

# Herpes zoster: Impfung nach durchgemachter Infektion

**Sollte man Menschen, die bereits einen Herpes zoster durchgemacht haben, mit dem vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) und von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) wie auch vom deutschen Robert-Koch-Institut (RKI) empfohlenen Totimpfstoff Shingrix® impfen? Möglich ist es, doch zum besten Zeitpunkt und zur Wirksamkeit der Impfung in dieser Situation ist die Datenlage noch recht dünn. Auf jeden Fall sollte man die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen.**

*Andreas Leischker, Stefan Esser, Matthias Goebeler, Daniela Huzly, Wolfgang Kreischer, Reinhard Voll, Thomas Weinke und Clemens Wendtner*

Im Frühjahr 2018 wurde ein adjuvantierter rekombinanter Herpes-zoster-(HZ-)Totimpfstoff zum Schutz vor HZ und postherpetischer Neuralgie zunächst für Personen ab einem Alter von 50 Jahren zugelassen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien belegen die hohe Effektivität des Impfstoffs bei über 50-jährigen Erwachsenen (1) und bei über 70-Jährigen (2). Die Impfserie besteht aus 2 Impfstoffdosen, die intramuskulär (i.m.) im Abstand von 2 bis 6 Monaten verabreicht werden (siehe Fachinformation Shingrix®, Stand September 2021).

In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI die Impfung als Standardimpfung für alle Menschen im Alter von über 60 Jahren. Zusätzlich wird die Impfung als Indikationsimpfung für Personen im Alter von über 50 Jahren mit einer Grunderkrankung oder einer angeborenen beziehungsweise erworbenen Immunschwäche empfohlen (3). Im August 2020 wurde die Zulassung auf Erwachsene im Alter von über 18 Jahren mit einer Grunderkrankung, welche das Risiko für einen HZ erhöht, erweitert. BAG und EKIF empfehlen die Vakzine für gesunde Personen ab 65 Jahren sowie für Patienten mit Immundefizienz ab 50 beziehungsweise für solche mit schwerer Immundefizienz ab 18 Jahren (4).

## MERKSÄTZE

- ▶ Die Erkrankung muss zum Zeitpunkt der ersten Impfung vollständig abgeheilt sein.
- ▶ Die Impfung sollte wenn möglich im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach der Erkrankung erfolgen.
- ▶ Geimpft werden kann gleichzeitig mit anderen Totimpfstoffen wie zum Beispiel bei der Influenza-Schutzimpfung.

## Impfung von HIV-Patienten

In den Hinweisen der STIKO – die «Anwendungshinweise» gehen speziell auf Impfungen für immunsupprimierte Patienten ein – wird die Impfung von über 18 Jahre alten HIV-infizierten Personen (HIV: humanes Immundefizienzvirus) empfohlen (5). Bei der Indikationsstellung zur HZ-Impfung sind bei Menschen mit HIV-Infektion der Erfolg einer antiretroviralen Therapie sowie immunologische Parameter wie die CD4-Zell-Zahl und die CD4/CD8-Ratio zu berücksichtigen. Auch bei jüngeren HIV-infizierten Erwachsenen mit niedriger CD4-Zell-Zahl und schlechtem immunologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie kann eine Zosterimpfung indiziert sein. Das in dem HZ-Totimpfstoff enthaltene Adjuvans (AS01) verstärkt die CD4-T-Zell-vermittelte und die humorale Immunantwort. Damit kann der Impfstoff auch bei Personen, bei denen das Immunsystem suboptimal arbeitet, eine starke zellvermittelte Immunantwort induzieren.

## Herpes-zoster-Rezidive

Es wird geschätzt, dass etwa 5 Prozent aller immunkompetenten Patienten, die an einem HZ erkrankt waren, ein Rezidiv erleiden (6). Jedoch fehlen Studien, bei denen die Rezidive diagnostisch mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) abgesichert wurden.

Man nimmt an, dass eine HZ-Erkrankung zu einer «Boostierung» sowohl der zellulären als auch der humoralen Immunität führt (7). Patienten mit Immundefizienz sind dabei nach einer HZ-Erkrankung – abhängig von Art und Ausmass des Immundefekts – wahrscheinlich deutlich kürzer vor einer erneuten Erkrankung geschützt als immunkompetente Menschen.

Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, koronare Herzkrankheit, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [COPD], Depression, rheumatoide Arthritis) haben ein deutlich höheres Risiko, nach einer HZ-Erkrankung innerhalb der folgenden 10 Jahre ein Rezidiv zu erleiden. Wie die *Abbildung* zeigt, haben Betroffene unter 60 Jahren mit mindestens 1 Grunderkrankung interessanter-

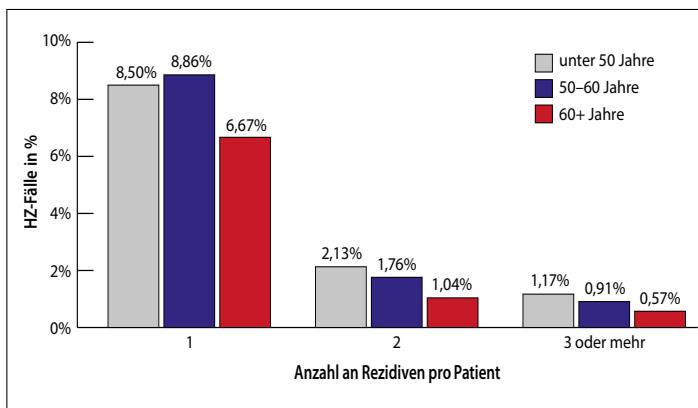


Abbildung: Rezidivraten innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erkrankung (HZ: Herpes zoster)

weise ein höheres Rezidivrisiko als ältere ( $\geq 60$ -jährige) Patienten. Im Durchschnitt tritt das erste Rezidiv 4,7 Jahre nach einer HZ-Erkrankung auf. HIV-infizierte Menschen haben ein 15-fach erhöhtes Risiko (8). Dieses nimmt unter antiretroviraler Therapie im Rahmen der Immunrestitution ab, ist aber weiter erhöht (9). Noch höher ist das Rezidivrisiko nach einer Stammzelltransplantation: Bis zu 30 Prozent der Transplantierten erleiden ein HZ-Rezidiv.

Die Datenlage zur Impfung von Personen, die an einem HZ erkrankt waren, ist derzeit begrenzt: Im Rahmen der nicht randomisierten Phase-III-Studie ZOSTER-033 wurden 96 Erwachsene  $\geq 50$  Jahre mit einer ärztlich diagnostizierten und ausgeheilten HZ-Erkrankung mit 2 Dosen des HZ-Totimpfstoffs Shingrix® im Abstand von 2 Monaten geimpft (10). Eine virologische Bestätigung mittels PCR erfolgte nicht. Die Antikörpertiter (geometrische mittlere Anti-gE-Antikörperkonzentration, Anti-gE GMC) wurden 1 Monat nach der zweiten Impfdosis bestimmt. Sie waren nach den beiden Impfungen signifikant angestiegen. Innerhalb von 1 Jahr nach der Impfung wurden bei 6 Patienten insgesamt 9 Verdachtsfälle eines HZ gemeldet. Diese Zahl ist höher, als es bei Ungeimpften, die an HZ erkrankt waren, zu erwarten wäre. Alle Verdachtsfälle von HZ-Rezidiven nach der Impfung wurden von teilnehmenden Studienzentren in Kanada gemeldet, während aus den russischen Zentren keine Verdachtsfälle bekannt wurden. Es war in dieser Studie allerdings nicht vorgesehen, dass der Verdacht ärztlicherseits bestätigt werden musste. Möglicherweise handelte es sich nicht bei allen gemeldeten Verdachtsfällen um einen HZ.

In einer laufenden plazebokontrollierten Studie (ZOSTER-062) werden nur Patienten mit lediglich 1 HZ-Episode eingeschlossen (12). Sofern der Verdacht auf eine HZ-Erkrankung besteht, wird die Diagnose mittels PCR aus dem Bläscheninhalt bestätigt oder – bei negativer PCR – eine alternative Diagnose in Betracht gezogen. Erste Ergebnisse werden 2024 vorliegen.

### Impfung nach einer HZ-Episode

Zur Frage nach dem Zeitpunkt der Impfung nach durchgemachtem HZ existieren keine prospektiven randomisierten Studien. Daher beruhen die verschiedenen Empfehlungen auf den Expertenmeinungen der nationalen Impfkommisionen. Die STIKO beim RKI führt in ihrer aktuellen Publikation zur Impfung von Patienten, die bereits an einem HZ erkrankt waren, aus: «Die HZ-Impfung mit dem Totimpfstoff können

auch Personen bekommen, die bereits in der Vergangenheit an HZ erkrankt waren. Der Totimpfstoff ist allerdings nicht zur Therapie einer HZ-Erkrankung oder ihrer Spätfolgen bestimmt. Auf Basis einer Studie bei  $\geq 50$ -Jährigen ist der Impfstoff nach vorausgegangener HZ-Erkrankung ausreichend immunogen und sicher. Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit bei Anwendung des Impfstoffs und zum günstigsten Zeitpunkt der Impfung nach HZ-Erkrankung ist begrenzt. Die Impfung sollte daher zu einem Zeitpunkt erfolgen, wenn die akute Erkrankung vorüber ist und die Symptome abgeklungen sind.»

