

Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes Zoster / «Gürtelrose»

Ab sofort wird in der Schweiz die Impfung gegen Herpes Zoster mit dem Impfstoff Zostavax® für Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren sowie für in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 79 Jahren empfohlen. Die Frage nach der Vergütung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung ist zurzeit noch in Abklärung.

KRANKHEITSBESCHREIBUNG

Herpes Zoster stellt eine endogene Reaktivierung des Varicella-Zoster-Virus (VZV) dar, eines DNA-Virus der Familie Herpesviridae, welches während der Primärinfektion Windpocken verursacht.

In der Schweiz machen die meisten Menschen in ihrer Kindheit die «Windpocken» oder «spitzen Blattern» (Varizellen) durch. Bis zum Alter von 40 Jahren haben mehr als 99 % aller Erwachsenen Kontakt mit VZV. Einmal im Körper bleibt VZV lebenslang in den sensorischen Nervenganglien des Rückenmarks latent (ohne Symptome zu verursachen) vorhanden.

Jede Person, die bereits Windpocken gehabt hat oder VZV infiziert war, kann Gürtelrose entwickeln; die VZV-Reaktivierung ist jedoch häufiger bei immungeschwächten oder älteren Menschen. Das mit dem Alter verbundene Risiko hängt wahrscheinlich zusammen mit der während der Primärinfektion erworbenen, jedoch über die Zeit abnehmenden Immunität sowie mit der spezifischen zellulären Immunität, welche einem natürlichen Alterungsprozess unterliegt. Daraus resultiert mit zunehmendem Alter eine kontinuierliche Zunahme der Schwere von Herpes Zoster und dessen Komplikationen bei Menschen über 50 Jahren.

Nach einer Reaktivierung und Virusreplikation in einem Ganglion können die VZ-Viren von dort via die sensorischen Nerven bis in ein Dermatom (einseitiges Hautsegment) wandern.

Herpes Zoster (HZ) äussert sich als einseitiger, schmerzhafter Hautausschlag, der in der Regel auf das vom betroffenen Nervenganglion versorgte Dermatom begrenzt ist. Der Ausschlag beginnt mit starker Rötung; dann folgen Bläschen, die nach wenigen Tagen eintrocknen, verkrusten und schliesslich abfallen. Begleitet wird der Ausschlag von einem starken Brennen und/oder Schmerzen sowie Allgemeinsymptomen.

Je nach der Lokalisation der Gürtelrose können die Komplikationen und Folgen schwerwiegend sein, vor allem bei einer Infektion im Augenbereich («Zoster ophthalmicus»), was unbehandelt zu einer Erblindung führen kann. Der Augenbereich ist in der Schweiz wie auch in anderen entwickelten Ländern in rund 10 % aller HZ-Fälle betroffen.

Die häufigste Komplikation ist ein chronischer Schmerzzustand, der Wochen oder Monate nach einer Herpes Zoster Erkrankung auftreten kann. Man spricht von einer **Post-Herpetischen Neuralgie (PHN)**, wenn dieser Zustand länger als drei Monate anhält. Teilweise sind die Schmerzattacken sehr stark und können die Lebensqualität der Betroffenen massiv einschränken. Erkrankte ab 65 Jahren sind in rund 20 % von einer PHN betroffen.

Menschen mit einer **zellulären Immunschwäche** haben ein stark erhöhtes Risiko für Herpes Zoster und Komplikationen wie PHN. Dazu zählen etwa Personen mit einer Krebserkrankung, mit fortgeschrittener HIV-Infektion, einer angeborenen Störung der zellulären Immunität oder unter immunsuppressiver Therapie. Sehr selten kann ein Herpes Zoster bei Immungeschwächten zum Tod führen.

EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Anhand der Meldungen der Hausärztinnen und Hausärzte im **Schweizer Sentinella-Meldesystem** in der Periode 1998 bis 2001 wurde die jährliche Zahl von Konsultationen aufgrund von Herpes Zoster auf rund 17 000 geschätzt. 2016 wurde die Überwachung in Sentinella wieder eingeführt und ergab extrapoliert auf die Schweiz rund 21 400 Konsultationen aufgrund einer Herpes Zoster Erkrankung pro Jahr. Etwas mehr als die Hälfte davon betraf Erkrankte im Alter ab 65 Jahren.

IMPfung GEGEN HERPES ZOSTER

2007 wurde in der Schweiz der attenuierte (abgeschwächte) Lebendimpfstoff **Zostavax®** für Personen ab 50 Jahren durch Swismedic zugelassen. **Im Jahr 2010 wurde eine mögliche Impfpflicht** durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) geprüft. Damals wurde aufgrund von fehlenden Langzeit-Wirksamkeitsdaten, eines begrenzten Nutzens für die öffentliche Gesundheit sowie einer ungünstigen Kosten-Nutzen-Analyse entschieden, die Impfung vorerst nicht in den Schweizerischen Impfplan aufzunehmen.

Seit 2010 wurde die Impfung gegen Herpes Zoster in die Impfpläne mehrerer Staaten aufgenommen, etwa Australien,

Frankreich, Kanada, Österreich, Schweden, den USA und England. Zudem wurden in der Zwischenzeit Langzeitdaten zur Wirksamkeit sowie – nach Reduktion des Impfstoffpreises – auch Kosten-Nutzen-Studien (u. a. für die Schweiz) publiziert. Diese zeigten vorwiegend günstige Resultate, weshalb die Frage nach einer Impfpflicht 2015 erneut durch das BAG und die EKIF geprüft wurde.

Auf Basis eines sogenannten Analyserahmens **«Evaluation of zoster vaccine according to the evaluation criteria for the development of national guidelines in Switzerland. 23. Dezember 2015.»** identifizierte die EKIF zwei von Herpes Zoster am meisten betroffenen Zielgruppen und erarbeitete dahingehend spezifische Impfeempfehlungen. Eine leicht vereinfachte Fassung dieses Dokuments ist auf Deutsch und Französisch auf der Webseite des BAG unter www.bag.admin.ch/windpocken abrufbar.

A) Eigenschaften des Impfstoffs

Der Impfstoff Zostavax® ist ein **abgeschwächter Lebendimpfstoff**, dessen Inhaltsstoffe dieselben sind, wie beim monovalenten Impfstoff gegen die Windpocken, ausser dass die Viren-Konzentration ungefähr vierzehnmal höher ist (attenuierter VZV-Stamm Oka/Merck). Er enthält ausserdem Restspuren von Neomycin (eine Kontaktallergie auf Neomycin stellt jedoch keine Kontra-Indikation dar). Der Impfstoff enthält keine Adjuvantien. Zostavax® wird subkutan verabreicht.

B) Wirksamkeit

Die immunologischen Korrelate für einen Schutz vor Herpes Zoster unter den Personen, die bereits die Windpocken gehabt hatten, sind bislang nicht bestimmt; daher existiert zurzeit noch kein immunologischer Marker für einen Schutz vor einer Herpes Zoster Erkrankung.

Klinische Studien (Shingles Prevention Study und weitere^{1, 2, 3}) zeigen, dass durch die Impfung für einen Zeitraum von drei Jahren ungefähr 51% der Herpes-Zoster-Fälle und 67% der Fälle von PHN bei gesunden 60-jährigen oder älteren Personen vermieden werden können. Für den Zeitraum zwischen vier und sieben Jahren nach Impfung verringert sich die Wirksamkeit auf 40% gegenüber Herpes Zoster und 60% gegenüber PHN. Im Zeitraum zwischen sieben und zehn Jahre nach Impfung liegen diese Werte bei 21% bzw. 35%. Im Allgemeinen ist die Impfwirksamkeit bei 60- bis 69-jährigen Geimpften vergleichbar mit derjenigen von 70- bis 79-jährigen Geimpften. Hingegen nimmt sie nach dem Alter von 80 Jahren erheblich ab.

