<sup>20</sup> In Übereinstimmung mit Postmarketing-Studien bestätigen die Studiendaten das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil des Zoster-Impfstoffes.

### 9. Empfehlungen zur Impfung gegen Zoster

Der Impfstoff Zostavax<sup>®</sup> wurde im Mai 2006 von den jeweils zuständigen Behörden zunächst in Australien, USA und Europa für die breite Anwendung zugelassen und in den USA, als weltweit erstes Land, im Juni 2006 eingeführt. Bereits im Oktober 2006 entschied sich die US-amerikanische Impfkommision (ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices) für eine allgemeine Empfehlung zur Zoster-Impfung für alle ab 60 Jahren. Die ausführliche Begründung zur Impfeempfehlung wurde 2008 publiziert.

Nach Erweiterung der Zulassung von Zostavax<sup>®</sup> auf Personen ab 50 Jahren basierend auf der Grundlage der Ergebnisse von ZEST befasste sich das ACIP mit dem Thema der Empfehlungsausweitung. Im Juni 2011 bestätigte das ACIP seine

Empfehlungsbegründung von 2008 für eine Routineimpfung von Personen ab 60 Jahren und stellte die Möglichkeit einer Erweiterung auf die Altersgruppe 50 bis 59 Jahre in Aussicht, sobald eine adäquate und stabile Versorgungssituation mit dem Impfstoff gewährleistet ist.<sup>21</sup> Aufgrund eingeschränkter Produktionskapazitäten des Herstellers war der Impfstoff bisher hauptsächlich in den USA und nur zeitweise in einigen europäischen Ländern verfügbar. Mit Inbetriebnahme zusätzlicher Produktionsstätten in den USA ist es möglich, den Impfstoff auch in Europa breitflächig einzuführen. In Deutschland ist der Impfstoff nun seit September 2013 erhältlich.

In Deutschland existiert derzeit keine Empfehlung durch die Ständige Impfkommision (STIKO) und damit auch keine Pflichterstattung durch die Krankenkassen. Jedoch empfiehlt die Sächsische Impfkommision (SIKO) bereits seit Anfang 2010 die Impfung gegen Zoster als Standardimpfung für alle Personen über 50 Jahre.<sup>5</sup> Darüber hinaus wird die Zoster-Impfung in Großbritannien, Österreich, Griechenland, Korea, Kanada, Australien und Israel empfohlen. Zostavax<sup>®</sup> wird in drei Ländern (Schweden, Großbritannien, USA) von der öffentlichen Hand finanziert, in zwei Ländern (Kanada, Australien) laufen diesbezügliche Verhandlungen. In Deutschland übernehmen bereits einige Krankenkassen freiwillig die Kosten für die Zoster-Impfung.

### 10. Diskussion

Das Varicella-Zoster-Virus (VZV) ist ein ubiquitär vorkommendes humanes  $\alpha$ -Herpesvirus. Fast jeder Erwachsene hat zumeist in der Kindheit eine VZV-Infektion durchgemacht und ist bemerkt oder unbemerkt an Varizellen (Windpocken) erkrankt. Das Virus persistiert nach der Primärinfektion in den Spinalganglien oder kranialen Ganglien der Hirnnerven und kann nach einer Latenzzeit reaktivieren und Zoster auslösen. In Deutschland sind – wie in anderen westlichen Ländern auch – praktisch alle Erwachsenen über 40 Jahren VZV-seropositiv und daher potenziell gefährdet, an Zoster zu erkranken. Als Hauptrisikofaktor für den Ausbruch von Zoster gilt die altersbedingte Abnahme der VZV-spezifischen, zellvermittelten Immunität (im Rahmen der Immunseneszenz). Der attenuierte Lebendimpfstoff Zostavax<sup>®</sup> ist als erster und bisher einziger Impfstoff seit 2006 u.a. in der Europäischen Union (EMA) und den USA (FDA) zur Prävention von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie zugelassen. Er ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Personen ab 50 Jahren. Zostavax<sup>®</sup> verstärkt nachweislich die VZV-spezifische Immunität, von der man annimmt, dass sie zu einem Schutz gegen Zoster und dessen Komplikationen führt.

In einem umfangreichen Studienprogramm zeigte Zostavax<sup>®</sup> bei Personen ab 60 bzw. 50 Jahren eine gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil. Unter der Impfung kam es zu einer signifikanten Senkung der Inzidenz von Zoster und seiner häufigsten und gravierendsten Komplikation, der Post-Zoster-



Neuralgie. Bei Personen, die trotz der Impfung erkrankten, wurden Dauer und Schweregrad von Zoster und Post-Zoster-Neuralgie reduziert. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen Lokalreaktionen an der Impfstelle, waren meist von milder Ausprägung und kurzer Dauer.

