



Herpes Zoster-Impfempfehlung der STIKO

Dr. oec. Anette Siedler
RKI, FG Impfprävention

27. Jahrestagung der PEG, 07.-09.10.2021



Interessenkonflikte

- Keine



Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen

- Risiko-Nutzen-Bewertung der Impfung für die Bevölkerung
- Fragenkatalog der STIKO
 - Erreger und Krankheitsbild
 - Krankheitslast
 - Impfziel
 - Impfstoffe
 - **Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit**
 - Impfstrategie
 - Modellierungen
 - Number needed to vaccinate (NNV)
 - Implementierung der Impfeempfehlung
 - Evaluation

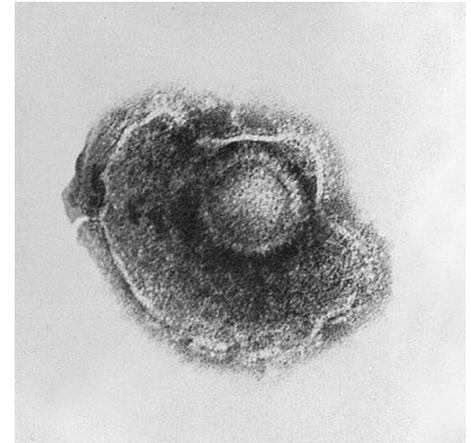
Quelle: www.stiko.de





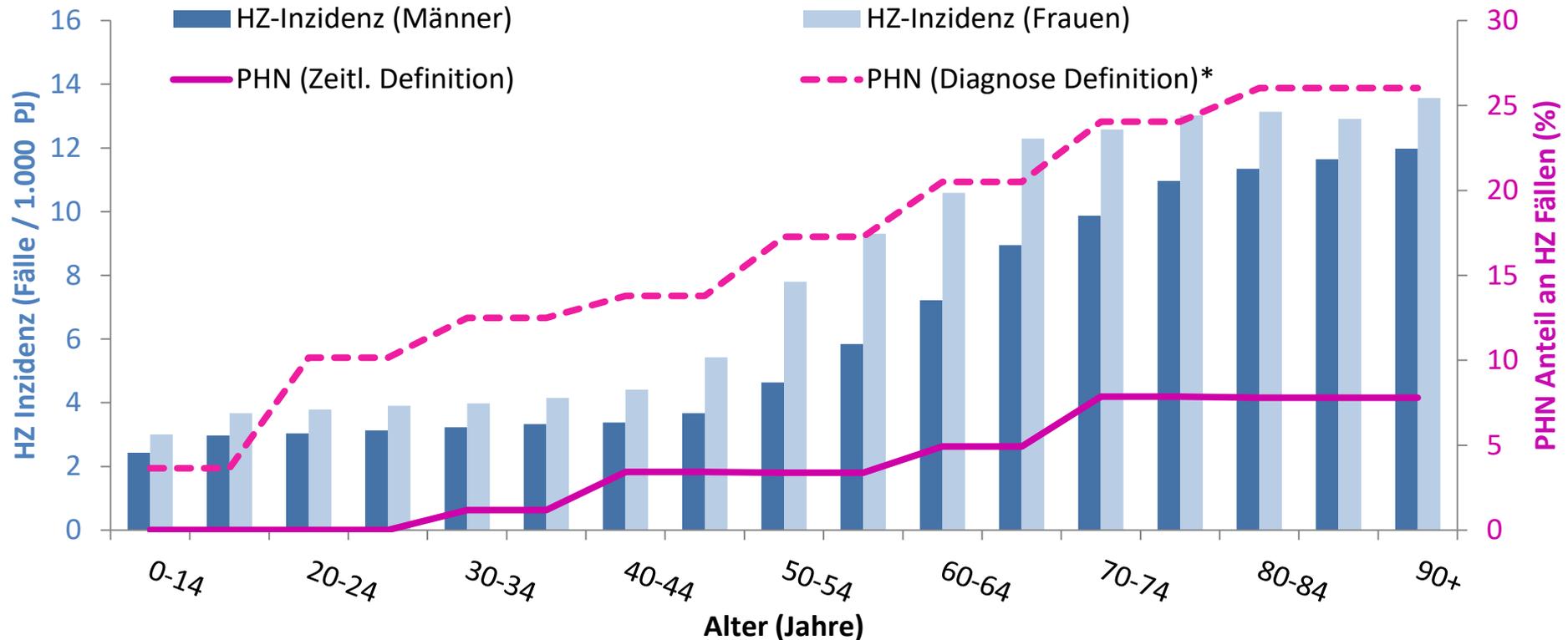
Herpes Zoster (Gürtelrose)