In einer US-amerikanischen Kohortenstudie bei 60-jährigen oder älteren Personen, die mit Zostavax® geimpft waren und welche später eine Chemotherapie hatten, traten 58% weniger Fälle von Herpes Zoster über einen Zeitraum von 30 Monaten auf als ohne Impfung.⁴

C) Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)

Die Verträglichkeit und Sicherheit des Impfstoffes Zostavax® wurden in einer grossen Placebo-kontrollierten Studie (Shingles Prevention Study) untersucht, von welcher eine

Untergruppe von Patientinnen und Patienten (n = 6616) Gegenstand einer weiteren Studie war⁵: Die häufigsten UIE waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung oder Schwellung) bei 48.3% der geimpften Personen (n = 3326), verglichen mit 16.6% in der Placebogruppe (n = 3249). Die meisten Reaktionen waren innert vier Tage nach der Impfung verschwunden.

Ein windpockenartiger Ausschlag für fünf–sechs Tage an der Injektionsstelle wird bei 0.11% der Geimpften im Vergleich zu 0.04% in der Placebo-Gruppe beobachtet. Windpockenartige Ausschläge an anderen Körperstellen dauerten länger, sie waren hingegen in beiden Gruppen gleich häufig. Leichtere systemische UIE, wie vorübergehende Kopfschmerzen, traten in 6.3% bei Geimpften im Vergleich zu 4.9% in der Placebo-Gruppe auf. Bezüglich dem Auftreten von schweren UIE wurde in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die mit Zostavax® geimpft wurde, und der Placebo-Gruppe festgestellt.

Komplikationen im Augenbereich:

Der Canadian Immunization Guide 2016⁶ erwähnt bei Menschen mit Zoster ophthalmicus in ihrer Vorgeschichte mehrere Fälle von erneutem Zoster ophthalmicus, welche weltweit nach einer Impfung gegen Herpes Zoster beobachtet wurden. Eine Kausalitäts-Untersuchung der sieben Zoster-Ophthalmicus-Fälle durch das National Advisory Committee on Immunization (NACI) ergab, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichten, um die Lebendimpfung gegen Herpes Zoster Personen mit Zoster ophthalmicus in ihrer Vorgeschichte eindeutig zu empfehlen oder nicht zu empfehlen.

Anlässlich der Post-marketing Überwachung wurden mindestens vier Fälle von nekrotisierender Retinitis festgestellt bei polymorbiden Patientinnen / Patienten (rheumatoide Arthritis, Mammakarzinom, Retinitis in der Vorgeschichte sowie Toxoplasmose); bei einem Fall einer 80-jährigen Patientin umfasste die Behandlung unter anderem Methotrexat (ohne Angaben zur Dosierung).⁷ Allerdings sind diese schwerwiegenden Fälle glücklicherweise extrem selten im Vergleich zu den weltweit bislang rund 32 Millionen verabreichten Dosen Zostavax®.

D) Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen

Zostavax® ist **kontraindiziert** bei einer bekannten Überempfindlichkeit auf VZV-Impfstoffe (Varizellenimpfstoff!) oder auf Inhaltsstoffe, bei Kindern und Jugendlichen, während einer Schwangerschaft, bei aktiver, unbehandelter Tuberkulose sowie bei Personen mit einer mittelgradigen oder schweren Störung der zellulären Immunabwehr, sei es angeboren oder erworben (siehe Details im untenstehenden Kapitel Impfeempfehlungen). Die Verabreichung von Zostavax® sollte bei Personen mit akuter Erkrankung verschoben werden.

