

Shingrix gegen Herpes Zoster und das Varizella-Zoster-Virus

# Wie ein Impfstoff der Gürtelrose vorbeugen kann

Am Satellitensymposium von GlaxoSmithKline im Rahmen des SGAIM Herbstkongresses sprach Dr. med. Daniel Desgrandchamps, Zug, über die Gürtelrose und die Impfungen gegen Herpes Zoster und Varizellen.

## Von den Windpocken zur Gürtelrose

Der Zufall will es, dass die Impfungen sowohl gegen Herpes Zoster als auch gegen Varizellen für die Impfkommision wieder wichtig geworden sind. Die Impfkommision hat sich entschlossen, für alle Säuglinge eine generelle Impfung gegen Varizellen zu empfehlen (1). Die Primärinfektion durch das Varizella-Zoster-Virus führt zu den Windpocken, eine hochansteckende Krankheit. Die Viren werden durch Atemwegströpfchen in der Luft sehr leicht von Mensch zu Mensch übertragen, daher auch der Name Windpocken. Bei einem Windpocken-Ausschlag ist auch die Bläschenflüssigkeit ansteckend. Windpocken treten meist schon im Kindesalter als eine unangenehme, aber in der Regel leichte und gutartige Krankheit auf. Unser Immunsystem schafft es, dieses Virus zu bekämpfen (2). Eine Varizellen-Infektion führt in der Regel zu einer lebenslangen Immunität gegenüber Windpocken, aber die Viren bleiben zeitlebens im Körper und können als latentes Varizella-Zoster-Virus (VZV), das in den sensorischen Ganglien verbleibt, später durch Reaktivierung eine Gürtelrose auslösen (3). Die entstehende Zoster-Neuralgie, die bei bis zu 30% der Gürtelrose-Betroffenen auftreten kann (5), ist eigentlich ein Phantomschmerz, so der Referent. Dies erklärt, warum es so schwierig ist, den Schmerz zu neutralisieren. Der eigentliche Schmerz entsteht nicht dort, sondern unser Hirn meint, er entstehe dort, weil der Nerv selbst erkrankt ist (3). Auslöser der Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus sind höheres Alter, Immunschwäche/Immunsuppression und weitere potentielle Risikofaktoren, wie Stress oder Diabetes (3).



Dr. Desgrandchamps

## Zoster-Epidemiologie Schweiz

Mehr als 99% der (hier aufgewachsenen) Erwachsenen ab 40 Jahren sind mit dem Varizella-Zoster-Virus infiziert. Bei einem Drittel aller mit dem Varizella-Zoster-Virus Infizierten reaktiviert das Virus im Verlauf des Lebens (4, 5). Es werden bis zu 30'000 Fälle pro Jahr geschätzt: im

Alter zwischen 18 und 40 Jahre sind es 4 von 1000 Personen pro Jahr, unter den 50-Jährigen 7 von 1000 pro Jahr, unter den 65-Jährigen 11 von 1000 pro Jahr und im Alter von 75 und mehr Jahren sind es 14 von 1000 pro Jahr (6). Jährlich müssen zwischen 2300 und 3000 Personen hospitalisiert werden, wobei es im Zeitraum zwischen 2014 und 2018 zu insgesamt 86 Todesfällen kam (4).

Das Krankheitsbild des Herpes Zoster ist meist ein unilateraler, streifenförmiger, juckender und brennender Hautausschlag mit Bläschen (2). Etwa in 30% der Fälle kommt es zu Komplikationen wie der altersabhängigen, schmerzhaften und teilweise langanhaltenden, postherpetischen Neuralgie (5). Sie betrifft im Alter von 30 Jahren 7%, im Alter von 50 Jahren 12% und im Alter von 70 Jahren 18% der Gürtelrose-Betroffenen (5). Eine gefährliche Komplikation ist der Herpes Zoster ophthalmicus (in bis zu 20% der Herpes-Zoster-Fälle), der manchmal zu einer Beeinträchtigung der Sehfunktion führen kann (4, 5). Weitere, seltene Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen, Hörverlust, Lähmungen, Narben und Schädigung von Nervenzellen/-fasern (5).

