



Evaluation der Impfung gegen Herpes zoster gemäss den Analyse Kriterien für nationale Impfempfehlungen in der Schweiz.

Analyserahmen

Version 14.12.2015

Inhalt

1	Krankheitslast (Burden of Disease)	3
2	Eigenschaften des Impfstoffs	11
3	Impfstrategie	18
4	Kostenwirksamkeit der Strategien	24
5	Akzeptanz der Empfehlungen	25
6	Umsetzbarkeit der Empfehlungen	25
7	Möglichkeiten, die Empfehlungen zu evaluieren	26
8	Offene Fragen	27
9	Chancengleichheit der Empfehlungen	29
10	Rechtliche Überlegungen	29
11	Konformität der Empfehlungen	30
12	Referenzen	31

Einführung

Im Februar 2007 wurde von Swissmedic ein Impfstoff gegen Herpes Zoster ("Gürtelrose") (Zostavax®) für Personen ab 50 Jahren zugelassen. Zostavax® ist in der Schweiz seit 2008 erhältlich. In der Folge wurde eine mögliche Impfempfehlung durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) geprüft. Im Februar 2010 wurde entschieden, die Impfung nicht in den Schweizerischen Impfplan aufzunehmen, weil der Nutzen des Impfstoffs für die öffentliche Gesundheit und die Kostenwirksamkeit als begrenzt erachtet wurde. Bis 2014 wurde deshalb auf eine Empfehlung des Impfstoffs gegen Herpes Zoster im Schweizerischen Impfplan verzichtet.

Seit 2010 wurde der Impfstoff aber in die Impfpläne verschiedener Länder in Europa, Asien und Nordamerika aufgenommen, die in Kapitel 3.1. aufgeführt sind. Auch ist die alternde Bevölkerung, bei der eine **Schwächung des Immunsystems gehäuft auftritt**, seither weiter gewachsen. Mit einer immer grösseren Verfügbarkeit verschiedener immunsupprimierender Medikamente zur Behandlung von Chronisch-entzündlichen Erkrankungen wächst auch diese Zielgruppe junger und älterer Patientinnen und Patienten. Im vorliegenden Artikel sollen die Analyse Kriterien für eine Empfehlung eines solchen Impfstoffs in der Schweiz unter Berücksichtigung des aktuellen gesellschaftlichen und medizinischen Kontexts erneut beurteilt werden.

Information bezüglich **"in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen und Patienten"** sind grün markiert.

1 Krankheitslast (Burden of Disease)

1.1. Art und Eigenschaften des Erregers

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) gehört zur Unterfamilie der Alpha-Herpesviren, ebenso wie das Herpes-simplex-Virus (HSV). Das VZV ist der Erreger von zwei klinisch gut bekannten Syndromen: Windpocken und Herpes Zoster ("Gürtelrose").

1.2. Klinische Manifestationen und Komplikationen bei einer Infektion, einschliesslich pathogener Mechanismen

Varizella (Windpocken) tritt nach der Erstinfektion mit VZV auf. Es ist eine hochansteckende febrile Erkrankung, die durch ein generalisiertes, vesikuläres, pruriginöses Exanthem gekennzeichnet ist. Komplikationen sind bei einer Infektion im Kindesalter selten, jedoch nehmen Häufigkeit und Schwere von Komplikationen mit steigendem Alter zu und können insbesondere während einer Schwangerschaft schwerwiegende Folgen haben. Die Krankheit tritt weltweit endemisch auf. In Ländern mit gemässigtem Klima tritt sie ganzjährig auf (leicht erhöhte Inzidenz im Winter/Frühling) und betrifft in erster Linie Kinder. Mehr als 99,6% der Erwachsenen über 40 sind latente Trägerinnen/Träger des VZV und gegenüber Varizella immun [1]. In Richtung Äquator und in tropischen Klimazonen finden Varizellen-Infektionen tendenziell später im Leben statt, d.h. oft erst im Erwachsenenalter. Seit 2004 wird die Impfung gegen Windpocken für Jugendliche von 11-15 Jahren (und Erwachsene bis 40 Jahre als Nachholimpfung) empfohlen, wenn diese anamnestisch noch nicht an Windpocken erkrankt sind oder bei negativem IgG-Test (etwa bei Frauen mit Kinderwunsch). Nach einer VZV-Erstinfektion bleibt das Virus in latent in den sensorischen Nervenganglien des Rückenmarks.

Herpes Zoster (HZ) wird durch die Reaktivierung und Vermehrung des VZV ausgelöst und betrifft die sensorischen Hirnnerven- und Spinalganglien, die Nerven und die Haut. HZ ist durch einen Ausschlag mit Bläschen gekennzeichnet, der meist auf ein einzelnes Dermatom beschränkt ist. Typisch sind auch einseitige Schmerzen in dem Bereich, der vom sensorischen Ganglion versorgt wird, in dem VZV reaktiviert wurde [2]. In diesem Ganglion tritt eine intensive Entzündung mit hämorrhagischer Nekrose auf, was einen Nervenzellverlust und die Fibrose der afferenten Nervenfasern zur Folge hat. Deshalb gehen die Schmerzen dem Ausschlag normalerweise voraus oder diesen begleiten [3].

Komplikationen von HZ

In rund 30% der HZ-Fälle treten Komplikationen auf. Bei älteren Patientinnen/Patienten oder bei einem zellulären Immundefekt sind Komplikationen häufiger (siehe Punkt 1.4.). Die häufigste Komplikation ist die postherpetische Neuralgie oder Post-herpetische Neuralgie (auf engl: *post-herpetic neuralgia*; **PHN**). Die neuropathischen Schmerzen können mehrere Monate oder sogar Jahre nach dem Verschwinden des Ausschlags anhalten. Schmerzen, die mehr als drei Monate nach Abheilung des HZ-Ausschlags persistieren, werden in epidemiologischen Studien als PHN3 bezeichnet (und ist die häufigste Definition von PHN). Daneben wird gelegentlich auch PHN1, Schmerzen mehr als einen Monat nach dem Ausschlag als Parameter verwendet. Die Intensität der Schmerzen, der Zeitraum und die Dauer der Schmerzepisoden können beträchtlich variieren. Die Intensität kann von leichtem Unbehagen bis zu sehr heftigen Schmerzen reichen, die als brennend, stechend und nagend beschrieben werden. In **Tabelle 1** ist eine Liste möglicher Komplikationen von HZ aufgeführt.

Ein **Zoster ophthalmicus** ist eine speziell besorgniserregende Situation; sie wird durch eine VZV-Reaktivierung im Ganglion trigeminale ausgelöst und erfordert eine sofortige Behandlung da es zu einer Erblindung kommen

kann. Zoster ophthalmicus betrifft rund 10-20% aller HZ-Fälle. [7]

Varicella-zoster virus (VZV) belongs to the subfamily of alpha-herpesviruses, which also includes Herpes simplex virus (HSV). VZV is responsible for two well-known clinical syndromes: chickenpox and herpes zoster ("shingles").

Tabelle 1. Liste der möglichen Komplikationen von Herpes Zoster.

Betroffenes Körpersystem	Komplikation (Häufigkeit)
Dermatologisch	Bakterielle Superinfektion (2-3%) Narben und Granulome Depigmentierung Zoster disseminatus Zoster sine herpete Postherpetischer Pruritus
Ophthalmologisch	Keratitis, Skleritis, Uveitis, Chorioretinitis, Iridozyklitis Ptosis, Mydriasis Sekundäres Glaukom Akute retinale Nekrose (bei immunkompetenten Patientinnen/Patienten sehr selten)
Neurologisch	Post-herpetische Neuralgie PHN (je nach Alter und Immunstatus bis zu 50 % der HZ-Patientinnen/Patienten) Motoneuron-Neuralgie (v.a. Nervus accessorius im Zusammenhang mit zervikalem HZ) Motorische Neuropathie Delayed contralateral hemiplegia / Encephalitis Myelopathie Enzephalitis Cerebellitis Myelitis Hirnnervenlähmungen Sensorische Beeinträchtigungen Allodynie / zentrale Schmerzsensibilisierung Ramsay-Hunt-Syndrom Granulomatose mit sekundärem CVI Neuromuskuläre Erkrankungen Diaphragmaparese Hypakusis bei Zoster oticus (0,2%) Meningitis und Meningoenzephalitis (0.5%) Akuter Harnverhalt (Sakralganglien, selten) Schwindel (Vertigo)
Viszeral & vaskulär	Pneumonie Viszerale Dissemination (Zoster disseminatus) Vaskulopathie

Angepasst von: Meylan P. et al. [4], Johnson et al. [5], Gilden D [6]

Immunität gegenüber VZV

Die Mechanismen, welche die Latenz des Virus beeinflussen, sind nicht vollständig aufgeklärt. Fest steht, dass eine spezifische zelluläre Immunität gegenüber VZV erforderlich ist, um die Vermehrung des reaktivierten Virus in den sensorischen Ganglien zu verhindern. Daten aus *In-vitro*-Untersuchungen lassen vermuten, dass eine robuste zelluläre Immunität gegenüber VZV in einer frühen Phase des Ausschlags mit einem weniger schweren Verlauf und einem verringerten Risiko einer nachfolgenden PHN einhergeht [8].

1.3. Epidemiologie der Krankheit (Inzidenz, zeitliche Trends, saisonale und geografische Unterschiede, gehäuftes Auftreten)

HZ ist eine sporadisch auftretende Krankheit ohne saisonale Prävalenz. Deren Häufigkeit und Schwere steigen mit zunehmendem Alter und bei Immunschwäche. [18] Jedes Jahr erkranken mehr als 1,7 Millionen Menschen in Europa an HZ. Zwei Drittel der Erkrankten sind älter als 50 Jahre. Eine deutsche Studie [19] zeigte, dass jährlich mehr als 306'000 Personen über 50 Jahren von HZ betroffen sind. Umgerechnet auf die Schweiz würde dies etwa 30'000 neuen Fällen pro Jahr entsprechen. Ein kürzlich erschienener Übersichtsartikel [18] fand eine ähnlich hohe HZ-Inzidenz in verschiedenen europäischen Ländern (7-8 Fälle / 1000 Personen über 50 Jahre, 10 / 1000 Personen über 80 Jahre). Die HZ-Inzidenz ist in den letzten 15 Jahren in den USA (www.cdc.gov/shingles/surveillance.html) [20] und einigen anderen Ländern vor Einführung der Impfung tendenziell gestiegen.