Personen unter immunsuppressiver Behandlung:

Die Lebendimpfung gegen Herpes Zoster (Zostavax®) darf nicht verabreicht werden an Patientinnen und Patienten, welche kürzlich oder aktuell eine immunsuppressive Therapie erhalten (haben), insbesondere falls verschiedene Wirkstoffe verabreicht

werden (bzw. wurden). Die Impfung ist jedoch nicht kontraindiziert für Patientinnen und Patienten unter topischen oder inhalativen Kortikosteroiden, niedrig-dosierten Kortikosteroiden oder niedrig-dosierten Immunsuppressiva, **mit Ausnahme von Methotrexat, unter welchem gemäss Swissmedic unabhängig von der Dosis die Impfung gegen Herpes zoster kontraindiziert ist.**

E) Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfungen, medikamentöse Interaktionen

Zostavax® kann gleichzeitig mit der Impfung gegen Influenza verabreicht werden, möglichst an unterschiedlichen Körperstellen. Die gleichzeitige Verabreichung von Zostavax® mit weiteren Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Die Impfwirksamkeit gegenüber Herpes Zoster kann im Falle einer systemischen antiviralen Behandlung wie Acyclovir, Valacyclovir oder Famciclovir reduziert sein. Nach Ansicht von Expertinnen und Experten sollen Personen, die eine antivirale Langzeittherapie erhalten, diese Therapie bei Möglichkeit mindestens 24 Std. vor und bis zu 14 Tage nach der Impfung gegen Herpes Zoster aussetzen.

Es existieren keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Zostavax bei Patientinnen und Patienten, die vor kurzer Zeit Immunglobuline oder andere Blutprodukte erhielten. Die Impfung zeigt sich jedoch immunogen bei Erwachsenen, die bereits Antikörper gegenüber VZV besitzen, selbst wenn die Gabe von Immunglobulinen die Immunantwort theoretisch nicht beeinflussen sollte. Deshalb sehen einige Expertinnen und Experten die Gabe von Immunglobulinen oder Blutprodukten nicht als Grund an, die Impfung gegen Herpes Zoster zu verschieben.

Vergütung: Die Frage, ob die empfohlene Impfung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (Grundversicherung) für eine oder beide Zielgruppen vergütet wird, ist **zurzeit noch** durch das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) **in Abklärung.**

IMPFEHRLUNGEN

Eine einmalige Impfung (Einzeldosis) mit Zostavax® wird von BAG/EKIF für die zwei von Herpes Zoster am meisten betroffenen Zielgruppen empfohlen, d. h. **a) für immunkompetente Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren;** und **b) für in naher Zukunft voraussichtlich bzw. wahrscheinlich immungeschwächte Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 79 Jahren.** Die detaillierten Impfehlungen gelten in der Schweiz ab sofort.

Zu beachten gilt, dass diese Impfung weder zur Prävention von Varizellen noch zur Behandlung von Herpes Zoster oder PHN geeignet ist.

a) Empfohlene ergänzende Impfung für immunkompetente Personen zwischen 65 und 79 Jahren

Die Impfung wird unabhängig davon empfohlen, ob die Person die Varizellen und/oder Herpes Zoster bereits durchgemacht hatte. Prinzipiell ist es auch nicht erforderlich, die Immunität gegenüber VZV vor einer Impfung mit Zostavax® zu überprüfen.

b) Empfohlene Impfung für Risikogruppen; d. h. für eine definierte Gruppe von in naher Zukunft immungeschwächten Patientinnen und Patienten zwischen 50 und 79 Jahren, aktuell noch ohne oder mit nur «leichter» Immunschwäche, bei welcher eine Immunschwäche erwartet wird, etwa aufgrund einer geplanten Immunsuppression. Verabreicht werden sollte die Impfung mindestens 4 Wochen bevor von einer mittel- oder schwergradigen Immunschwäche ausgegangen werden kann.

Bei dieser Empfehlung muss sorgfältig zwischen möglichen Risiken (Alter, Polymorbidität und Polymedikation) sowie dem erwarteten Nutzen der Impfung abgewogen werden, falls erforderlich sollte eine Spezialistin / ein Spezialist für Immunologie und/oder Vakzinologie herbeigezogen werden.