- **Varizella-Zoster-Virus (VZV):**
doppel-strängiges behülltes DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren
- Exogene Primärinfektion: Varizellen (Windpocken)
- Latenz: VZV verbleibt in Nervenzellen (Spinal- bzw. Hirnnervenganglien)
- **Endogene Reaktivierung:**
 - nach Jahren: Herpes Zoster als einseitig auftretender bläschenförmigen Ausschlag, meist auf ein einziges Dermatom bzw. wenige benachbarte Dermatome beschränkt
 - begleitet von erheblichen und oft lang anhaltenden Schmerzen entlang der betroffenen Dermatome (→ Post-Zoster-Schmerz, PHN)
- **Diagnostik:** klinisches Bild, Virus-Nachweis im Bläscheninhalt (PCR)
- **Therapie:** antivirale Therapie und Schmerztherapie
- **Lebenszeitrisiko** in der Allgemeinbevölkerung: 20-30%





Epidemiologie - HZ und PHN in Deutschland



- Über 306.000 HZ Fälle bei > 50-Jährigen pro Jahr (9,33 HZ Fälle/1.000 PJ)
- Zwischen 6% und 20% der HZ Fälle bei > 50-Jährigen entwickelt eine PHN

Quelle: Ultsch et al. 2011 | Ultsch et al. 2012 | * Damm et al. (submission intended) | PJ = Personenjahre



Krankheitslast des Herpes zoster in Deutschland

- **PHN-Inzidenz:**
 - PHN-Inzidenz 0,43 - 1,33/1.000 PJ, ($\text{♀} > \text{♂}$) (Ultsch, BMC Inf Dis 2011)
 - Auftreten in 11,5% - 14,9% aller HZ-Fälle, Anteil mit Alter zunehmend (Hillebrand, J Infect 2015)
- **HZ-Hospitalisierung:** (www.gbe-bund.de)
 - ca. 20.000 Fälle 50+ J p.a.; dar. 60% mit Komplikationen (z.B. ZNS, Z.ophthalmicus, ...)
 - Hospitalisierungsinzidenz steigt mit Alter 0,13/1000 PJ (50-54J) → 1/1000 PJ (80+J)
- **HZ-Komplikationsrate:** (Hillebrand, J Infect 2015)
 - 28% (z.B. Z. ophthalmicus, Z. encephalitis, Z. meningitis)
- **HZ-Mortalität relativ niedrig:**
 - 0,21/100.000 PJ (50+J) (Ultsch, BMC Infect Dis 2011)
 - ca. 75 Todesfälle 50+J p.a. (Median 2005-2014) (Todesurs.stat., www.gbe-bund.de)
- **Kosten für HZ und PHN:**
 - 182 Mio € p.a. für Gesellschaft bzw. 105 Mio € p.a. für GKV (Ultsch B (2013) Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. Eur J Health Econ)



Krankheitslast des HZ (Zusammenfassung)

- Risiko an HZ zu erkranken, für Komplikationen bei HZ sowie für Krankenhausbehandlung steigt ab 50 Jahren mit zunehmendem Alter an
- HZ-Inzidenz ist ab dem Alter von ca. 70 Jahren, PHN-Inzidenz ab 80 Jahren am höchsten
- Frauen sind in jedem Alter stärker betroffen als Männer
- Patienten mit eingeschränktem Immunsystem haben ein höheres Risiko für HZ und seine Komplikationen als Immungesunde
- Krankheitsbedingte Todesfälle sind eher selten
- Behandlung von HZ und seinen Komplikationen, einschl. PHN, hoher Kostenfaktor für die Sozialsysteme

(1) Ultsch B (2011) Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. BMC Infect Dis

(2) Siedler A (2014) Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. Hum Vaccin Immunother

(3) Hillebrand K (2015) Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. J Infect

(4) Ultsch B (2012) Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. Eur J Health Econ



Impfziel: Was erwarten wir von einer Impfung?

- **Substanzielle Reduzierung der HZ-Erkrankungen, ihrer Komplikationen und Langzeitfolgen**
- Schutz vor Erkrankung bei Personen, die für die Erkrankung besonders vulnerabel sind (60+ Jahre; Personen mit Grunderkrankung)
- Gewährleistung eines langanhaltenden Schutzes
- Impfstoffsicherheit
 - nebenwirkungsarm
 - Keine zusätzlichen Risiken durch Impfung im Vergleich zum Risiko einer Erkrankung



Verfügbare Impfstoffe

Lebendimpfstoff (Zostavax)