1.4. Spezifische Bevölkerungs- oder Patientengruppen und Risikofaktoren

HZ-Risiko und Immunstatus

Zu den Faktoren, die in einer Fall-Kontroll-Studie von Forbes et al. mit einem erhöhten HZ-Risiko verbunden waren, gehörten rheumatoide Arthritis (adj. OR 1.46, 99%-KI: 1.38 - 1.55), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (1.36, 1.26 - 1.46), COPD (1.32, 1.27 - 1.37), Asthma (1.21, 1.17 - 1.25), chronische Nierenkrankheit (1.14, 1.09 - 1.18) und Depression (1.15, 1.10 - 1.20). Diabetes Typ-1 (1.27, 1.07 - 1.50), aber nicht Typ-2, zeigte einen leichten Zusammenhang mit HZ. Der relative Einfluss vieler untersuchter Risikofaktoren war bei jungen Patientinnen/ Patienten grösser. Bei Erkrankungen, die zu einer schweren Immunschwäche führen, ist das HZ-Risiko am grössten, z.B. bei Lymphomen (3.90, 3.21 bis 4.74) und Myelomen (2.16, 1.84 bis 2.53), d.h. jeweils in Situationen in denen die Lebendimpfung gegen HZ nicht empfohlen ist. [21]

Das HZ-Risiko ist auch bei RA- und SLE-Patientinnen/Patienten erhöht. [22] [23] [24] [25] Tseng et al. stellten fest, dass die HZ-Inzidenzraten bei ungeimpften Patientinnen/Patienten unter Chemotherapie bei 22,05 pro 1000 Personenjahren lagen (95%-KI, 20.33-23.92), und damit viel höher als bei immunkompetenten Personen (13.0 [95%-KI, 12.6-13.3]). [26] Habel et al. berichteten über ähnliche Raten bei Patientinnen/Patienten unter Chemotherapie (23.0 [95%-KI, 18.9–27.1]). [27]

PHN-Risiko und Immunstatus

Immungeschwächte Personen haben nicht nur ein besonders hohes Risiko an HZ, sondern auch an PHN zu erkranken. [28] [29] [30] PHN war in Deutschland in einer von Hillebrand et al. durchgeführten Kohortenstudie um 20-36% häufiger bei immungeschwächten Personen. [31]

1.5. Behandlung und Prävention der Krankheit durch andere Massnahmen als die Impfung

Gegenwärtig gibt es bei bereits bestehendem HZ oder PHN keine effektive antivirale Behandlung, welche Komplikationen zuverlässig verhindert. Virostatika (Acyclovir, Valacyclovir, Famciclovir) sollten innerhalb von 72 Stunden nach Exanthembeginn eingesetzt werden und haben eine begrenzte Wirkung auf chronische Schmerzen, obwohl die Gesamtdauer der PHN reduziert werden kann. [32] Einige Studien [33] [34] zeigten, dass die Dauer einer PHN um 2 bis 2,5 Monate verkürzt wird (38 Tage mit Valaciclovir, 51 Tage mit Acyclovir, 63 Tage mit Famciclovir gegenüber 119 Tage mit Placebo). Die Schmerztherapie bei persistierender PHN besteht ausserdem oft aus Kombinationen verschiedener Medikamente (Analgetika, Opiode, Antikonvulsiva, trizyklische Antidepressiva). Diese Therapien sind ihrerseits verantwortlich für bedeutende unerwünschte Wirkungen und gewähren nur in rund 50% der Fälle eine zufriedenstellende Schmerzlinderung bei PHN. [35]

1.6. Krankheitslast; Gesundheitsfolgen der Erkrankung in der Bevölkerung, einschliesslich Häufigkeit der Fälle, Todesfälle und verlorene Lebensjahre

Die Krankheitslast von HZ wird beeinflusst durch die Inzidenz, Schwere und Dauer der Erkrankung sowie der Komplikationen wie PHN. [16] Insbesondere PHN kann über Wochen, Monate oder sogar Jahre anhaltende, stark einschränkende Schmerzen verursachen. Die Inzidenz, Dauer und Schwere einer PHN steigt mit dem Alter und PHN wirkt sich auf geriatrische Patientinnen/Patienten besonders beeinträchtigend aus. Etwa 30% (bzw. 15% der über 70-Jährigen) suchen aufgrund von PHN 3 Monate bzw. ein Jahr nach HZ ärztlichen Rat auf. Obwohl PHN in jedem Alter auftreten kann, weisen Personen über 50 ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf. Von den Personen mit HZ über 60 Jahren entwickeln mehr als 40% eine PHN. [3] PHN kann die Lebensqualität schwer beeinträchtigen. Studien zum Schweregrad der Schmerzen zeigten, dass die durch PHN verursachten chronischen Schmerzen manchmal die Schmerz-Scores von Geburtsschmerzen, muskuloskeletalen Schmerzen oder Schmerzen bei Krebs übersteigen. [36] PHN kann die Lebensqualität ähnlich stark beeinträchtigen wie etwa Herzinsuffizienz, Diabetes oder Depression. [37] Auch können ältere Menschen nach einer akuten HZ-Episode ihre Selbständigkeit verlieren. [5]

Daten aus der Schweiz und verschiedenen europäischen Ländern zeigen, dass HZ und dessen Komplikationen besonders bei Patientinnen/Patienten über 70 Jahren zu Hospitalisationen und gelegentlich sogar zum Tod führen können. [38] So wurde in England [39], Spanien [40] und Italien [41] gezeigt, dass Hospitalisierungsrate, Morbidität und Mortalität aufgrund von HZ mit dem Alter zunehmen. Bei Patientinnen/Patienten über 70 Jahren ist die Hospitalisierungsrate besonders hoch, mit einer durchschnittlichen Hospitalisationsdauer von 11-14 Tagen. Eine Studie aus Deutschland (*Hillebrand et al.* 2015) zeigt, dass die Inzidenz von HZ ab dem Alter von 50 Jahren stetig zunimmt und im Alter von 70 Jahren ein Plateau erreicht (**Abb. A**) [31]. In der allgemeinen Bevölkerung nahmen alle Manifestationen und Komplikationen (**Tabelle 2**) mit dem Alter zu, mit einem besonders schnellen Anstieg zwischen 50 und 60 Jahren.

Immungeschwächte Patientinnen und Patienten:

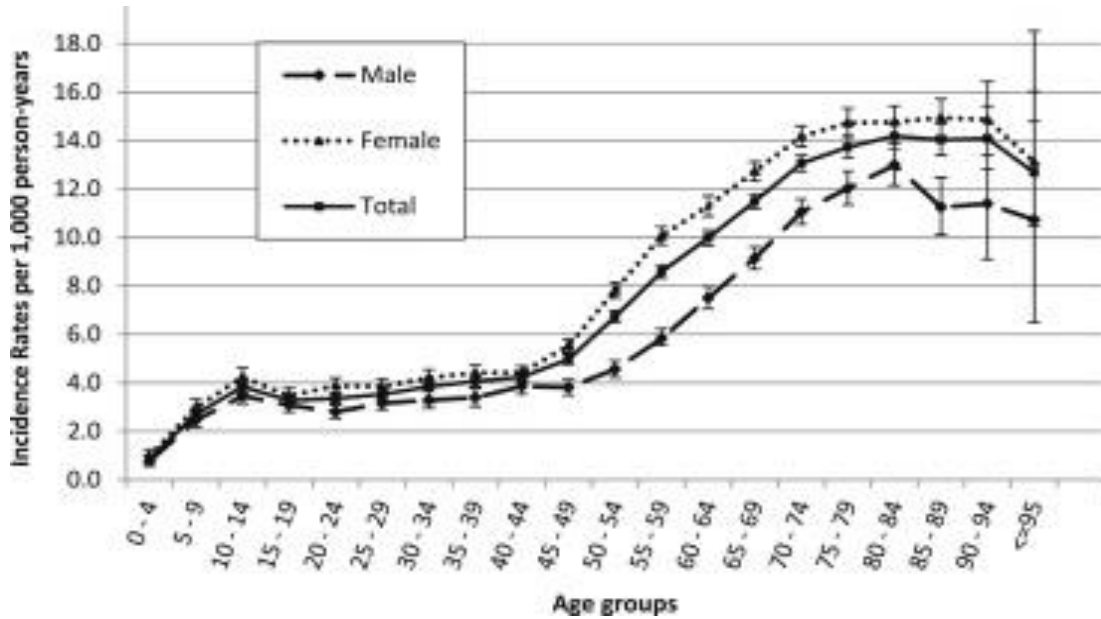
Die HZ-Inzidenz bei immungeschwächten Personen (jedes Alter) ist vergleichbar mit derjenigen bei über 70-jährigen immunkompetenten Personen, d.h. etwa 12-14 Erkrankungen pro 1000 Personenjahre (**Abb. A&B**). Als immungeschwächt galten dabei Personen mit HIV, malignen Neoplasmen, Immundefekt (ICD D80-84) oder Organ-/Gewebe-transplantation in den vorangehenden 12 Monaten.

Post-herpetische Neuralgie (PHN):

Beim Anteil Personen mit HZ, die eine PHN entwickeln, zeigt sich mit zunehmendem Alter ein linearer Anstieg, der bei über 70-jährigen HZ- Patientinnen/Patienten rund 20% erreicht (**Abb. C**).