Zostavax® ist bereits seit 2006 in den USA und Europa zugelassen, kam aber aufgrund eingeschränkter Produktionskapazitäten bisher vorwiegend in den USA zum Einsatz. Bisher waren mehr als 15 Millionen Impfdosen im Handel. Die Erfahrungen unter „Real-life-Bedingungen“ bei großen Kollektiven der amerikanischen Bevölkerung bestätigen die Studiendaten bezüglich Wirkung und Verträglichkeit des Impfstoffes.

Die einmalige Zoster-Impfung wird vom Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) zur Prävention von Zoster für alle Personen ab 60 Jahren empfohlen. Bei einem Ausbau der Versorgungsstruktur könnte diese Empfehlung auf Personen ab 50 Jahren ausgeweitet werden. Neben den USA wird die Zoster-Impfung mit Zostavax® derzeit in Großbritannien, Österreich, Griechenland, Korea, Kanada, Australien und Israel empfohlen. Zostavax® wird in drei Ländern (Schweden,

Großbritannien, USA) von der öffentlichen Hand finanziert, in zwei Ländern (Kanada, Australien) laufen aktuell diesbezügliche Verhandlungen. In Deutschland wird die Impfung aktuell nicht von der STIKO empfohlen, jedoch besteht in Sachsen eine Empfehlung zur Impfung aller Personen ab 50 Jahren. Zostavax® ist seit September 2013 flächendeckend in Deutschland erhältlich. Die hohe Inzidenz von Zoster und dessen Komplikationen bei Personen ab 50 Jahren und die damit verbundenen massiven Beeinträchtigungen von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit bei gleichzeitig unzulänglichen Therapieoptionen sowie die Tatsache sprechen für den breiten Einsatz einer Impfung zur Krankheitsprävention. Dies gilt umso mehr als die bereits jetzt massiven Zoster-assoziierten Belastungen für Gesundheits- und Sozialsystem parallel zu den demographischen Entwicklungen weiter ansteigen werden.

*Offenlegung: Die Autoren Dr. med. Silke Raab-Pless und Dr. med. Holger Bartz sind Mitarbeiter von Sanofi Pasteur MSD, Leimen. Die Autoren bedanken sich für die redaktionelle Bearbeitung des Reviews durch Dr. Monika Steinmaßl-Wirrer.*

## Expertenkommentar

von Prof. Dr. Gerd Gross, Universität Rostock

Zostavax® ist der einzige Impfstoff zur Prävention von Zoster. Alle vorliegenden Daten aus großen Studien sowie Erfahrungen unter „Real-life“-Bedingungen in den USA unterstützen seine Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil. Durch die Impfung wird eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Zoster, Post-Zoster-Neuralgie und zosterassoziierter Komplikationen erzielt. Bei Personen, die trotz Impfung erkranken, kommt es zu einer signifikant geringeren Ausprägung der Krankheitsbeschwerden.

Der Impfstoff ist aus mehreren Gesichtspunkten hochwillkommen. Einerseits ist vielen Zoster-Patienten eine antivirale Therapie nicht oder nicht rechtzeitig zugänglich, andererseits lässt sich damit die Schmerzsymptomatik kaum verhindern. Zur akuten Schmerzlinderung sowie zur Prävention der Post-Zoster-Neuralgie wäre eine konsequent über einen längeren Zeitraum durchgeführte Schmerztherapie erforderlich, wie sie in der Realität jedoch nur selten zur Anwendung kommt – nicht zuletzt, weil die Beschwerdesymptomatik sowie das Komplikationsrisiko von Zoster häufig unterschätzt werden.

Zostavax® frischt die zelluläre Immunität auf und besitzt einen hohen Stellenwert in der Verhinderung chronischer Schmerzen und gravierender Komplikationen, die bis zum Funktionsverlust eines Organs wie dem Auge und erhöhter Mortalität reichen können. Daraus resultieren reduzierte Behandlungskosten sowie seltenere krankheitsbedingte Arbeitsausfälle und somit auch bedeutende gesamtökonomische Vorteile.

Da die Immunseneszenz bereits vor dem 50. Lebensjahr einsetzt, spricht vieles dafür, die Impfung bereits ab diesem Alter zu empfehlen. Bisherige Daten weisen darauf hin, dass der Impfstoff wirkt, seit er zugelassen ist und in den USA eingesetzt wird. Sollte sich erweisen, dass Zostavax® länger als zehn Jahre wirksam ist, wäre dies ein weiteres Argument, die Impfung bereits bei Personen ab 50 Jahren zu befürworten. Andernfalls wäre auch eine zweite Impfung eine vertretbare Option.

Als nächster Schritt ist von einem interdisziplinären Expertenkomitee eine Leitlinie zu Zoster und dessen Therapie und Prävention zu erstellen. Diese soll – flankiert von regelmäßigen Aufrufen und Informationsschreiben – die Kollegenschaft detailliert über die Problematik Zoster aufklären sowie auf die in Studien und unter Real-life-Bedingungen nachgewiesenen Vorteile der Impfung mit Zostavax® hinweisen. Mittelfristig wünschenswert wäre, dass die Impfung von der STIKO in Deutschland empfohlen wird.