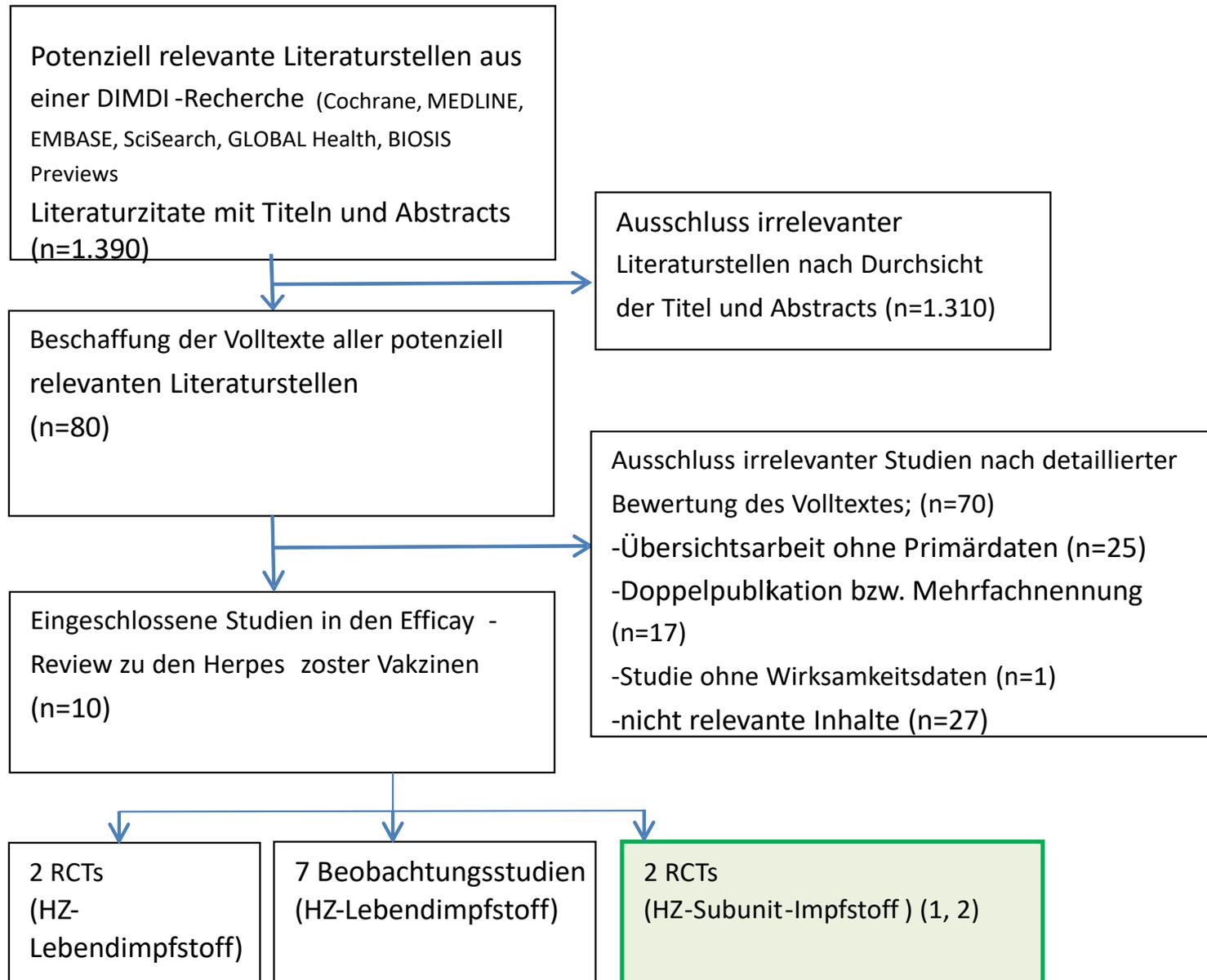
- Zulassung 2006; verfügbar seit 2013
 - Attenuierter Lebendimpfstoff
 - Zulassung ab 50J.
 - 1-Dosen Impfschema
 - Kontraindikationen u.a.:
 - Angeborene und erworbene Immundefizienz
 - Immunsuppressive Therapie
 - Koadministration mit Influenza-Impfstoff möglich
 - Wirksamkeit:
 - nimmt mit zunehmendem Alter ab
 - Dauer begrenzt (≤ 7 Jahre)
 - Modellierung: geringer Effekt
- **Nichtempfehlung (Aug. 2017)**
Epid-Bull 36/2017

Totimpfstoff (Shingrix)

- verfügbar seit Mai 2018
 - Rekombinanter adjuvantierter Totimpfstoff
 - Generelle Zulassung ab 50J.; bei erhöhtem HZ-Risiko ab 18 J.
 - 2-Dosen Impfschema
 - Koadministration mit nichtadjuvantiertem Influenza-Impfstoff, PPSV23 und dTap möglich
 - Wirksamkeit:
 - Mind. 90% über alle Altersgruppen
 - Dauer mind. 9 Jahre
 - Modellierung: größter Effekt bei Impfung mit 60J.
- **Empfehlung (Dez. 2018)**
Epid-Bull 50/2018