In Übereinstimmung mit den US-amerikanischen Empfehlungen der *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*^{8,9} kann **Zostavax®** jedoch **Personen mit einer bestehenden «leichten» Immunschwäche bzw. Immunsuppression** verabreicht werden, dies **jedoch nur unter den folgenden Voraussetzungen:**

- Personen mit einer **malignen Erkrankung des blutbildenden Systems:** Nur während einer Remission und frühestens drei Monate nach Ende einer Chemo- oder Strahlentherapie.
- **HIV-positive Personen:** Falls diese VZV seropositiv sind und wenn die Anzahl der CD4+ T-Zellen ≥ 200 Zellen / μ l oder $\geq 15\%$ aller Lymphozyten insgesamt beträgt.
- Personen unter **Behandlung mit Kortikosteroiden:**
 - a) Wenn die **Therapiedauer weniger als 14 Tage** beträgt,
 - b) Wenn die **Dosierung gering bis moderat** ist (d. h. <20 mg / Tag Prednison oder Dosis-äquivalent),
 - c) Wenn die Therapie **topisch** ist (kutan, intranasal, inhalativ, intra-artikulär) und/oder
 - d) Wenn es sich um eine **diskontinuierliche systemische Behandlung** mit einem Steroid von kurzer Wirkungs-dauer handelt und die Dosierung gering bis moderat ist (siehe oben).

In allen anderen Fällen darf die Impfung frühestens einen Monat nach Therapie-Ende verabreicht werden.
- Personen unter Behandlung mit **anderen Immunsuppressiva:** Azathioprin (< 3 mg/kg/Tag); 6-Mercaptopurin ($< 1,5$ mg/kg/Tag) zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Polymyositis, Psoriasis, Sarkoidose, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen entzündlichen Systemerkrankungen;
- Personen mit klinischen oder labordiagnostischen Hinweisen auf eine **humorale Immundefizienz** (Hypogammaglobulinämie) können die Impfung erhalten. (Sie ist jedoch kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit zellulärer Immundefizienz.)
- Personen nach **Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen:** Sofern eine Impfindikation vorliegt, sollte der Impfstoff frühestens 24 Monate nach der Transplantation verabreicht werden.

- Personen mit **rekombinanter immunmodulatorischer Therapie** (insbesondere Adalimumab, Etanercept, Infliximab): Grundsätzlich sollte der Impfstoff vor Beginn der Behandlung oder aber frühestens einen Monat nach Therapie-Ende verabreicht werden. Ausnahme: Für Rituximab frühestens 12 Monate nach Therapie-Ende.
- Personen mit geplanter **Transplantation eines soliden Organs**: Zwischen der Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffs und einer Organtransplantation wird ein Mindestintervall von 4 Wochen (30 Tagen) vorgeschlagen.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
 Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
 Abteilung Übertragbare Krankheiten
 Sektion Impfeempfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen
 Telefon +41 58 463 87 06

Literatur

¹ Oxman MN, Levin M and the Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S228-36. doi: 10.1086/522159. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419402

² Schmader KE1, 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 Nov 15;55(10):1320-8. doi: 10.1093/cid/cis638. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828595

³ Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 15;60(6):900-9. doi: 10.1093/cid/ciu918. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416754

⁴ Tseng HF, Tartof S, Harpaz R et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2014 Oct;59(7):913-9. doi: 10.1093/cid/ciu498. Epub 2014 Aug 4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097079

⁵ Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):545-54. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00004. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439572

⁶ Government of Canada. November 2016. Canadian Immunization Guide: Part 4 - - Active Vaccines. Herpes Zoster (Shingles) Vaccine. [www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html?_ga=2.120180682.358111895.1511273680-681780835.1485774918](http://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html?_ga=2.120180682.358111895.1511273680-681780835.1485774918)

⁷ Charkoudian LD1, Kaiser GM et al. Acute retinal necrosis after herpes zoster vaccination. *Arch Ophthalmol.* 2011 Nov;129(11):1495-7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.320. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084222

⁸ Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and mortality weekly report. 2008(57(RR-5)):1-30. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528318

⁹ Hales CM et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Aug 22;63(33):729-31 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144544