Das relative Risiko für Herpes Zoster bei chronischen Grundkrankheiten ohne Immunsuppression beträgt 1.14-1.46, bei Immunsuppression beträgt es bei Patienten unter Chemotherapie 1.9 -2.0, bei Myelom 2.16, bei HIV/AIDS 3.22, bei Lymphomen 3.90, bei Immunsupprimierten unter Therapie mit Biologika bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen 5.5, bei Therapie mit JAK-Inhibitoren 11 und bei einer Kortikosteroid-Therapie unter Hämodialyse 20 (5).

Zu den Grunderkrankungen, die mit einer erhöhten Belastung durch Herpes Zoster bei erwachsenen Patienten einhergehen, gehören Rheumatoide Arthritis, schweres Asthma/COPD, ungenügend eingestellter Diabetes mellitus Typ 1 und weitere Autoimmunerkrankungen (5).

## Impact auf kardiovaskuläre und andere chronische Erkrankungen

Herpes Zoster ist mit einem höheren Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse

(Schlaganfall und koronare Herzkrankheit) assoziiert. Die Herpes Zoster Kohorte zeigte ein 10-fach höheres relatives Risiko für zerebrale Vaskulopathie, ein 5-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung und ein 7-fach höheres relatives Risiko für nicht arrhythmogene Myokardiopathie (7). Akute Myokardinfarkt- und Schlaganfall-Raten sind transient nach Exposition mit Herpes Zoster erhöht. Diese Resultate erhöhen unser Verständnis für die Zeitlichkeit und das Ausmass der Assoziation zwischen Herpes Zoster und akuten kardiovaskulären Ereignissen (8).

Es gibt immer mehr Hinweise, dass Herpes Zoster Viren das Risiko für Alzheimer und Parkinson erhöhen. Gemäss einer Studie von Lehrer et al. reduziert die Herpes Zoster Impfung das Risiko für Alzheimer oder Parkinson (9). Eine weitere Studie zeigt eine höhere Herpes Zoster-Inzidenz und Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit chronischen Grundkrankheiten. Die Herpes Zoster Infektion kann mehrmals rezidivieren, was ein weiterer Grund für die Impfung ist, stellte der Referent fest (10). Die Immunität nimmt mit dem Alter allmählich ab, was mit dem Begriff Immunseneszenz umschrieben wird (11). Davon ist sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunität betroffen (12). Auch die Antwort auf eine Impfung nimmt mit dem Alter ab. Deshalb sollte mit hochaktiven Impfstoffen geimpft werden, wie Lebendvirusimpfstoffe und adjuvantierte Impfstoffe (12).

## Primärprophylaxe

Es ist möglich, der Herpes Zoster-Infektion durch die Impfung z.B. mit Shingrix zu begegnen. Darüber hinaus hat man festgestellt, dass dank der VZV-Primärprävention seit Einführung der Varizellen-Impfung in den USA vor 25 Jahren ein geringeres Risiko für Herpes Zoster besteht (13). Durch die Impfung der Säuglinge gegen Varizellen ging die Zoster Inzidenz deutlich zurück (13). In der Schweiz wird seit 1. Januar 2023 die Impfung gegen Varizellen mit 2 Dosen als Basisimpfung für alle Säuglinge im Alter von 9 und 12 Monaten empfohlen (1). Die Impfung soll vorzugsweise mit einem kombinierten, quadriva-

lenten MMRV-Impfstoff (Masern, Mumps, Röteln und Varizellen) erfolgen. Eine Nachholimpfung wird für alle Kinder, Jugendliche und Erwachsene zwischen 13 Monaten und bis zum 40. Geburtstag empfohlen, die noch nie an Windpocken erkrankt sind und die noch nicht insgesamt 2 Impfdosen erhalten haben (1).

Ein begrenzter Schutz gegen Varizellen kann durch eine Impfung bis zu 5 Tage nach der Exposition gegenüber der Krankheit erreicht werden (1).