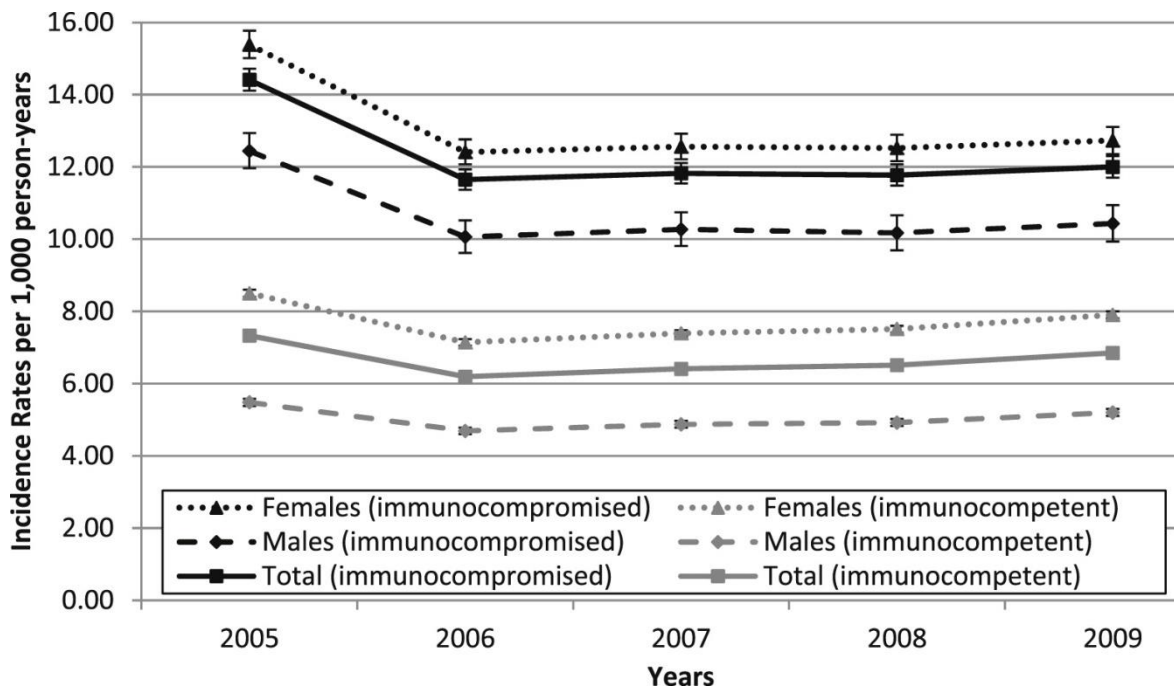
Die **Mortalitätsrate** aufgrund von HZ liegt im Allgemeinen unter 1%. Die meisten Todesfälle lassen sich auf eine disseminierte VZV-Infektion, eine (Meningo)-Enzephalitis oder eine Pneumonie zurückführen. [32] Die zwei letztgenannten sind für rund 80% der durch HZ verursachten Todesfälle verantwortlich. Eine Studie aus den USA fand eine Rate von 0,19–0,51 Todesfällen pro 1 Million (HZ als Haupttodesursache) sowie eine Rate von 0,21–0,58 pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner insgesamt (d.h. HZ als Nebendiagnose). [42] Das Medianalter der Patientinnen/Patienten, die an HZ starben, lag bei 84 Jahren (Bereich: 50-99) und bei 60% dieser Personen lag keine Kontraindikation gegen eine HZ-Impfung vor. In dieser Studie wurde auch geschätzt, dass durch das HZ-Impfprogramm in den USA 31% der Todesfälle verhindert werden könnten. Allerdings dürfte die Schätzung der tatsächlichen Auswirkungen anhand nationaler Mortalitätsdaten ungenau sein. [42]

Abbildung A: Inzidenzrate von HZ nach Altersgruppen mit jeweils 5 Jahrgängen und nach Geschlecht, 2009



Quelle: Hillebrand et al. 2015 [31]

Abbildung B: Inzidenzrate von HZ geschichtet nach Geschlecht und Immunstatus von 2005 bis 2009



Quelle: Hillebrand et al. 2015 [31]

1.6.1 Epidemiologische Daten aus der Schweiz

Schweizerische Sentinella-Daten zu HZ

In der Schweiz wurde im Rahmen des schweizerischen Sentinella-Meldesystems für vier Jahre (1998-2001) eine Überwachung eingerichtet, um die jährliche Inzidenz von Arztpraxisbesuchen aufgrund von HZ zu schätzen. Es zeigte sich ein relativ stabiler Verlauf von etwa 17'000 Fällen pro Jahr in der Schweiz (vergleiche die aus Daten von Deutschland extrapolierte Schätzung in Kapitel 1.2. Epidemiologie: 30'000 Fälle pro Jahr in der Schweiz). HZ wurde in allen Altersgruppen einschliesslich Personen unter 50 Jahren gemeldet. Die höchste Inzidenz wurde jedoch bei Personen über 50 Jahren festgestellt (rund zwei Drittel der Fälle). In den beiden Altersgruppen 50-59

und 60-69 Jahre wurden etwa 2700 Fälle pro Jahr erfasst, bei der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen etwa 3000 Fälle pro Jahr (Maximum in absoluten Zahlen) und bei den über 80-Jährigen etwa 2200 Fälle. Gemäss den Senti-nella-Daten liegt die HZ-Inzidenz zwischen 0 und 40 Jahren auf niedrigem Niveau bei etwa 120 Fällen pro 100'000 Einwohner und steigt danach mit zunehmendem Alter kontinuierlich auf 410/100 000 bei den 60- bis 69-Jährigen und weiter auf 760/100 000 bei Personen über 80 Jahren an. In Europa und Nordamerika ist die alters-spezifische Inzidenz vergleichbar oder etwas höher [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49]

Daten des Bundesamts für Statistik (BFS) zu den Hospitalisierungen bei HZ

Tabelle 3 zeigt Anzahl und durchschnittliche Hospitalisationsdauer aufgrund von HZ, Zoster ophthalmicus und weiterer Komplikationen im Zeitraum 2008-2013 in der Schweiz, je nach Alter und ICD-10 Diagnosecode (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Im Durchschnitt wurden jährlich **542 Patientinnen/Patienten** aufgrund von HZ und HZ-Komplikationen hospitalisiert (Hauptdiagnose).

Tabelle 2. Inzidenzraten (95%-KI) von Fällen mit Herpes Zoster (HZ) mit und ohne Komplikationen (ausser PHN), nach Altersgruppen, 2009 (gleiche Daten wie in Abb. A)

Alters-gr. (Jahre)	HZ ohne Komplika-tionen	Zoster ophtal-micus	Zoster-En-zephalitis	Zoster-Meningitis	andere Beteili-gung d. Nerven-systems	Zoster dissemi-natus	HZ mit anderen Komplika-tionen	Mehrfache Komplika-tionen
<25	2.6 (2.5-2.7)	0.1 (0.1-0.1)	0.01 (0.01-0.02)	0 (0-0.01)	0.2 (0.2-0.2)	0.01 (0.01-0.02)	0.1 (0.1-0.1)	0.01 (0-0.02)
25-44	3.1 (3.0-3.2)	0.2 (0.2-0.2)	0.03 (0.01-0.03)	0.01 (0-0.02)	0.4 (0.4-0.5)	0.03 (0.02-0.04)	0.2 (0.1-0.2)	0.04 (0.03-0.06)
45-64	5.5 (5.4-5.6)	0.3 (0.3-0.4)	0.03 (0.02-0.03)	0 (0-0.01)	1.1 (1.1-1.2)	0.05 (0.04-0.06)	0.3 (0.3-0.3)	0.15 (0.13-0.17)
65-84	8.7 (8.6-8.9)	0.7 (0.6-0.7)	0.05 (0.04-0.06)	0.01 (0-0.01)	2.4 (2.3-2.4)	0.07 (0.05-0.08)	0.5 (0.5-0.6)	0.39 (0.36-0.43)
85+	9.4 (9.0-9.9)	0.7 (0.7-0.9)	0.09 (0.05-0.14)	0.01 (0-0.03)	2.6 (2.4-2.9)	0.1 (0.06-0.16)	0.6 (0.5-0.7)	0.41 (0.32-0.51)
Total	5.3 (5.2-5.4)	0.4 (0.3-0.4)	0.03 (0.03-0.04)	0.01 (0-0.01)	1.1 (1.1-1.2)	0.04 (0.04-0.05)	0.3 (0.3-0.3)	0.17 (0.15-0.18)

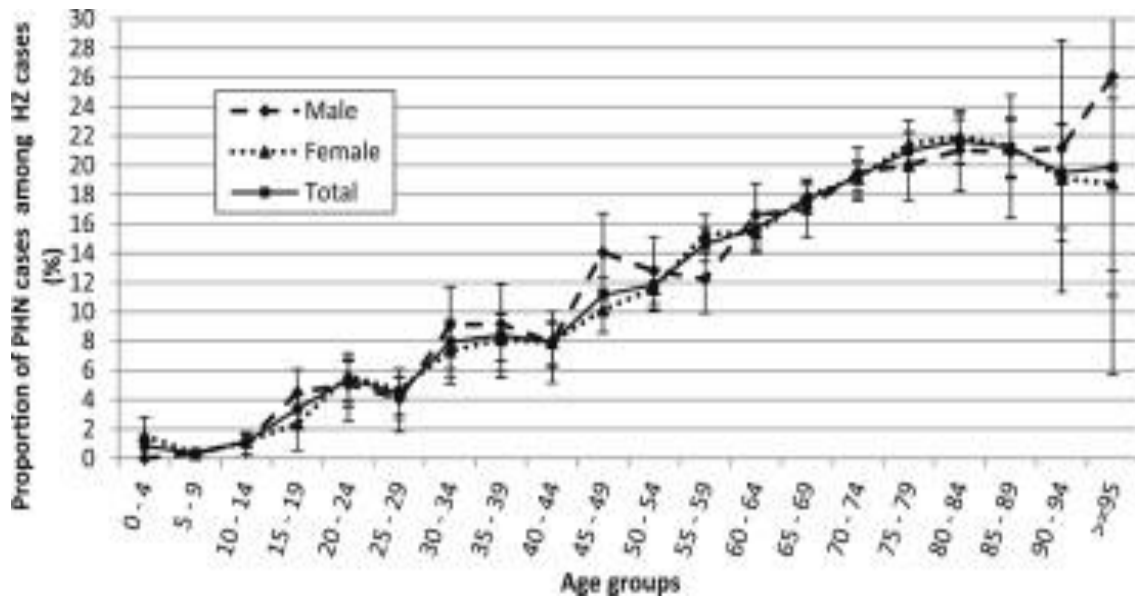
Quelle: Hillebrand et al. 2015 [31]

1.7. Soziale Auswirkungen der Krankheit;

einschliesslich Intensität des Leidens, Art und Häufigkeit von Folgen bei Überlebenden, Einschränkung der Lebensqualität, QALY-Verlust, langzei-tige Behinderung, Auswirkung auf Familien/Betreuungspersonen, Belas-tung von Gemeinschaften, Angst vor Krankheiten