Nach der Empfehlung der STIKO kann die Impfung also direkt nach Abklingen der Symptome erfolgen. Diese Empfehlung wird auch vom BAG (4) und von den Centers for Disease Control (CDC) in den USA ausgesprochen (13, 14, 15). Das Nationale Impfgremium der Republik Österreich (Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz [BMASGK]) empfiehlt dagegen, frühestens 6 Monate nach einer HZ-Erkrankung zu impfen (16). Das Department for Health and Aged Care der australischen Regierung rät, frühestens 1 Jahr nach durchgemachter HZ-Erkrankung gegen HZ zu impfen, da bis dahin ein Schutz durch die überstandene Erkrankung besteht (17). Die irische Leitlinie empfiehlt ebenfalls, nach überstandener HZ-Erkrankung frühestens nach 1 Jahr zu impfen (18).

### Ergebnisse eines Expertenworkshops in Potsdam

Eine Expertenrunde aus den Bereichen Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, Innere Medizin, Infektiologie, Onkologie, Rheumatologie/Immunologie, Geriatrie, Dermatologie sowie Kinderheilkunde hat am 21.9.2022 in Potsdam (D) die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Impfzeitpunkte intensiv diskutiert und entsprechende Empfehlungen (siehe *Kasten*) erarbeitet. Generell gilt, dass es sich nicht um eine Ausschliesslichkeitsempfehlung handelt und die Impfstrategie die individuelle Situation der Patienten berücksichtigen sollte. So ist es zum Beispiel sinnvoll, bei Tumorpatienten das Ende einer Chemotherapie abzuwarten, bevor die Impfung erfolgt. Impfungen sollen auch generell möglichst nicht während einer aktiven Phase einer Autoimmunerkrankung durchgeführt werden: Die laufende (Auto-)Immunreaktion selbst und die immun-suppressive Therapie beeinträchtigen den Impferfolg.

Je früher die Impfung nach einer Erkrankung durchgeführt wird, desto unwahrscheinlicher ist es, dass die Impfung vergessen wird: Viele Patienten sind kurz nach der häufig sehr schmerzhaften Erkrankung hoch motiviert, sich gegen ein Rezidiv impfen zu lassen. Um einen möglichst lang anhaltenden Immunschutz zu erhalten, ist es allerdings aus immunologischer Sicht sinnvoll, mindestens 6 bis 8 Wochen nach der Erkrankung zu warten bis diese abgeklungen ist, bevor eine erneute Immunaktivierung mit dem gleichen Antigen (Impfung) erfolgt. Daher erscheint ein Mindestabstand zur Impfung von 6 bis 8 Wochen nach Abklingen der akuten Symptome eines HZ sinnvoll. Aber auch bei Impfung unmittelbar nach Abklingen der Symptome bestehen nach der aktuellen Datenlage keine Sicherheitsbedenken. Aus medizinischen Gründen ist eine frühe Impfung (ca. 2 bis 3 Monate nach einem vorausgegangenen HZ) besonders bei Patienten vorzuziehen, die auf längere Sicht erheblich immunsupprimiert sind, weil diese vermutlich ein höheres Risiko für frühe Rezidive haben.

Tabelle:

**Internationale Empfehlungen zur Impfung nach durchgemachtem Herpes zoster (nach [11])**

Land	Empfohlener Minimalabstand
Schweiz	nach Abheilung
Deutschland	sobald die akute Erkrankung vorbei ist und die Symptome abgeklungen sind
Österreich	≥ 6 Monate bei immunkompetenten Personen; bei rezidivierendem HZ ≥ 2 Monate nach Abklingen der Symptome
Australien	≥ 1 Jahr
Kanada	≥ 1 Jahr
Irland	≥ 1 Jahr
USA	sobald die akute Phase vorbei ist und die Symptome abklingen

Kasten:

**Im Rahmen des multidisziplinären Expertenworkshops 2022 in Potsdam erarbeitete Empfehlungen zur Zosterimpfung**

- ▲ Nach überstandener HZ-Erkrankung sollte eine Impfung mit 2 Impfdosen des rekombinanten HZ-Impfstoffs erfolgen.
- ▲ Die Impfung sollte nach Möglichkeit im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach der Erkrankung erfolgen.
- ▲ Die Impfung kann gleichzeitig mit anderen Impfungen wie z. B. der Influenzaimpfung oder der Impfung gegen Pneumokokkeninfektionen durchgeführt werden.
- ▲ Wenn die Impfung nicht innerhalb des ersten Jahres nach der Erkrankung durchgeführt wurde, sollte sie zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden.
- ▲ Die Erkrankung muss zum Zeitpunkt der ersten Impfung vollständig abgeheilt sein.
- ▲ Der Impfzeitpunkt sollte den individuellen Gegebenheiten angepasst werden, unter anderem nicht während eines Schubes einer Autoimmunerkrankung und möglichst nach Beendigung bzw. Dosisreduktion immunsuppressiver Behandlungen (z. B. Chemotherapie von Tumorerkrankungen) impfen. Bei erheblich immunsupprimierten Patienten mit Risiko für ein Frührezidiv des HZ frühzeitige Impfung bevorzugen (z. B. nach 3 Monaten).

Für eine Impfung früh nach der Abheilung spricht Folgendes:

- ▲ Der Patient ist in der Regel noch motiviert, da die Erkrankung erst kurz zurückliegt.
- ▲ Bei Hochrisikopatienten für ein frühes HZ-Rezidiv kann dieses durch die Impfung wahrscheinlich verhindert werden.

Argumente für eine Impfung mit zeitlichem Abstand sind:

- ▲ Rezidive treten bei Immunkompetenten sehr selten vor Ablauf von 1 Jahr (im Durchschnitt nach 4,7 Jahren) auf.
- ▲ Die Bildung von T-Gedächtnis-Lymphozyten ist nach einer Virusinfektion erst nach ca. 6 bis 8 Wochen abgeschlossen. ▲

Dr. med. Andreas Leischker

Arbeitsgruppe Impfen der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

PD Dr. Stefan Esser, Essen (D); Prof. Dr. Matthias Goebler, Würzburg (D); Prof. Dr. Daniela Huzly, Freiburg (D); Dr. Wolfgang Kreischer, Berlin (D); Prof. Dr. Reinhard Voll, Freiburg (D); Prof. Dr. Thomas Weinke, Potsdam (D); Prof. Dr. Clemens Wendtner, München (D)

Interessenlage: A. Leischker: Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeiten von Centrum für Reisemedizin Düsseldorf, Sanofi, GlaxoSmithKline (GSK), Pfizer Vaccines, Novartis und Takeda. C. Wendtner: Reiseunterstützung/Travel Grants sowie Beratungshonorare/Advisory Boards seitens GSK. S. Esser: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit (Advisory Boards): Abbvie, Gilead, GSK, Janssen, MSD, ViiV; Honorare: Abbvie, Gilead, Janssen, MSD, ViiV; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Gilead, Janssen, MSD, ViiV; andere finanzielle Beziehungen (Reisekosten): Abbvie, Gilead, Janssen, MSD, ViiV.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 1/23. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

Literatur:

1. Lal H et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372(22):2087-2096.
2. 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(11):1019-1032.
3. Ständige Impfkommision (STIKO): Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. Epid Bull. 2018;50:541-567.
4. Bundesamt für Gesundheit (BAG): Neue Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes zoster: Impfstoff Shingrix®. BAG-Bulletin. 2021;47:8-15.
5. Ehl S et al.: Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. Bundesgesundheitsbl. 2018;61:1034-1051.
6. Yawn BP et al.: Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. Mayo Clin Proc. 2011;86(2):88-93.
7. Arvin A: Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. N Engl J Med. 2005;352(22):2266-2267.
8. Batram M et al.: Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007-2018. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11(3):1009-1026.
9. John AR, Canaday DH: Herpes Zoster in the Older Adult. Infect Dis Clin North Am. 2017;31(4):811-826.
10. Godeaux O et al.: Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(5):1051-1058.
11. Parikh R et al.: A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. Expert Rev Vaccines. 2021;20(9):1065-1075.
12. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04091451: A Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of GlaxoSmithKline's Herpes Zoster Subunit Vaccine (HZ/su) When Given on a Two-dose Schedule to Adults at Least 50 Years of Age (YOA) Who Had Prior Episode of Shingles.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Shingrix recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html>.
14. Dooling KL et al.: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(3):103-108.
15. Kroger A et al.: General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>.
16. Der Impfplan Österreich 2021. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>.
17. Australian Government, Department of Health and Aged Care: Australian Immunisation Handbook: Zoster (herpes zoster). <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster>.
18. National Immunisation Advisory Committee: Immunization Guidelines for Ireland, Chapter 23: Varicella Zoster. [https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO\\_83ed18c1-91c1-46ac-9fe4-e29fc536a5d8/](https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_83ed18c1-91c1-46ac-9fe4-e29fc536a5d8/).