## Fazit für die Praxis

- Das Varicella-Zoster-Virus (VZV) schlummert im Körper, in Deutschland sind etwa 99 Prozent der Erwachsenen über 40 Jahren VZV-seropositiv und haben ein potenzielles Risiko, an Zoster zu erkranken.
- Etwa jeder Vierte erkrankt im Laufe seines Lebens an Zoster, wobei das Risiko ab 50 Jahren aufgrund der abnehmenden VZV-spezifischen zellvermittelten Immunität deutlich steigt.
- Zoster und seine häufigste Komplikation, die Post-Zoster-Neuralgie (PZN), verursachen eine massive und mitunter lang anhaltende Schmerzsymptomatik, die zu starken Beeinträchtigungen der Lebensqualität führt.
- Die Behandlung von Zoster und PZN ist schwierig und unbefriedigend.
- Der attenuierte Lebendimpfstoff Zostavax® ist der erste Impfstoff zur Prävention von Zoster und PZN.
- Zostavax® verstärkt die VZV-spezifische zellvermittelte Immunität. Es ist anzunehmen, dass dadurch die Replikation und Reaktivierung von bereits seit Jahren im Körper latent persistierenden VZV kontrolliert wird.
- Zostavax® ist indiziert für Personen ab 50 Jahren.
- In großen klinischen Studien zeigte Zostavax® eine gute Wirksamkeit und senkte die Inzidenz von Zoster altersabhängig um 70 Prozent (bei 50–59-Jährigen) bzw. 51 Prozent (bei über 60-Jährigen) und die Inzidenz von PZN um 67 Prozent (bei den am häufigsten betroffenen Altersgruppen > 60 und > 70 Jahren).
- Zostavax® hat seine Wirksamkeit über mindestens sieben bis zehn Jahre gezeigt.
- In klinischen Studien wurde ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil festgestellt.
- Seit der Zulassung im Jahre 2006 wurden mehr als 15 Millionen Impfstoff-Dosen in den Handel (v.a. in den USA) gebracht, das Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit wurde unter „Real-life“-Anwendung bestätigt.
- Seit September 2013 steht Zostavax® in Deutschland zur Verfügung. Die Zoster-Impfung ab 50 Jahren wird bereits von der Sächsischen Impfkommission (SIKO) empfohlen.

## Literatur

- 1 Wutzler P et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001; 20: 121-24.
- 2 Bowsher D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. *Eur J Pain* 1999 Dec;3(4): 335-42.
- 3 Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of Herpes Zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(05): 1-30.
- 4 Burke BL et al. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 1982; 142(2): 291-3.
- 5 Impfpfehlungen E 1 und E 4 der Sächsischen Impfkommission aktualisiert zum 01.01.2010.
- 6 Choo PW et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157(11): 1217-24.
- 7 Yawn BP et al. A population-based study of the incidence and complications of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(11): 1341-9.
- 8 Wutzler P. Herpes zoster und postherpetische Neuralgie – Vorbeugung durch Impfung? *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 90-94.
- 9 Sanford M, Keating GM. Zoster Vaccine (Zostavax®) A Review of its Use in Preventing Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *Drugs Aging* 2010; 27(2): 159-76.
- 10 Weinke T et al. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life: a patient-reported outcomes survey. *Z Gesundh Wiss.* 2010; 18(4): 367-74.
- 11 Schiffner-Rohe et al. Herpes zoster in Deutschland. Eine retrospektive Analyse von GKV-Daten. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien* 2009; (151. Jg.) 4: 193-97.
- 12 Ultsch B et al. Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 173.
- 13 Fachinformation Zostavax® Stand Februar 2013.
- 14 Oxman MN, Levin MJ. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *Journal of Infectious Diseases* 2008; 197 Suppl2: S228-36.
- 15 Schmader KE et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(10): 1320-8.
- 16 Schmader KE et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(7): 922-8.
- 17 Langan SM et al. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PLOS Medicine* 2013; 10(4): e1001420.
- 18 Tseng FH et al. Herpes Zoster Vaccine in Older Adults and the Risk of Subsequent Herpes Zoster Disease. *JAMA* 2011; 305(2): 160-66.
- 19 Baxter R et al. Safety of Zostavax™ – A cohort study in a managed care organization. *Vaccine* 2012; 30(47): 6636-41.
- 20 Tseng FH et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *Journal of Internal Medicine* 2012; 271(5): 510-20.
- 21 Harpaz R, Hales CM, Bialek SR. Update on Herpes Zoster Vaccine: Licensure for Persons Aged 50 Through 59 Years. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(44): 1528