Ergebnisse der Literatursuche – Wirksamkeit



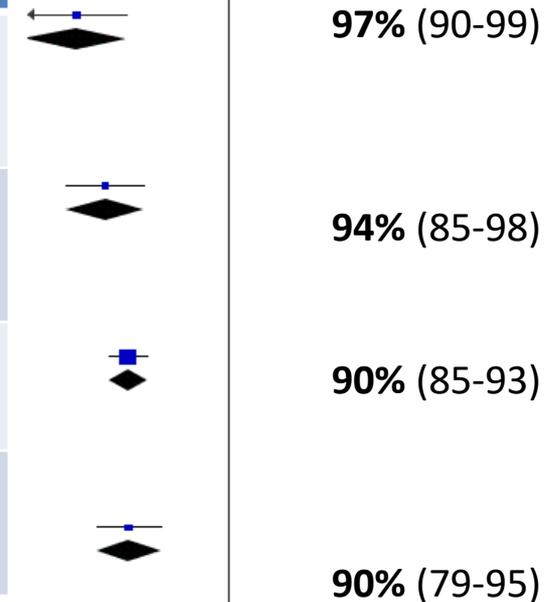


Shingrix: Impfstoff-Wirksamkeit gegen HZ nach Alter

RCT

Altersgruppe (Jahre)	Zoster-Impfstoff		Placebo		Risk-Ratio (KI)
	HZ	Gesamt	HZ	Gesamt	
50-59	3	12.245	95	12.163	0,03 (0,01-0,1)
60-69	5	7.674	83	7.582	0,06 (0,02-0,15)
70-79	24	26.637	235	26.332	0,10 (0,07-0,15)
≥ 80	8	7.001	75	6.739	0,10 (0,05-0,21)

VE (95% KI):

 Risk Ratio
M-H, Fixed, 95% CI


- Impfeffektivität (VE) 92% (81-94) über alle Altersgruppen
- VE mit zunehmendem Alter immer noch hoch
 - 97% (50-59 J) → 90% (≥70J)

 0.01 0.1 1 10 100
Favours [experimental] Favours [control]

Lal, H., et al. (2015). "Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults." *N Engl J Med.* (ZOE-50)

Cunningham AL, et al. (2016) Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* (ZOE-70)