→ (Beschreibung an anderer Stelle dieses Dokuments)

Abb. C: Anteil der HZ-Fälle mit PHN nach Altersgruppe und Geschlecht, 2009



Quelle: Hillebrand et al. 2015 [31]

1.8. Wirtschaftliche Auswirkungen der Krankheit, inkl. direkte und indirekte Kosten für Betroffene und Familien, Kosten für Gesundheitsdienstleistungen, das Gesundheitssystem und Produktivitätsausfall

Suzcs *et al.* berechneten für die Schweiz 2011 "direkte medizinische Kosten" zwischen CHF 362 - 386 aus Sicht der Drittzahler (Third Party Payer, TPP) bzw. CHF 403 - 430 "indirekte gesellschaftliche Kosten" aus gesellschaftlicher (G) Sicht für ambulant behandelte HZ-Fälle. Diese Kosten umfassten diagnostische Tests, medikamentöse Behandlungen und Arbeitsausfall je nach Schweregrad der Erkrankung. Analog wurden die Kosten einer milden Form der PHN auf CHF 127 (TPP) bzw. CHF 389 (G) geschätzt. Für schwere HZ-Fälle wurden die Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen kombiniert und ergaben Gesamtkosten pro Fall von CHF 1'227 (TPP) bzw. CHF 1'874 (G). Die analog errechneten kombinierten Kosten (für ambulante und stationäre Behandlungen) bei moderaten PHN-Fällen lagen bei CHF 600 (TPP) bzw. CHF 1'040 (G). Bei schweren PHN-Fällen wurden die Kosten auf CHF 1'532 (TPP) bzw. CHF 2'493 (G) geschätzt. [50] Die Kosten der medikamentösen Behandlung von HZ variieren leicht, je nach den angewendeten Medikamenten.

Tabelle 3. Durchschnittliche Anzahl Hospitalisationen aufgrund von HZ pro Jahr. Schweiz, 2008-2013

Beschreibung (Diagnose-Code ICD-10) Total: 542	Altersgruppe	N pro Jahr (Durchschn.)	N pro Jahr (MIN)	N pro Jahr (MAX)	Durchschn. Dauer der Hosp. [Tage]
Zoster encephalitis (B020) Total: 23	00-59	2.7	1	5	21.4
	60-64	2.3	0	4	9.5
	65-69	2.5	0	5	9.9
	70-74	3.3	1	5	19.2
	75+	13.2	10	22	19.6
Zoster-Meningitis (B021) Total: 7	00-59	2.5	1	5	7.1
	60-64	1.0	0	3	7.1
	65-69	0.8	0	2	7.4
	70-74	0.7	0	2	10.3
	75+	1.8	0	4	17.4
Zoster (andere Komplikationen des Nervensystems) (B022) Total: 183	00-59	13.8	10	22	7.6
	60-64	12.3	5	22	9.1
	65-69	17.0	12	26	10.9
	70-74	23.5	16	28	10.6
	75+	115.8	102	137	13.4
Zoster ophthalmicus (B023) Total: 85	00-59	7.8	4	14	6.6
	60-64	6.5	3	10	7.1
	65-69	8.5	6	12	7.3
	70-74	11.3	8	15	9.0
	75+	50.5	39	65	12.3
Zoster generalisatus (B027) Total: 24	00-59	2.2	1	3	8.1
	60-64	3.2	1	4	8.4
	65-69	4.2	2	9	12.4
	70-74	4.2	1	7	12.8
	75+	9.8	6	14	18.5
Zoster mit anderen Komplikationen (B028) Total: 53	00-59	4.8	3	8	7.7
	60-64	3.5	2	6	10.2
	65-69	5.3	2	9	12.7
	70-74	8.3	6	11	11.0
	75+	31.2	18	45	13.2
Zoster ohne Komplikationen (B029) Total: 167	00-59	15.2	10	21	6.6
	60-64	10.5	6	14	6.5
	65-69	16.5	11	23	8.8
	70-74	19.8	14	29	8.6
	75+	105.0	98	110	11.4

Quelle: Bundesamt für Statistik (BFS), Neuenburg, Schweiz; 2015

2 Eigenschaften des Impfstoffs

2.1. Art und Eigenschaften des Impfstoffs

Der attenuierte Lebendimpfstoff gegen HZ (Zostavax®) enthält den Oka/Merck-Stamm des Varicella-Virus; er wird subkutan als Einzeldosis verabreicht.

Im Vergleich zu den Impfstoffen gegen Windpocken (Varilix® und Varivax®), die nur etwa 2000 bzw. 1350 PFU (Plaque forming units) desselben Virenstamms enthalten, enthält eine Dosis (0,65 ml) Zostavax® mit mehr als 19'400 PFU einen 14 Mal höheren Virustiter.

Hilfsstoffe sind: Wasser, Saccharose, Gelatine, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Natriumglutamat, Natriumhydrogenphosphat, Harnstoff und Spuren von Neomycin. (Documed).

2.2. Impfstoff-Zulassung, Herstellerfirma und Verfügbarkeit des Impfstoffs in der Schweiz

Zostavax® wurde von Swissmedic im Februar 2007 für die Anwendung bei Erwachsenen ab 50 Jahren zugelassen. Der Impfstoff ist in der Schweiz gegenwärtig erhältlich.

2.3. Impfschema und Anzahl Dosen

Von der Herstellerfirma wird nur eine Impfstoffdosis empfohlen und es wird angenommen, dass bei Personen ab 50 Jahren die Dauer des Impfschutzes 3 Jahre beträgt (Documed).

Der Impfstoff kann zeitgleich mit anderen Lebendimpfstoffen verabreicht werden. Falls die Verabreichung nicht gleichzeitig erfolgt, wird aber ein Abstand von einem Monat empfohlen.

2.4. Immunogenität, Persistenz der Immunität, Impfwirksamkeit (kurz- und langfristig), inkl. Reduktion von Morbidität und Mortalität in verschiedenen Bevölkerungsgruppen

2.5. Wirksamkeit in der Bevölkerung (kurz- und langfristig), inkl. Auswirkungen auf die Reduktion der Krankheitslast sowie Herdenimmunität.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs bei der Prävention von HZ und PHN wurde in zwei grossen klinischen Phase III Studien nachgewiesen:

Shingles Prevention Study (SPS) [16]: eine breitangelegte randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie mit 38'546 Patientinnen/Patienten über 60 Jahren (Medianalter 69 Jahre; 7% über 80 Jahre). Bei einer Follow-up-Rate von 95% über 3 Jahre zeigte diese Studie, dass die Impfung gegen HZ die Krankheitslast in dieser Bevölkerungsgruppe reduzieren kann. So reduzierte Zostavax® die Inzidenz von HZ um 51,3%, die gesamte Krankheitslast um 61,1%, und zeigte eine Vaccine effectiveness von 66,5% zur Vermeidung von PHN. In einer Post-hoc-Studie zur SPS [51] wurde in der geimpften Gruppe eine Reduktion der Inzidenz persistierender und schwerer Formen der PHN um 73% festgestellt. Rund 80% dieser schweren Fälle waren Patientinnen/Patienten über 70 Jahre. Zwar ist die Wirksamkeit des Impfstoffes bezüglich der Inzidenz von HZ bei über 70-Jährigen geringer, der Einfluss der Impfung auf die Schwere der Krankheit ist in dieser Subpopulation aber höher. [51]

Zostavax® Efficacy and Safety Trial (ZEST) [52]: eine randomisierte, kontrollierte Multizenter-Studie mit 22'439 Studienteilnehmenden im Alter von 50 bis 59 in Nordamerika und Europa. Diese Studie zeigte eine signifikante

Abnahme der Inzidenz von HZ in der geimpften Gruppe um 69,8%. Die Verträglichkeit des Impfstoffs war im Allgemeinen gut.

Nach der SPS wurde ein Teil der Studienteilnehmenden (n = 14'270) in zwei Studien aufgenommen, welche die Dauer des Impfschutzes untersuchten (Tabelle 4): die **Short-Term Persistence Substudy (STPS)** [53] und die **Long-term Persistence Substudy (LTPS)**. [54] Diese Studien ermöglichten die Nachverfolgung der Freiwilligen und die Sammlung von Daten über 7 bzw. 12 Jahre. Die STPS-Studie zeigte eine Schutzwirkung des Impfstoffs über 5 Jahre bei allen untersuchten Parametern (Krankheitslast, Inzidenz von HZ und PHN), der Schutz nimmt allerdings mit der Zeit und mit zunehmendem Patientenalter ab. Auch variiert die Dauer der Schutzwirkung je nach Alter (Tabelle 4).

Der hauptsächliche Nutzen der Impfung liegt in den jüngeren Altersgruppen hauptsächlich in der Reduktion der HZ-Fälle, bei älteren Altersgruppen hingegen scheint der Hauptnutzen eher in der Prävention bzw. Abschwächung einer PHN zu liegen. Auch in der LTPS wurde noch eine Reduktion der HZ- bzw. PHN-Inzidenz und der Krankheitslast festgestellt, jedoch weniger deutlich als in der SPS. -Aus diesem Grund wurde eine Follow-up-Studie mit Studienteilnehmenden der SPS lanciert. In dieser Studie wurde Freiwilligen der SPS im Alter von ≥ 70 Jahren eine Boosterimpfung 10 Jahre nach der ursprünglichen Impfung und weiteren Freiwilligen derselben Altersgruppe eine Erstimpfung verabreicht. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass die Immunantwort in beiden Gruppen vergleichbar ist (*Preaud E, Baron-Paillon F, SPMSD Zostavax® Dauer der Schutzwirkung*)

Das Impfschema mit Boosterimpfungen bei den Studienteilnehmenden mit ≥ 70 Jahren nach einem Monat oder 3 Monaten führte jedoch nicht zu einer stärkeren VZV-Antikörperreaktion im Vergleich zu einer einzelnen Impfdosis und die Persistenz der Antikörper nach 12 Monaten war unabhängig von den Boosterimpfungen ähnlich. [55]

Tabelle 4. Impfwirksamkeitsdauer nach Altersgruppe gemäss SPS-, STPS- und LTPS-Studien