In der Schweiz erhielt 1995 der erste monovalente Impfstoff gegen VZV (Varilrix der Firma GSK) die Marktzulassung (gleichzeitig mit den USA), 2005 auch ein zweites Produkt (Varivax von MSD). Kombinierte quadrivalente MMRV-Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen sind in der Schweiz seit 2007 (Priorix-Tetra von GSK) bzw. 2010 (ProQuad von MSD) zugelassen und erhältlich. Alle vier Impfstoffe sind von Swissmedic für die Anwendung bei Kindern frühestens ab 9 Monaten, aber auch für Jugendliche und Erwachsene zugelassen (1, 14).

### Prävention von Herpes Zoster

In den Schweizer Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes Zoster von 2018 wurde der Impfstoff Zostavax für Personen im Alter von 65-79 Jahren empfohlen (15). Zostavax ist ein lebend attenuierter Impfstoff, der durchaus wirksam ist. Er ist zugelassen zur Prävention von Herpes Zoster. Die Wirksamkeit beträgt um die 50% (16). Zostavax darf nicht bei immungeschwächten Personen angewendet werden, die entweder an einer Erkrankung wie Leukämie, Lymphom oder dem erworbenen Immunschwächesyndrom (AIDS) leiden oder ein Arzneimittel einnehmen, das sich auf das Immunsystem auswirkt (15, 22).

### Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes Zoster mit dem Subunit-Impfstoff Shingrix

Mit der Zulassung von Shingrix wurden die Schweizer Empfehlungen geändert. Das Bundesamt für Gesundheit BAG und die Eidg. Kommission für Impffragen EKIF empfehlen die Impfung gegen Herpes Zoster mit zwei Dosen Shingrix mit einem Mindestabstand von 1 bis 2 Monaten in zwei Empfehlungskategorien (5):

A) Ergänzende Impfpflichtung: Shingrix wird empfohlen für alle immunkompetenten Personen ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren, unabhängig von ihrer individuellen Vorgeschichte bezüglich Varizellen und Herpes Zoster. Für Personen,

die zuvor Zostavax erhalten haben, wird ein Mindestabstand zwischen Zostavax und der ersten Dosis Shingrix von zwei Monaten empfohlen. Serologische Tests vor der Impfung mit Shingrix werden generell nicht empfohlen.

B) Impfpflichtung für zwei definierbare Risikogruppen:

B1. Shingrix wird für alle Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 50$  Jahren mit einer aktuellen oder zukünftigen (insbesondere zellulären) Immunschwäche empfohlen, die mit einem erhöhten Risiko für Herpes Zoster assoziiert ist.

B2. Shingrix wird für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren empfohlen, die derzeit an einer schweren Immunschwäche leiden oder die aktuell bzw. in absehbarer Zeit eine immunsuppressive Behandlung erhalten. Dazu gehören z.B. Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignomen, Empfängerinnen und Empfänger von hämatopoetischen Stammzellen und Organtransplantaten, Personen, welche aufgrund einer immunvermittelten Erkrankung wie Rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit JAK-Inhibitoren oder intensiver Immunsuppression (z.B. Kombinationen von Immunsuppressiva, hochdosierte Kortikosteroide) behandelt werden, und HIV-positive Personen mit  $< 200$  CD4+ T-Zellen/l oder  $< 15\%$  Lymphozytenanteil.

### Shingrix (Herpes-Zoster-Impfstoff, rekombinant, adjuvantiert)

Shingrix ist ein rekombinanter, AS01B-adjuvanter Subunit-Impfstoff. Das Adjuvans AS01B ist hochwirksam in Bezug auf die angeborene Immunantwort und die Übertragung in eine Antigen-spezifische, zellvermittelte Immunantwort – auch bei Immunseneszenz oder anderen Gründen einer Immunsuppression (17).

Adjuvantien führen zu einer stärkeren, breiteren und länger dauernden Immunantwort (18).

Die Wirksamkeit einer adjuvantierten Herpes Zoster Subunit Vakzine wurde bei Erwachsenen im Alter von 50+ Jahren ermittelt. Dabei zeigte sich, dass die Vakzine bei Erwachsenen im Alter von 70 Jahren das Risiko für Herpes Zoster um 91.3% und für postherpetische Neuralgie um 88.8% senkte. Es wurde keine statistisch signifikante Verminderung der Wirksamkeit bei  $\geq 80$ -Jährigen im Vergleich zu 70-79-Jährigen festgestellt (19).