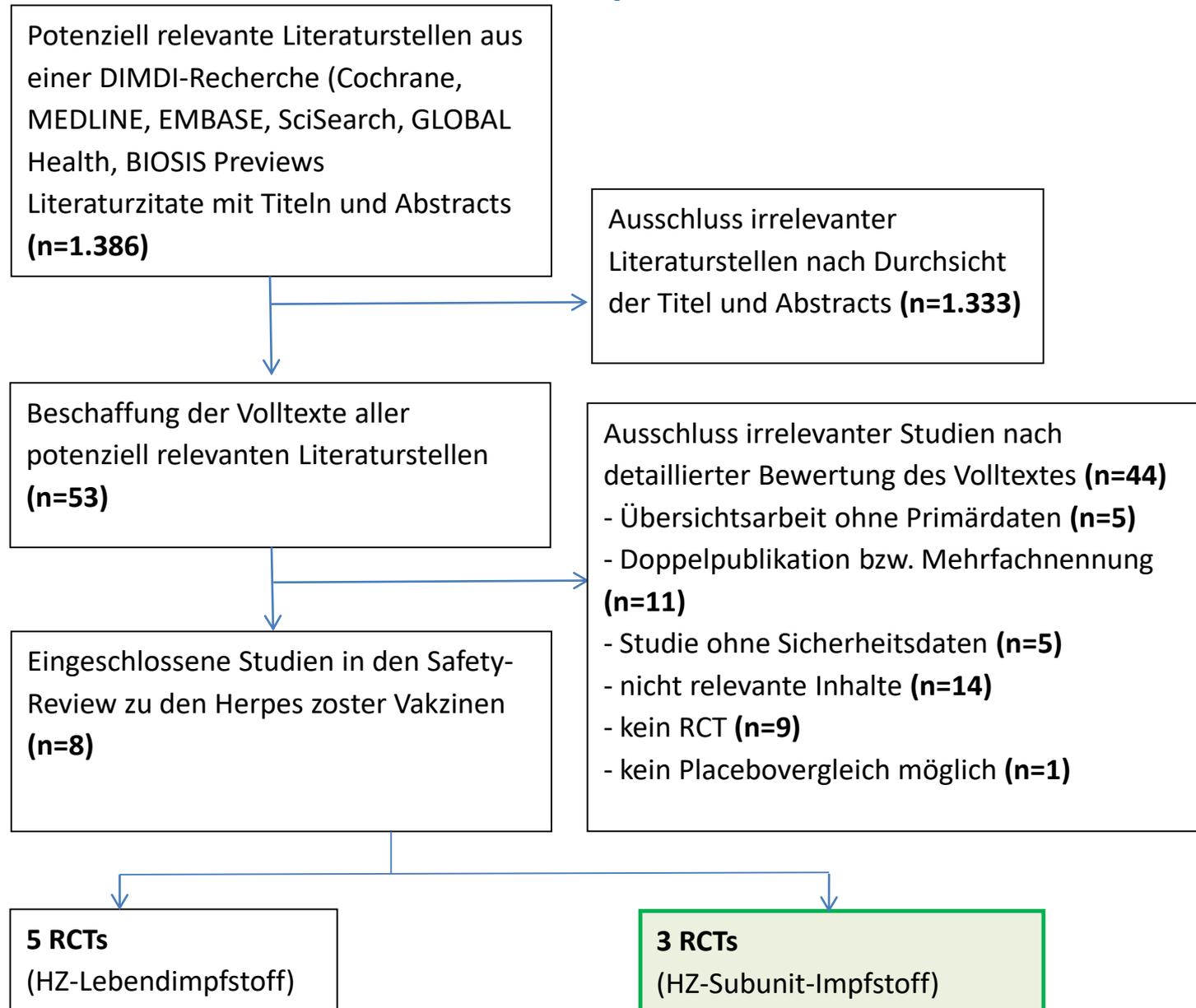


Zusammenfassung Wirksamkeit Shingrix

- Shingrix kann bei Personen >50 Jahre **HZ** effektiv verhindern
 - VE 92% (81-94) über alle Altersgruppen
 - Schutz vor HZ nimmt mit zunehmendem Alter leicht ab
 - 97% (50-59 J) → 90% (≥70J)
 - Schutz nimmt mit der Zeit nach Impfung leicht ab
 - >84% nach 7 Jahren (*Boutry 2021*)
 - Tendaussagen zur Dauer des Schutzes nur anhand immunolog. Daten:
 - Nachweis einer Immunantwort bis 9 Jahre nach Impfung
 - CD4⁺T-Zellen und anti-gE-Ak-Konzentrationen ab Jahr 4 nach Impfung auf gleichbleibend hohem Niveau
 - 6-fach über Prävakzinierungswert bis 7 Jahre nach Impfung (*Boutry 2021*)
- HZ/su-Totimpfstoff bietet Schutz vor **PHN** durch die Verhinderung von HZ
 - für Wirksamkeitsnachweis gegenüber PHN sind Fallzahlen in den meisten Altersgruppen jedoch zu gering
 - 82% (64-91) über alle Altersgruppen



Ergebnisse der Literatursuche – Impfstoffsicherheit





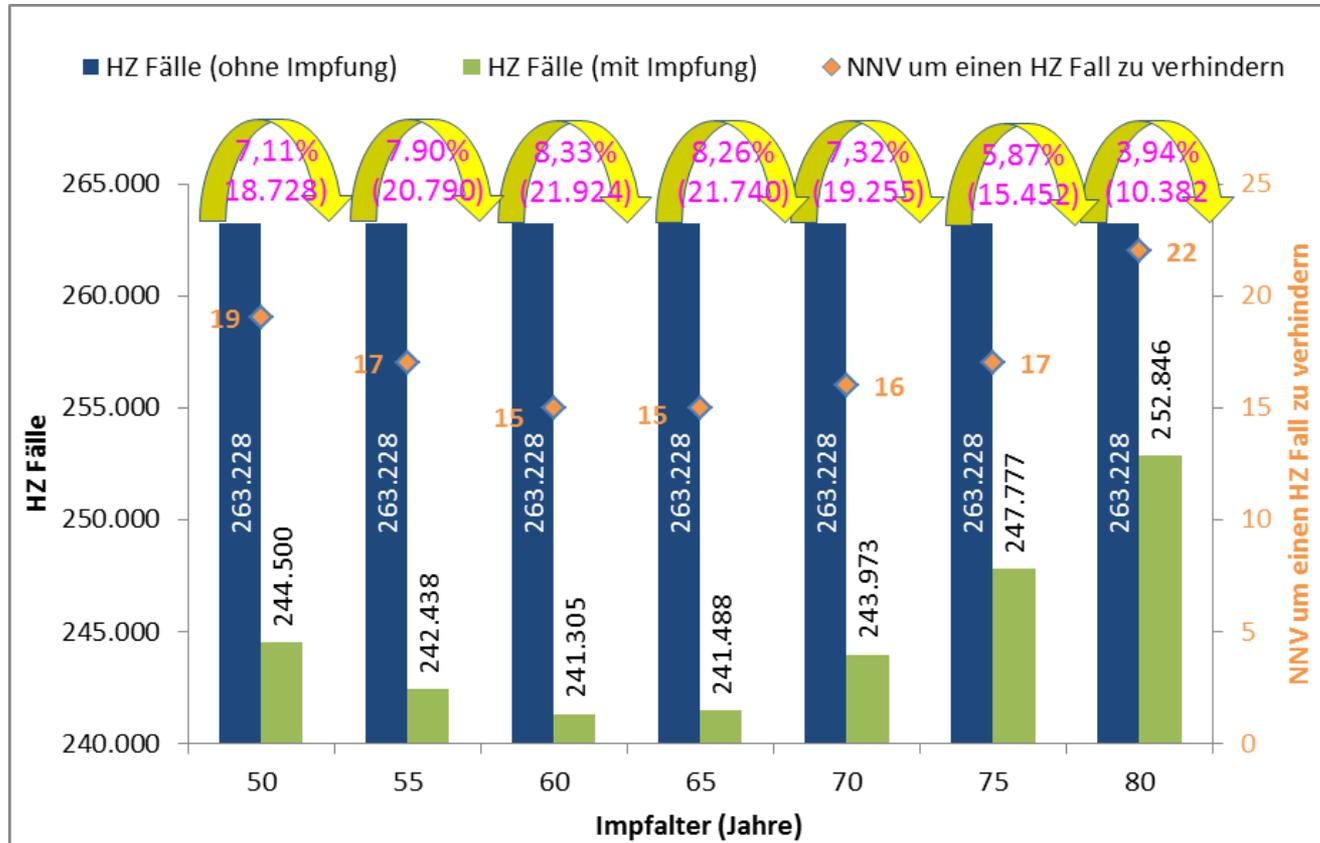
Sicherheit von Shingrix:

- außerordentlich reaktogen
- Lokalreaktionen und systemische Reaktionen des Grades 3 treten bei etwa jeder 10. geimpften Person auf
- Impfreaktionen sind von kurzer Dauer
 - 2 bis 3 Tage bei Lokalreaktionen
 - 1 bis 2 Tage bei systemischen Reaktionen
 - 1 bis 2 Tage bei “Grad 3” Reaktionen
- Kein Signal für schwere Nebenwirkungen oder für potenziell immunvermittelte Erkrankungen
- Keine Todesfälle in Zusammenhang mit der Impfung

1. Lal, H., et al. (2015). *Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med.*

2. Cunningham AL, et al. (2016) *Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med.*

3. Chlibek, R., et al. (2013). *Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. J Infect Dis*



- Markov Modell: verfolgt Kohorte von 1 Mio 50-Jähriger bis zum Lebensende
- Impfalter variiert in 5-Jahresschritten
- Annahmen zu Inzidenzen und VE entsprechend der syst. Reviews
- Impfquote: 35%
- Ergebnis: verhinderbare Fälle, NNVs
- gesundheitsökon. Bewertung: Kosten, ICER

- Die meisten HZ-Fälle können beim Impfen mit 60 Jahren verhindert werden
- Die niedrigste NNV HZ besteht jeweils beim Impfen ab 60 J. und ab 65 J.



Zusammenfassung Modellergebnisse und Impfalter

- Der größte epidemiologische Effekt (Verhinderung von HZ) wird mit einem Impfalter von 60 Jahren erzielt; hier ist auch die NNV am niedrigsten (gleicher Wert wie NNV bei Impfen mit 65)
- die Verhinderung von HZ trägt vorrangig zur Verhinderung von PHN bei – je mehr HZ-Fälle verhindert werden, umso weniger PHN-Fälle werden auftreten – größter Effekt gegen PHN zu erwarten, wenn Effekt gegen HZ am größten
- Der größte gesundheitsökonomische Effekt wird mit einem Impfalter ab 65 Jahren erzielt; der Effekt ist bei Impfen ab 60 Jahre aber nur unwesentlich geringer
- Laut Modell führt das Impfen ab einem Alter von 60 oder 65 Jahren zu ähnlichen Ergebnissen



STIKO-Empfehlung:

Siehe auch: Epid Bull 34/2021

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anwendungshinweis (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
Herpes Zoster (HZ)	S	Personen ≥ 60 Jahre	Zweimalige Impfung im Abstand von 8 Wochen mit dem adjuvantierten Herpes-Zoster-subunit-Totimpfstoff
	I	Personen ≥ 50 Jahre bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung, wie z.B.: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Angeborener oder erworbener Immundefizienz ▶ HIV-Infektion ▶ Rheumatoider Arthritis ▶ Systemischer Lupus erythematodes ▶ Chronisch entzündliche Darmerkrankungen ▶ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale ▶ Chronische Niereninsuffizienz ▶ Diabetes mellitus 	
	Die Impfung mit dem Herpes-zoster-Lebendimpfstoff wird nicht als Standardimpfung empfohlen.		



Anwendung bei Immunsupprimierten

Publizierte Studienergebnisse:

- HIV-Infizierte: Impfstoff ausreichend immunogen und mit akzeptablen Sicherheitsprofil

*(Berkowitz, E. M., et al. (2015). "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 **211**(8): 1279-1287.)*

- Review-Analyse (6 Studien eingeschlossen):

- Immunantwort nach Impfung vorhanden; Stärke variiert je nach Patientengruppe
- Impfeffektivität bei HSCT-Patienten und bei Personen mit malignen hämatolog. Erkrankungen etwas niedriger als bei Probanden der Zulassungsstudien und mit zunehmendem Alter abnehmend
- Akzeptables Sicherheitsprofil

*(Racine et al. (2020) "A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18–49 year old patients" Vaccine **38** (2020) 6205–6214)*



STIKO zur geänderten Fachinformation bez. Impfalter (18+ J.)