	Mittleres Alter bei Aufnahme in SPS	VE HZ (95% CI)	VE PHN (95% CI)
SPS 0.0 – 4.0 Jahre	≥ 60 gesamt	51.3% (44.2 – 57.6)	66.5% (66.5 – 79.2)
	60 – 69	63.9% (56 – 71)	65.7% (20 – 87)
	≥ 70	37.6% (25 – 48)	66.8% (43 – 81)
STPS 4.0 – 7.0 Jahre	≥ 60 gesamt	39.6% (18.2 – 55.5)	60.1% (<0 – 86.7)
	60 – 69	44.2% (16.2 – 63.0)	80.6% (<0 – 98.0)
	≥ 70	33.1% (<0 – 58.3)	31.3% (<0 – 84.2)
LTPS 7.0 – 10.0 Jahre	≥ 60 gesamt	21.1% (10.9 – 30.4)	35.4 (8.8 – 55.8)
	60 – 69	20.2% (6.7 – 32.2)	17.1% (<0 – 48.0)
	≥ 70	22.4% (6.0 – 36.6)	49.7% (15.6 – 72.5)

Quellen: Shingles Prevention Study (SPS) [16] ; Short-term persistence substudy (STPS) [53] ; Long-term persistence substudy (LTPS) [54]

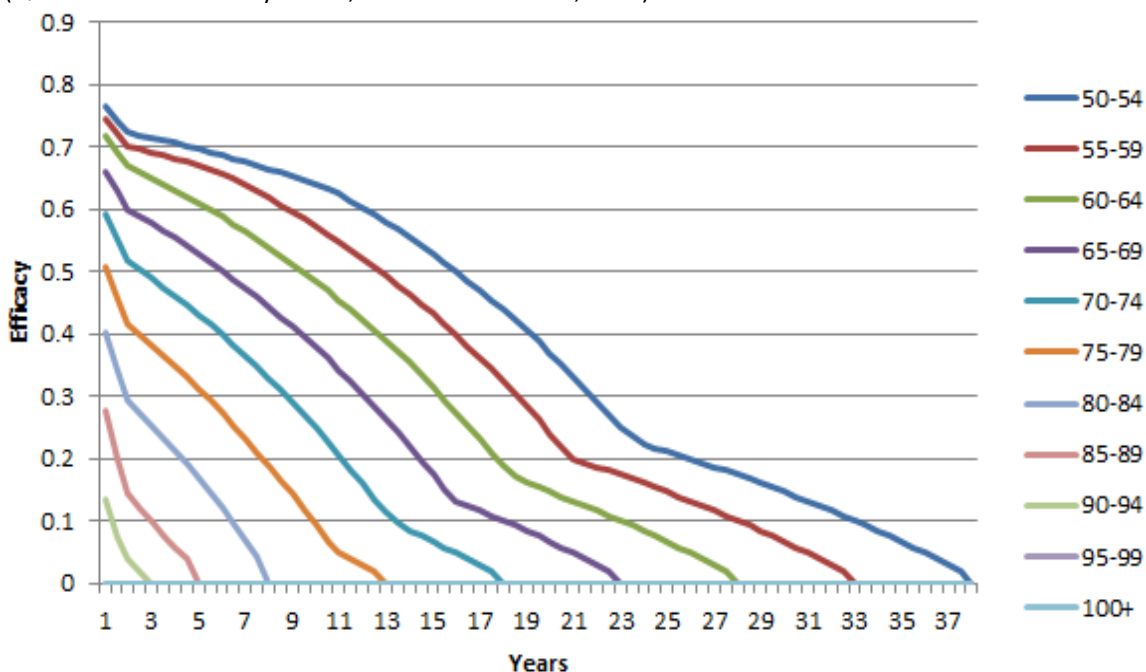
Die Wirksamkeit der Impfung gegen HZ wurde auch von **Tseng et al.** in allgemeinmedizinischen Praxen bei Patientinnen/Patienten ab 60 Jahren nachgewiesen. [56] Diese retrospektive Kohortenstudie ergab eine Reduktion der HZ-Inzidenz um 55% unabhängig vom Alter bei der Impfung, von Geschlecht, Rasse oder Komorbiditäten.

Eine weitere Kohortenstudie von **Tseng et al.** [26] zeigt ein reduziertes Risiko (adj. HR: 0.58; 95%-CI 0.46-0.73) von Zoster ophthalmicus und von Hospitalisierungen aufgrund von HZ bei zuvor (!) geimpften Patientinnen/Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren unter Chemotherapie. Diese retrospektive Studie zeigte, dass die HZ-Impfung auch gegen HZ schützt, wenn man sich später einer Chemotherapie unterzieht. Die Aussagekraft wird allerdings durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Kohorte aus einer Gruppe voll versicherter Patientinnen/Patienten aus nur einer Region der USA (Southern California) bestand und nur eine kurze Nachbeobachtungszeit hatte.

Zusätzlich zu den Daten aus der Literatur lieferte das Unternehmen SPMSD am 1. Juni 2015 ein Modell, mit dem die Krankheitslast und die Kosten in der Schweiz bei verschiedenen Impfstrategien geschätzt werden kann. In

Abb. D sind Daten gemäss dem Modell zur Wirksamkeit gegen HZ und zur Dauer der Schutzwirkung von Zostavax® nach 5 Jahres Altersgruppen dargestellt.

Abbildung D. Daten zur Wirksamkeit gegen HZ und Schutzdauer von Zostavax® nach Altersgruppe (Quelle: Merck durability model, Sanofi Pasteur MSD, 2015)



Zur Immunogenität von Zostavax® bei Personen im Alter von < 50 Jahren stehen nur sehr beschränkt Ergebnisse aus publizierten Studien zur Verfügung. Eine kleine, 2007 von *Macaladad et al.* publizierte Studie untersuchte Zostavax® bei 18 gesunden Freiwilligen (Alter 27-69 Jahre, Median 35.5). Die Ergebnisse zeigen, dass der Impfstoff immunogen ist und gut vertragen wird, unabhängig vom zuvor bestehenden VZV-Antikörper-Serostatus. Bei allen 4 der zuvor seronegativen Personen (Alter 32-36 Jahre; Median 33.5) liess sich eine Serokonversion nachweisen und bei 6 der 13 (46.2%) ursprünglich bereits seropositiven Personen wurde ein ≥ 4 -facher Anstieg des VZV-spezifischen Antikörpertiters 6 Wochen nach der Impfung festgestellt. In dieser Studie wurde über keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet. [57] In einer Studie von 2006 testeten *Diaz et al.* 647 gesunde Studienteilnehmende zwischen 13 und 69 Jahren (Medianalter: 22 Jahre) bei einem Impfschema mit zwei Dosierungen eines experimentellen "Varicellaimpfstoffs mit hohem Titer" ($\sim 50,000$ PFU). Es wurden keine klinisch schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit dem Impfstoff in der "mit hohem Titer" ge-

impften Gruppe festgestellt. Die Immunogenität war ähnlich wie in einer entsprechenden Gruppe von seronegativen Studienteilnehmenden, die eine Standard-Varicellaimpfung erhielten. [58]

2.6. Potentieller Einfluss der Impfempfehlung auf die Pathogenzirkulation (z.B. Reduktion der Trägerrate, Ersatz für oder Resistenz gegen Antiinfektiva)

n. a.; siehe auch Punkt 3.3. "Alternative Impfstrategien"

2.7. Sicherheit: Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Impferscheinungen (UIE), Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen

2.7.1 Sicherheit: Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Impferscheinungen (UIE)

Der Lebendimpfstoff gegen HZ wird im Allgemeinen gut vertragen. Die Studienpopulation (n = 38'546) der Shingle Prevention Study [16] wurde auch in einer Studie zur Sicherheit untersucht. [59]

Die häufigsten UIE sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle: sehr häufig (mehr als 1/10 der Fälle) sind Druckempfindlichkeit, Erythem und Schwellung; häufig (zw. 1/10 und 1/100 der Fälle) sind Hämatom, Pruritus und lokale Überwärmung. Es wurde kein disseminierter vesikulärer Ausschlag im Zusammenhang mit einer Impfung dokumentiert. Innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung wurden in der Studie signifikant mehr bestätigte HZ-Fälle im Placebo-Arm festgestellt (24 Fälle in der Placebo-Gruppe und 7 in der mit Zostavax® geimpften Gruppe). Kopfschmerzen sind die häufigsten systemischen unerwünschten Wirkungen. Es wurden weitere UIE beschrieben, deren Seltenheit jedoch keine Häufigkeitsschätzung erlaubt und es daher unklar ist, ob zwischen ihnen (Lymphadenopathie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit, Arthralgie und Myalgie) und der Impfung überhaupt ein kausaler Zusammenhang besteht.

2.7.2 Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen

Aufgrund der oben aufgeführten Erwägungen ist der attenuierte Lebendimpfstoff gegen HZ grundsätzlich in verschiedenen Situationen kontraindiziert, namentlich bei:

- 1) Patientinnen/Patienten mit moderater bis schwerer primärer oder erworbener Immundefizienz (einschliesslich bei Leukämie, Lymphom oder anderen hämatologischen Malignomen, Patientinnen/Patienten mit AIDS oder immunsuppressiver Therapie).
- 2) Personen mit anaphylaktischen Reaktionen auf Gelatine oder Neomycin und/oder schweren allergischen Reaktionen (inkl. Anaphylaxie) auf einen früher erhaltenen VZV- oder HZ- Impfstoff.
- 3) Schwangere Frauen: Der Impfstoff gegen HZ ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert. Daher darf er Frauen im gebärfähigen Alter nicht verabreicht werden, ausser eine Schwangerschaft kann ausgeschlossen werden (Schwangerschaftstest). Das Risiko einer unbeabsichtigten Verabreichung des Impfstoffs scheint allerdings niedrig zu sein. Bei einer Exposition mit dem Wildtyp-VZV scheint für den Fötus nur ein geringes Risiko zu bestehen. Daher geht man davon aus, dass das Risiko für den Fötus durch einen attenuierten Lebendimpfstoff noch geringer ist. Mütter, welche die HZ-Impfung erhalten, haben ausserdem zumeist eine vorbestehende Immunität gegen VZV. Dadurch wird die Virusvermehrung unterdrückt, was das Risiko für den Fötus stark limitiert. Dennoch wird ein Abstand von 4 Wochen zwischen der Impfung und dem Beginn einer Schwangerschaft empfohlen. [60]
- 4) Patientinnen/Patienten mit einer aktiven (symptomatischen) unbehandelten Tuberkulose²

Zostavax® ist **nicht** indiziert zur Prävention einer primären VZV-Infektion (Windpocken).