Shingrix wird in zwei Dosen intramuskulär im Abstand von zwei bis sechs Monaten

verabreicht (20). Shingrix induziert Antikörper- und T-Zell-Reaktionen auf das Impfantigen. In Immunogenitätsanalysen in der sogenannten «ZOE-50»-Studie (Zoster efficacy study in subjects older than 50) entwickelten die meisten Geimpften robuste Immunantworten über mindestens drei Jahre nach der Impfung (19). Auch 10-Jahres-Daten liegen bereits vor (21).

### Literatur:

- BAG/EKIF: Neue Empfehlungen zur Impfung gegen Varizellen (Windpocken). BAG-Bulletin 2022; 44: 10-15.
- BAG, Windpocken & Gürtelrose. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/windpocken.html> (Zugriff Oktober 2023).
- Rosamilia LL: Herpes Zoster Presentation, Management, and Prevention: A Modern Case-Based Review; Am J Clin Dermatol 2020; 21(1): 97 – 107.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF): Evaluation of Vaccines and Vaccination against Herpes zoster (Zostavax and Shingrix), according to the evaluation criteria for the development of nation guidelines in Switzerland. October 2017; Update September 2021.
- BAG/EKIF: Neue Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes Zoster: Impfstoff Shingrix. BAG-Bulletin 2021; 47: 8-15.
- Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany 2005-2009. Journal of Infection 2015 Feb; Vol 70:178-186.
- Piazza MF et al. The Unknown Health Burden of Herpes Zoster Hospitalizations: The Effect on Chronic Disease Course in Adult Patients  $\geq 50$  Years. Vaccines 2020, 8(1), 20.
- Curhan SG, et al.: Herpes Zoster and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc 2022; 11: e027451.
- Lehrer S, Rheinstein PH. Shingles vaccination reduces the risk of Parkinson's disease. Chronic Dis Transl Med. 2023 Mar; 9(1): 54-57.
- Batram M et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007-2018. Dermatol Ther. 2021;11;1009-1026.
- Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. N Engl J Med. 2007 Mar;356(13):1338-43.
- Bulut O et al. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. Int. Immunol. 2020;32:741-753
- Marin M, Seward JF, Gershon AA. 25 Years of Varicella Vaccination in the United States. J Infect Dis. 2022 Oct 21;226(Suppl 4):S375-S379.
- Swissmedic, Liste der zugelassenen Impfstoffe und Blutprodukte, <https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/internetlisten/zugelassene-impfstoffe-blutprodukte-andere-immunologische-arzneimittel.xlsx.download.xlsx/IBP.xlsx> (Zugriff November 2023).
- BAG/EKIF: Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes Zoster/Gürtelrose. BAG-Bulletin 2017; 47: 12-15.
- 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 Feb 1;27(2):159-76.
- Schwarz T. Shingrix Thieme Drug Report 2018;12(15):1-12.
- Garçon N et al. Understanding modern vaccines Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam; Elsevier 2011; Chapter 4:89-113
- Cunningham AL et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med 2016; 375:1019-1032.
- Shingrix Fachinformation. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), (Zugriff November 2023).
- Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakigwe-Omari A; Zoster-049 Study Group. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. Open Forum Infect Dis. 2022 Oct 23;9(10):ofac485.
- Zostavax Fachinformation. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), (Zugriff November 2023).

Fachpersonen können die genannten Referenzen bei GSK anfordern.

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

**Redaktion:** lic. phil. Christoph Sulser

**Quelle:** Symposium: GlaxoSmithKline AG, 22.09.2023

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von **GlaxoSmithKline AG**, Talstrasse 3, 3035 Münchenbuchsee. Die Aussagen in diesem Bericht entsprechen der persönlichen und unabhängigen Meinung von Dr. med. Daniel Desgrandchamps. GlaxoSmithKline AG hat keinen Einfluss auf den Inhalt genommen.

PM-CH-SGX-ADVR-230009-11/2023

Trademarks are property of their respective owners.

© 2023 GSK group of companies or its licensor.

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Shingrix Kurzfachinformation siehe Seite 37

Varilrix und Priorix-Tetra Kurzfachinformationen siehe Seite 57