- „Vor einer möglichen Änderung der STIKO-Impfempfehlung für diese Indikationsgruppe muss die aktuelle Datenlage geprüft werden. Es müssen Daten zur Dauer des Impfschutzes und zum bestmöglichen Impfzeitpunkt ausgewertet werden. Außerdem muss bei einer Verschiebung in das jüngere Alter geklärt werden, ob eine Primärinfektion vorher durch Laboruntersuchung gesichert werden muss. Shingrix ist nach wie vor nicht zur Verhinderung der Varizellen zugelassen.“
- „Beim Vorliegen einer Immundefizienz oder Immunsuppression sollte die Impfung darum immer nur **nach individueller Risiko-Nutzen- Abwägung** erfolgen (siehe auch Anwendungshinweise der STIKO zur Impfung bei Immundefizienz).“

Siehe hier:

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/STIKO_Weitere/STIKO_Fachinformation_Shingrix.html;jsessionid=86D4D9C0320FAE35EEE62DA873958185.internet091?nn=2375548



Anwendung nach HZ-Erkrankung und nach HZ-Lebendimpfung

Anwendung nach vorangegangener HZ-Erkrankung

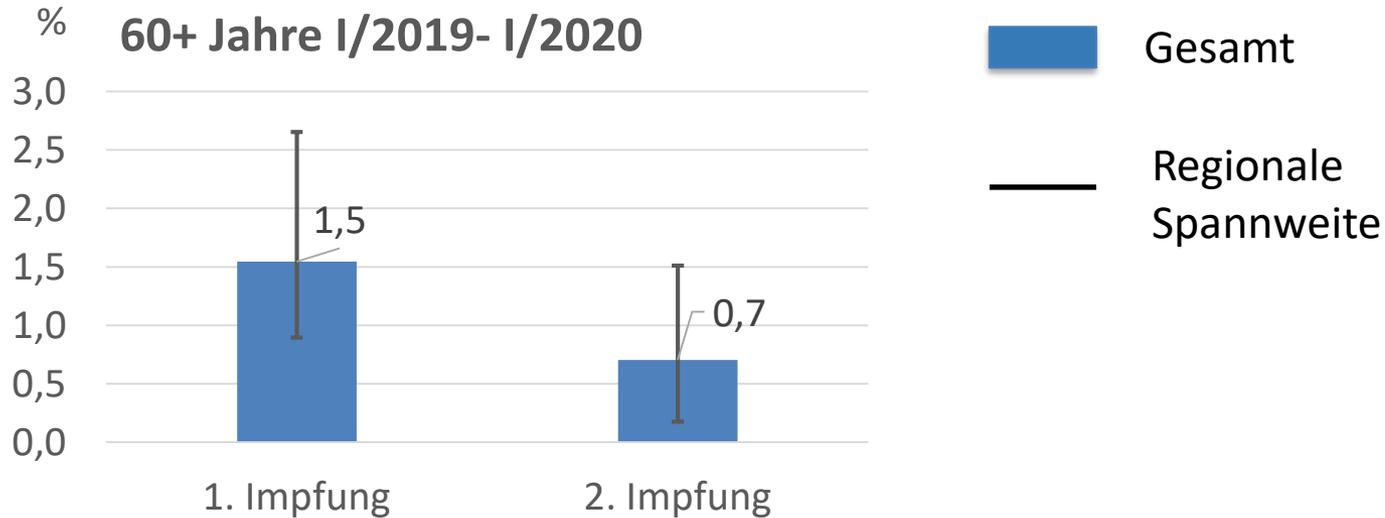
- Fachinformation:
„Es liegen begrenzte Daten vor, die die Anwendung von Shingrix bei Personen mit HZ in der Anamnese unterstützen. Ärzte müssen daher den Nutzen und die Risiken einer HZ-Impfung individuell abwägen.“

Anwendung nach Vorimpfung mit HZ-Lebendimpfstoff

- offene, randomisierte Phase III-Studie (1:1) zum Vergleich der Immunantwort auf die H_z/su-Impfung bei n=433 Probanden ≥ 65 Jahre
 - vor ≥ 5 Jahren mit Zostavax[®] geimpft (Interventionsgruppe) oder kein Zostavax[®] (Kontrollgruppe)
 - Beide Gruppen unterschieden sich nicht bez. humoraler und zellulärer Immunität sowie bez. Nebenwirkungs-Profil