² NHS. UK 28/7/2015 <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/who-can-have-the-shingles-vaccine.aspx>

2.8. Sicherheit in spezifischen Populationen: unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen

Immungeschwächte Patientinnen/Patienten

Die Situation immungeschwächter Personen ist problematisch. Wie oben erwähnt, hat diese Patientengruppe ein hohes Risiko für eine schwere HZ-Erkrankung und die Morbidität bzw. Mortalität ist mit jener von immunkompetenten Personen ab 70 Jahren vergleichbar. Jedoch sind attenuierte Lebendimpfstoffe bei dieser Gruppe kontraindiziert. Deshalb sollte die Impfung mindestens einen Monat vor einer geplanten therapeutischen Immunsuppression erfolgen.

Die Prüfung des Impfausweises sollte durchgeführt werden bei jeder medizinischen Untersuchung von immunkompetenten Patientinnen und Patienten mit einer Krankheit, welche in absehbarer Zeit zu einer geschwächten Immunabwehr führen wird. Wenn immer möglich sollte diesen Patientinnen/Patienten empfohlen werden, die Impfung durchzuführen, bevor mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen wird, d.h. wenn das Immunsystem noch intakt ist (z.B. vor einer Organtransplantation). Grundsätzlich sollte die Impfung spätestens 4 Wochen vor Beginn der Immunsuppression erfolgen. [60] [61] (52, 53).

Studien mit ungeimpften Patientinnen/Patienten mit immunologischen Erkrankungen fanden ein unter Einnahme immunsuppressiver Medikamente erhöhtes Risiko für eine HZ-Erkrankung. [23]

Cheetham et al. [62] zeigten kürzlich bei einer grossen Kohorte mit immunsupprimierten Studienteilnehmenden (>14'000; im Zeitraum 2006 - 2009), dass Personen mit aktueller Immunsuppression (weniger als 4 Wochen vor oder zum Zeitpunkt der Impfung) im Vergleich zu Patientinnen/Patienten mit länger zurückliegender immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes HZ-Risiko während 42 Tagen nach der Impfung aufwiesen³ (adj. OR 2.99; 95%-KI 1.58-5.70). Hierbei handelt es sich um die erste publizierte Studie, in der spezifisch das Risiko im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der Impfung untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigen auch, dass Patientinnen/Patienten unter niedrig dosierten Corticosteroiden ein erhöhtes HZ-Risiko aufweisen, und sie bestätigen die vorgeschlagenen 4 Wochen Abstand zwischen Impfung und Immunsuppression sowie die Kontraindikation der Anwendung bei Personen mit bestehender moderater bis schwerer Immundefizienz. Personen mit länger zurückliegender immunsuppressiver Therapie machten in dieser Studie 3,5% aller gegen HZ Geimpfter aus (9'728 von 277'358). Aktuell unter Immunsuppressiva stehende Patientinnen/Patienten stellten 1,7% der Studienpopulation dar (4'826 von 277'358). 550 davon (0,2%) wendeten weniger als 4 Wochen vor oder zum Zeitpunkt der Impfung) in hoher Dosierung Corticosteroide an. [62] Die Autoren weisen darauf hin, dass hierbei HZ in erster Linie auf die VZV-Reaktivierung und nicht auf eine Ausbreitung von VZV des Impfstoffs zurückzuführen war. Für die Ausbreitung des Impf-Virus müsste der Oka-Stamm in ein Dermatom wandern und innerhalb von 42 Tagen wieder als HZ-Ausschlag in Erscheinung treten. Deshalb sind mit hoher Wahrscheinlichkeit andere Mechanismen verantwortlich. Vor dem Hintergrund der beschränkten Menge verfügbarer Daten zur Anwendungssicherheit von Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patientinnen/Patienten liefert diese Studie wertvolle zusätzliche Informationen zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach der HZ-Lebendimpfung bei gleichzeitiger Anwendung von Immunsuppressiva. [62]

In einer Kohortenstudie von Tseng et al. 2014, wiesen 4710 Studienteilnehmende im Alter von ≥ 60 Jahren, die vor Beginn einer Chemotherapie mit myelosuppressiven Therapeutika mit Zostavax[®] geimpft wurden, eine ähnliche HZ-Inzidenz (Cox proportional Hazard Ratios) wie eine immunkompetente Vergleichskohorte auf. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Immunität während der Chemotherapie erhalten bleibt. Die in dieser Studie festgestellte 42%-ige Vaccine effectiveness schlägt sich aufgrund der hohen HZ-Inzidenz in dieser Hochrisikogruppe in einer starken Reduktion der Krankheitslast nieder. Der Schutz scheint aber bei Patientinnen/Patienten nicht zu

³ "länger zurückliegende Anwendung": Anwendung einer immunsuppressiven Therapie im Jahr vor der Impfung aber Behandlungsende mindestens 30 Tage vor dem Zeitpunkt der Impfung.

bestehen, die kurz nach der Impfung (innerhalb von 60 Tagen) eine Chemotherapie erhielten, allerdings war die Auswahl dieser Gruppe stark verzerrt. Die HZ-Inzidenz lag je nach Zeitpunkt der Impfung vor Beginn der Chemotherapie bei 26,71 (95%-KI, 10,01–71,21), 19,01 (95%-KI, 6,11–59,02), 9,01 (95%-KI, 4,05–20,05), 12,34 (95%-KI, 7,31–20,84) bzw. 12,89 (95%-KI, 10,09–16,47) pro 1000 Personenjahre für einen zeitlichen Abstand ≤30 Tage, 31–59 Tage, 60–180 Tage, 181–365 Tage bzw. >365 Tage. Die Vaccine effectiveness wurde in dieser Studie durchschnittlich 2,4 Jahre nach der Impfung, d.h. nach Beginn der Chemotherapie untersucht. Die HZ-Inzidenzrate bei ungeimpften Personen unter Chemotherapie lag bei 22,1 pro 1000 Personenjahren (95%-KI, 20,3–23,9) und damit viel höher als die Raten bei vergleichbaren immunkompetenten Personen (13,0 [95%-VI, 12,6–13,3]). Dies liefert ein zusätzliches Argument dafür, in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen/ Patienten die Impfung gegen HZ zu empfehlen, bevor die Impfung kontraindiziert ist. [26].

Eine weitere retrospektive Kohortenstudie mit Studienteilnehmenden im Alter von ≥ 60 Jahren mit verschiedenen immunologischen Erkrankungen, von welchen einige zum Zeitpunkt der Impfung oder innerhalb von 42 Tagen vor der Impfung Immunsuppressiva erhielten, zeigte keinen Anstieg der kurzfristigen HZ-Inzidenz, sondern eine eher geringere HZ-Inzidenz während einer zweijährigen Follow-up-Phase (Medianwert) [63]. Diese Ergebnisse legen daher den Schluss nahe, dass der gegenwärtige Ansatz, bereits immunsupprimierte Patientinnen/Patienten gar nicht zu impfen, geprüft werden sollte, weil diese von einer Impfung profitieren könnten, ohne dass schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftreten (siehe auch Punkt 8 “Offene Fragen”).

Die **US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** haben eine **Liste** publiziert, in der die spezifischen Bedingungen beschrieben sind, bei denen eine Lebendimpfung gegen HZ für Patientinnen/Patienten mit Immundefizienz erwogen werden kann. [60]

Wie bereits in Kapitel 2.5. erwähnt, wurde die Immunogenität, Sicherheit und Verträglichkeit von Zostavax® bei Studienteilnehmenden im Alter von <50 Jahren nur in der 2007 von Macaladad et al. publizierten Studie untersucht, an der 18 gesunde Personen (im Alter 27 - 69 Jahre, Median 35,5) teilnahmen. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Impferscheinungen sowie keine laborbestätigte Varicella-ähnliche Ausschläge (>50 Läsionen) festgestellt. [57]

Die Studie von Diaz et al. (2006), bei der 647 gesunde Studienteilnehmende im Alter von 13 bis 69 Jahren (Median 22 Jahre) mit einem experimentellen Varicellaimpfstoff mit hohem Titer (~50,000 PFU) getestet wurden, ergab im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen im betreffenden Studienarm festgestellt. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 70,0% festgestellt, diese waren aber im Allgemeinen leicht. [58]

Schliesslich ist festzuhalten, dass die Entwicklung eines **Totimpfstoffs** gegen HZ für immungeschwächte Personen weiterhin erstrebenswert wäre (siehe **Punkt 8 “Offene Fragen” zu neuen Impfstoffentwicklungen**).

2.9. Potentielle Interaktionen mit anderen Impfstoffen

Obwohl gezeigt wurde, dass eine gleichzeitige Impfung mit dem **23-valenten Polysaccharid-Impfstoffe gegen Pneumokokken PPV23** zu tieferen Antikörper-Titern führte, scheint der Schutz gegen HZ nicht beeinträchtigt zu sein, wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, dass der Schutz durch zelluläre Immunität vermittelt wird. Die CDC und die FDA befürworten gleichzeitige Anwendung von PPV23 und dem HZ-Impfstoffs, um die Durchimpfung bei den Personengruppen zu verbessern, für welche die Impfung empfohlen wird. [44] [45]

Der Impfstoff PPV23 wird gegenwärtig (2015) in der Schweiz nicht empfohlen. In Australien wird die routinemässige gleichzeitige Verabreichung von Zostavax® mit dem Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken nicht empfohlen; es sollte wenn möglich ein Mindestabstand von 4 Wochen eingehalten werden. Die unbeabsichtigte Verabreichung von Zostavax® und Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken zur gleichen Zeit oder inner-

halb von 4 Wochen erfordert jedoch keine erneute Impfung [64] (www.health.gov.au/internet/immunise/publication.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-24)

Die gleichzeitige Verabreichung mit **DTPa** wurde nicht untersucht.

Eine gleichzeitige Verabreichung mit einem **Influenzaimpfstoff** ist bei Injektionen an verschiedenen Körperstellen möglich.

Ausser für die hier erwähnten Impfstoffe existiert praktisch keine Literatur zur gleichzeitigen Gabe von Zostavax® und anderen Impfstoffen.