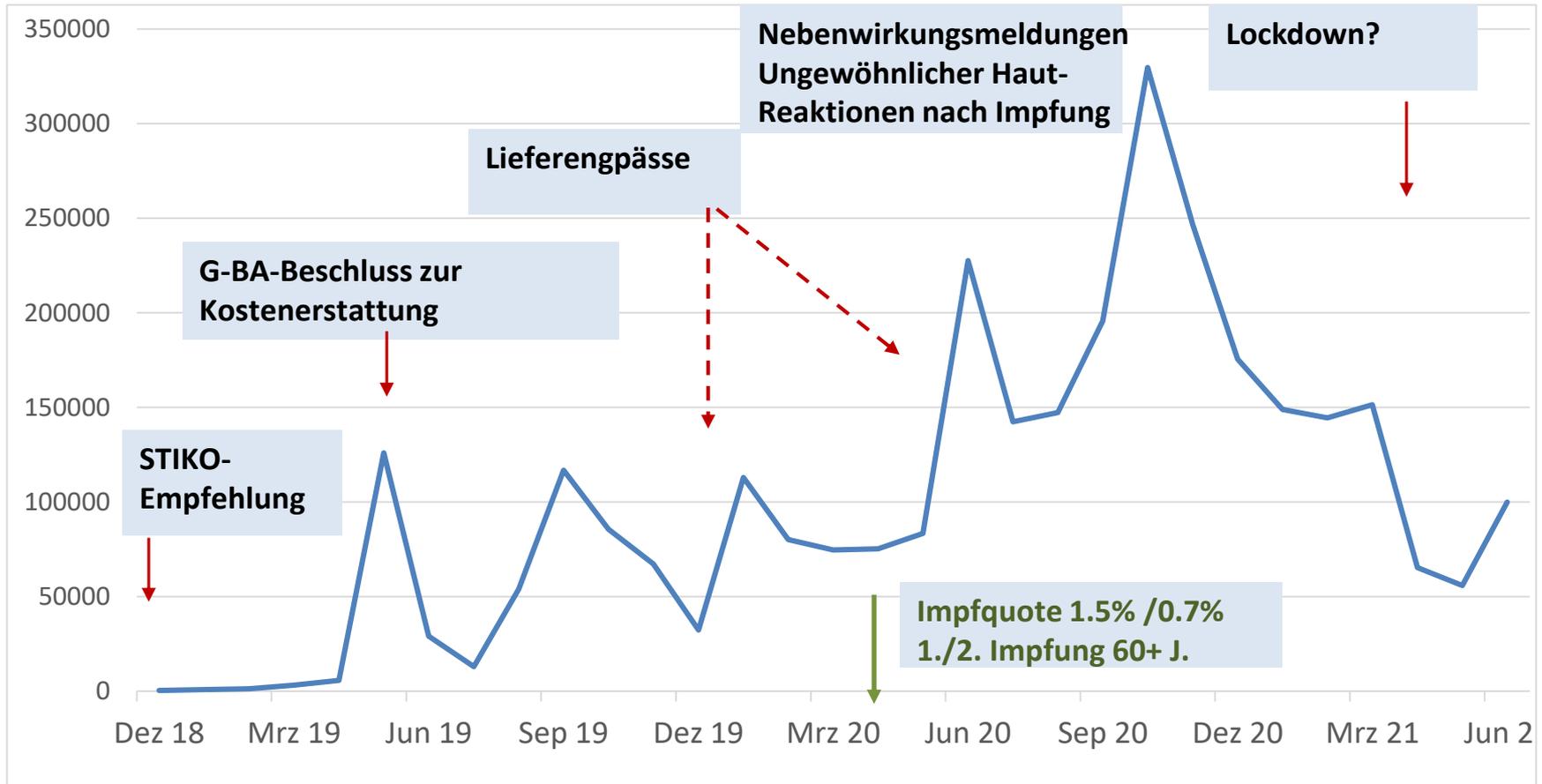
Impfinsprachnahme: vorläufige Daten



- Im ersten Jahr nach Empfehlung: niedrige Inanspruchnahme in der Ziel-Altersgruppe 60+ Jahre



Verordnete Impfstoffdosen 12/2018 – 3/2021 (GKV)



Quelle: Insight Health

- Anstieg der Verschreibungen mit G-BA-Entscheidung zur Kostenübernahme
- Lieferengpässe: Nachfrage übersteigt Angebot
- Sicherheitsbedenken: adressiert durch Studie des PEI
- Weniger Arzt-Patient-Kontakte während COVID19- Lockdown?



Ausblick

- Surveillance: Effekt der Impfung?
 - Diagnosedaten der KV-Impfsurveillance
 - HZ-Meldepflicht in 2 Bundesländern (Brandenburg, Sachsen)
 - Zunächst Steigerung der Impfquoten notwendig
- STIKO-Indikationsempfehlung - Alterserweiterung ?
 - Entsprechend STIKO-Ressourcen:
 - Dauer des Impfschutzes?
 - Bestes Impfalter?
 - Nachweis Primärinfektion?



Vielen Dank!