3 Impfstrategie

3.1. Bestehende Empfehlungen und Richtlinien (Stand Dez. 2015); z.B. ACIP, WHO, CCMP, AAP, Empfehlungen anderer Länder, Konsensuskonferenzen, Monografien).

Land	Zuge- lasse- nes Al- ter	Empfehlung		Kostenerstattung?
		J/N	Alter / Risikogruppen	J/N
Österreich		ja	≥ 50	?
Belgien + Niederlande		nein	--	--
Deutschland (nur 3 Bundeslän- der: Sachsen, Mecklenburg- Vorp., Thüringen)		(ja)	(≥ 50))	3 Bundesländer: Frei- willig (je nach Kranken- versicherung)
Frankreich		ja	65 - 74 (1. Jahr: Catch-up 75- 79)	Entscheidung ausste- hend
Griechenland		ja	≥ 60	ja
Italien (nur in 4 Regionen: Ligu- rien, Sizilien, Friaul-Julisch Ve- netien und Venetien)	≥ 50	(ja)	Ligurien: ≥65, Sizilien: Risi- kopatienten 50-65 + 1 Ko- horte 65-75, Friaul-Julisch Ve- netien & Venetien: Risikopat. ≥50 (?)	(ja)
Portugal		nein	--	--
Schweden		ja	≥ 50	ja
Übriges Skandinavien		nein	--	--
Spanien (nur als Pilotprogramm in 1 Region: Castilla y León)		(ja)	COPD-Patientinnen/ Pa- tienten 60-64	(?)
Vereinigtes Königreich		ja	Empfohlen: 70-79	ja: Vergütung für 70- Jährige & Nachhol-imp- fung: 78 – 79 Jahre
Australien		ja	61-79	ja
Kanada	≥ 50	ja	≥ 60	ja
USA		ja	≥ 60	ja
Israel		ja	≥ 60	nein
Südkorea	?	ja	≥ 60	nein
Japan		?	?	?

3.2. Ziele einer nationalen oder internationalen Prävention (Reduktion der Krankheitslast, Kontrolle, Elimination oder Eradikation der Krankheit)

Das Ziel der Impfempfehlungen in der Schweiz ist die Reduktion der Krankheitslast in den Bevölkerungsgruppen mit dem grössten Risiko für eine HZ-Erkrankung und deren wichtigste Komplikationen.

3.3. Strategien zur Erreichung des Ziels (d.h. selektive oder allgemeine Impfempfehlung, Nachholimpfung), einschliesslich alternative Impfstrategien und –programme

Das Ziel in der Schweiz wird darin bestehen, selektiv nach der **Altersgruppe** 65- bis 79-jährige Personen (Empfehlungskategorie **ergänzende Impfungen**) und nach **Immunstatus** (Empfehlungskategorie **Risikogruppen**) zu impfen.

Um das HZ Risiko von bei älteren Personen (65-79 J.) zu reduzieren, scheint eine „**Ergänzende Impfpfehlung**“ gegen HZ adäquat, zumal der Impfstoff nur einen individuellen Schutz gegen ein klar beschriebenes Risiko bietet und kaum einen Effekt auf die VZV-Zirkulation in der Bevölkerung hat. Von einer **ergänzenden Impfpfehlung** gegen HZ ist zu erwarten, dass die Zahl schwerwiegender HZ-Erkrankungen und damit verbundener Komplikationen reduziert wird, auch wenn die jährliche HZ-Inzidenz insgesamt moderat ist und Behandlungsmöglichkeiten existieren. Der Vorschlag einer altersabhängigen Empfehlung für eine ergänzende Impfung wird durch eine Modellstudie gestützt, die im April und Mai von der Herstellerfirma mit den aktuellsten verfügbaren Input-Parametern durchgeführt wurde, welche zuvor mit der EKIF-Arbeitsgruppe festgelegt worden waren (CEA Zostavax® von Sanofi Pasteur MSD, 28. Mai 2015). Ziel der Modellstudie war es, die Reduktion der Anzahl HZ- und PHN-Fälle sowie die Kostenwirksamkeit des Impfstoffs gegen HZ für die Schweiz zu prüfen. Das Modell passte ein bestehendes schweizerisches Modell von Szucs et al. (2011) [50] mit aktualisierter Methodik an (Tabelle 5), welche eine aktuelle Schätzung der Impfschutz-Dauer auf Grundlage von Langzeitdaten zur Wirksamkeit sowie aktuelle Inputparameter (Demografie, Hospitalisationskosten, Durchimpfung) umfasst. Das Modell berücksichtigt Informationen aus verschiedenen Quellen: vom schweizerischen Sentinella-Meldesystem, vom Bundesamt für Statistik und von einer Schweizer Studie zur Krankheitslast. Mittels einem Markow-Modell wurden die lebenslangen Auswirkungen der Impfung in der Schweizer Bevölkerung im Alter 50+ simuliert. Dann wurde eine Sensitivitätsanalyse mit unterschiedlichen Inputparameter-Werten durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse sind in **Kapitel 4** des vorliegenden Dokuments aufgeführt.

Tabelle 5: Vergleich des aktuellen Modells (2015) mit der Modellstudie von Szucs et al. (2011) [50]

Input-Parameter	Modell 2015 – Grundszenario	Szucs et al. 2011
Demografie	Offizielle BFS-Daten, aktualisiert	Offizielle BFS-Daten
HZ- & PHN-Inzidenz	Sentinella-Meldesystem	Sentinella-Meldesystem
HZ- & PHN-Schmerzscore	Gauthier et al.	Gauthier et al.
Lebensqualität	Oster et al.	Oster et al.
Verwaltungskosten	Michel et al., hochgerechnet Zusätzlich stationäre Kosten: CHUV	Michel et al.
Impfstoff-Wirksamkeit	Oxman et al.	Oxman et al.
Dauer Impfschutz	Modell von Merck (einschl. Wirksamkeit gem. Langzeitdaten)	Lebenslang (vereinfachte Annahme)
Durchimpfungsrate	15%	20%

Quelle: Modell gemäss CEA Zostavax® report by Sanofi Pasteur MSD, 28 May, 2015

Bei der **empfohlenen Impfung für Risikogruppen** sollten Ärztinnen und Ärzte Personen im Alter von 50 bis 79 Jahren identifizieren, bei denen eine moderate bis starke Immunsuppression vorhersehbar ist, und diesen aktiv empfehlen, sich >4 Wochen vor der Immunsuppression gegen HZ (Zostavax®) impfen zu lassen. Dies betrifft grundsätzlich Patientinnen/Patienten, die kurz vor einer immun-suppressiven Therapie stehen oder solche, die eine "leichte" Immundefizienz aufweisen, für die aber mit einer Verschlechterung zu einer "schweren" Immundefizienz zu rechnen ist (Anwendungs-einschränkungen von Zostavax®; siehe die zukünftigen „offiziellen Empfehlungen“).

Eine mögliche Zielgruppe wären auch Personen **im Alter von 18-49 Jahren** mit absehbarer Immunsuppression, in diesem Alter würde es sich jedoch um einen **Off-Label-Use** von Zostavax® handeln. Wie in Abschnitt 1.4 beschrieben, haben Personen mit bevorstehender Immunsuppression ein hohes Risiko für HZ-Komplikationen und

profitieren mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Impfung gegen HZ. Wie in den Abschnitten 2.5 und 2.8 beschrieben, gibt es andererseits kaum Daten zur Immunogenität, Sicherheit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe, auch wenn die Ergebnisse von zwei eher kleinen Studien eine Impfung dieser Gruppe stützen. Bei nicht gegenüber VZV immunen Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit einem zukünftigen Immunsuppressionsrisiko kann die Impfung mit einem Varicellaimpfstoff erwogen werden. Diese Alternative könnte sinnvoll scheinen, weil einige epidemiologische Studien leicht tiefere Inzidenzraten von HZ in der mit dem Varicellaimpfstoff geimpften Population zeigen. [65] Allerdings müssen diese Beobachtungen durch weitere Studien bestätigt werden.

Tabelle 6 zeigt die erwartete Anzahl verhinderter HZ- und PHN-Fälle, wenn die Impfstrategie für die Altersgruppe 65-74 bzw. 70-79 gewählt wird, auf der Grundlage der Analyse über einen Zeitraum von 5, 10, 20 Jahren und über die gesamte Lebensdauer. Dieselben Ergebnisse sind in den nachfolgenden Abbildungen E und F auch grafisch dargestellt.

Tabelle 6: Anzahl verhinderte HZ- und PHN-Fälle

	verhinderte HZ-Fälle	verhinderte PHN1-Fälle	verhinderte PHN3-Fälle
Alter 65-74			
5 Jahre	1,415	383	343
10 Jahre	2,478	884	819
20 Jahre	2,978	1,025	957
Lebenszeit - "Lifetime"	2,930	1,012	946
Alter 70-79			
5 Jahre	1,092	449	412
10 Jahre	1,623	787	739
20 Jahre	1,714	815	768
Lebenszeit - "Lifetime"	1,700	811	765

Tabelle 7 zeigt die erforderliche Anzahl Impfungen (NNV), um einen HZ-Fall oder einen PHN3-Fall mit verschiedenen Impfstrategien zu verhindern (zwei Altersgruppen: 65-74 und 70-79 Jahre).

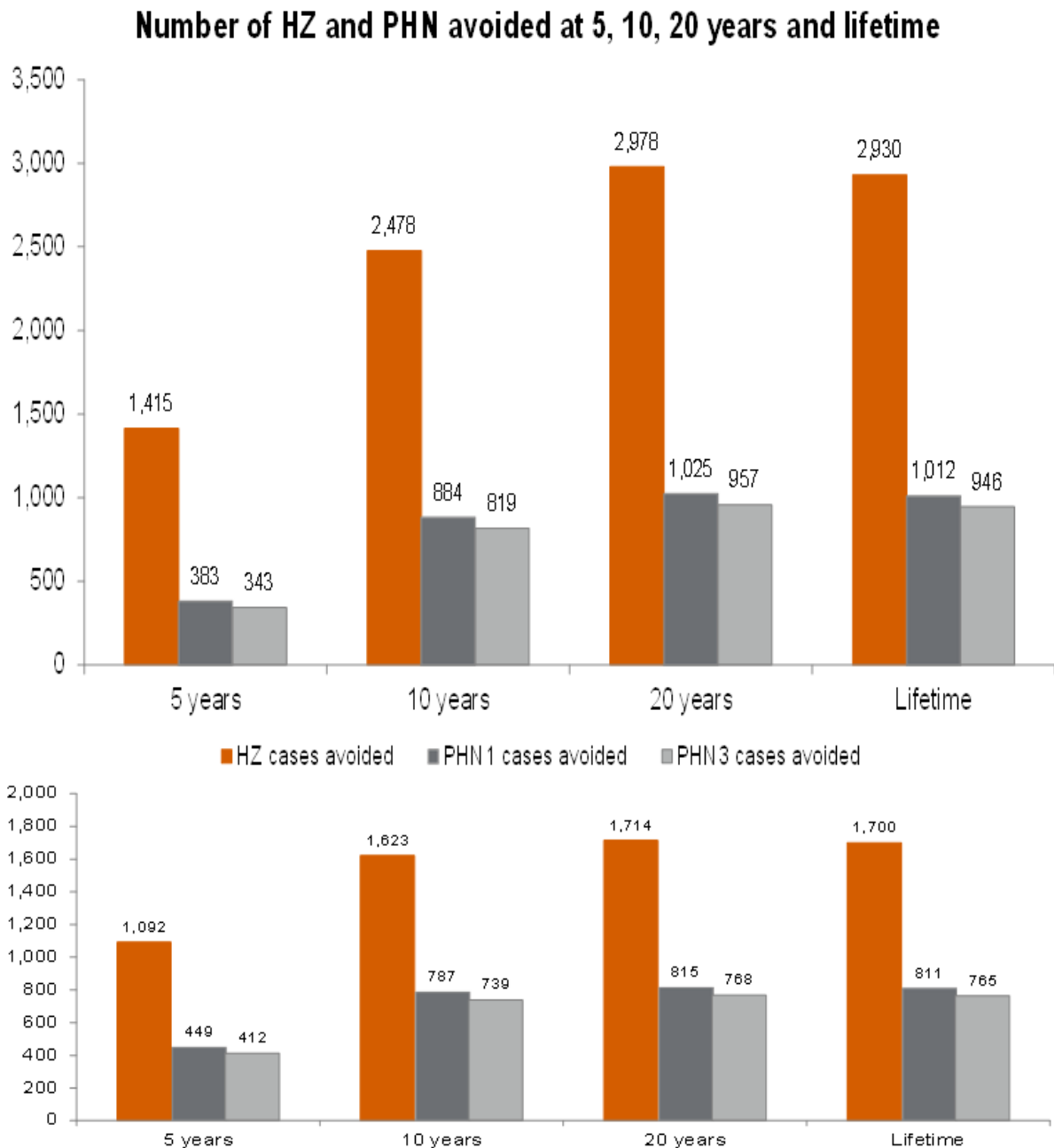
Tabelle 7. Anzahl derer die geimpft sein müssten, um einen Erkrankungsfall zu verhindern (NNV)

Altersgruppe und vermiedene Erkrankung	NNV - "Lifetime horizon"
Alter 65-74	
HZ	39
PHN3	122
Alter 70-79	
HZ	54
PHN3	119

Quelle: CEA Zostavax® report von Sanofi Pasteur MSD, Mai 2015

Gegenwärtig stehen jedoch nur beschränkt Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Zostavax® bei immungeschwächten Personen sowie zur Epidemiologie von HZ und dessen Komplikationen in diesen Risikogruppen (18-49 Jahre) zur Verfügung. Aufgrund des Fehlens solider evidenzbasierter Argumente bis anhin (v.a. weil noch keine kontrollierten Wirksamkeitsstudien vorliegen), kann ein Off-Label-Use von Zostavax® gegenwärtig nicht empfohlen werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien bei Risikogruppen im Alter <50 Jahren.

Abb. E+F. Verhinderte HZ- und PHN-Fälle: Alter 65-74 Jahre (oben) bzw. Alter 70-79 Jahre (unten)
 Quelle Abb. E, F und Tab. 6: CEA Zostavax®, Sanofi Pasteur MSD, Mai 2015



3.4. Alternative Impfstrategien und -programme zur Erreichung des Ziels (d.h. selektive oder allgemeine Impfung, Nachholimpfungen)

Für den zurzeit verfügbaren HZ-Impfstoff (Zostavax®) besteht die vorgeschlagene Strategie aus zwei selektiven Empfehlungen: 1. für eine spezifische Altersgruppe (**empfohlene ergänzende Impfungen**) und 2. für eine definierte Gruppe von in naher Zukunft immungeschwächten Patientinnen/Patienten mit erhöhtem Risiko für HZ und HZ-Komplikationen (**empfohlene Impfungen für Risikogruppen**).

Die Gründe für eine ergänzende Empfehlung zur Impfung von Personen im Alter von 65-79 Jahren sind in Kapitel 3.3 aufgeführt. Als Alternative könnte auch eine allgemeine Impfempfehlung ("Basisimpfung") erwogen werden,

aber die HZ-Inzidenz ist in der Mehrheit der Bevölkerung relativ niedrig, und die Krankheit oder ihre Komplikationen führen selten zu schweren Folgeerkrankungen oder zum Tod. Auch stehen therapeutische Massnahmen zur Verfügung, und die VZV-Zirkulation in der Bevölkerung kann durch eine allgemeine Impfpflicht nicht bzw. kaum reduziert werden.

Die Frage der **Auffrischimpfungen** („Booster-Dosen“) gegen HZ wird noch untersucht und zukünftige Ergebnisse könnten ggf. Anpassungen der gegenwärtig vorgeschlagenen Strategie zur Folge haben.

Ein alternativer Ansatz zur Erreichung des Ziels, die am stärksten gefährdeten Bevölkerungsgruppen vor HZ-Komplikationen zu schützen, wäre **eine allgemeine Empfehlung zur VZV-Impfung von Kleinkindern** („Basisimpfung“) in der Schweiz abzugeben. Wenn die Durchimpfungsrate langfristig sehr hoch ist, würde die VZV-Übertragung theoretisch sinken. Dadurch würde die Inzidenz von Varizellen und HZ nicht nur bei Respondern (Personen, die auf den Impfstoff ansprechen) reduziert, sondern aufgrund der Herdenimmunität auch bei Ungeimpften und Non-Respondern. Andererseits birgt eine solche Strategie auch Risiken, weil durch einen Rückgang der VZV-Zirkulation auch die „natürliche Boosterung“ reduziert wird und dadurch die HZ-Inzidenz in einigen Bevölkerungsgruppen oder insgesamt sogar steigen könnte. In der Praxis bleibt fraglich, ob sich dadurch eine ausreichende Herdenimmunität und damit die Ziele erreichen lassen, obschon die Wirksamkeit des VZV-impfstoffs bei gesunden Kindern und Erwachsenen unter 40 Jahren deutlich über 80% liegt. Mit einer Basis-Reproduktionszahl R_0 von etwa 3-7 ist VZV hochansteckend [66]. Ausserdem könnten die Ziele nur langfristig erreicht werden, und nur falls andere Länder in Europa eine ähnliche Strategie hätten.

3.5. Strategie/System zur Programmumsetzung: Pflegepersonal oder Ärztinnen und Ärzte, privat oder öffentlich, Räumlichkeiten (Schulen, Privatkliniken, öffentliche Spitäler)

Die Impfung gegen HZ wird durch die Allgemein- und Fachärztinnen und -ärzte verabreicht. Diese sollten ihre Patientinnen/Patienten im Alter von 50 bis 79 über die empfohlenen zusätzlichen Impfungen (Altersgruppe 65-79 Jahre) und die empfohlenen Impfungen für Risikogruppen (Altersgruppe 50-79 Jahre) gegen HZ gemäss dem Schweizerischen Impfplan informieren.

Die Impfung sollte der Patientin/dem Patienten empfohlen, mit diesen besprochen und von der Ärztin oder dem Arzt in Abhängigkeit von ihrem Immunstatus verabreicht werden (d.h. spätestens 4 Wochen vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie und gemäss den Empfehlungen der CDC; siehe zukünftige „offizielle Empfehlungen des BAG/EKIF“). Die Zielgruppe sind hauptsächlich noch-nicht geimpfte Personen ab 50 Jahren mit bevorstehender immunsuppressiver Therapie.

3.6. Ziele der verschiedenen Strategien bezüglich Reduktion von Inzidenz, Komplikationen, Folgeerkrankungen und Mortalität

Ziel der Strategie ist eine optimale Reduktion der Krankheitslast, d.h. eine Reduktion der HZ-Fälle um c. 50% und der PHN-Fälle um ca. 60% in der für die Altersgruppe empfohlene ergänzende Impfung.

Dasselbe gilt für die empfohlene Impfung für Risikogruppen (s. Tabelle 2.5 in der SPS), obwohl es keine grossangelegte Studie gibt, die eine Übertragung der Resultate auf immunsupprimierte Personen erlaubt. Tseng et al. (2014) berichten über einen 42%-igen Schutz vor HZ in einer immunsupprimierten Kohorte [26].

3.7. Spezifische Umsetzungsziele/Zielwerte bezüglich Durchimpfungsraten in verschiedenen Zielgruppen

Bei den empfohlenen ergänzenden Impfungen für ältere Personen besteht kein operativer Zielwert bezüglich der Durchimpfungsrate.

Bei den empfohlenen Impfungen für Risikogruppen wäre das Ziel, so viele Patientinnen und Patienten wie möglich zu impfen, für die die Schutzimpfung empfohlen wird.

4 Kostenwirksamkeit der Strategien

4.1. Kosten verschiedener Strategien aus gesellschaftlicher Sicht, inkl. direkte und indirekte Kosten für Familien und Gesundheitswesen sowie Einführungs- und Anwendungskosten

Eine britische Kostenwirksamkeitsanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte, dass ein Impfprogramm zur Prävention von HZ und PHN in Grossbritannien für die Altersgruppen 60-64 und 65-69 Jahre am kostenwirksamsten wäre. Diese Wirksamkeit könnte bei immunkompetenten ≥ 50 -Jährigen nicht erreicht werden. Interessanterweise berücksichtigt diese Analyse aufgrund mangelnder Daten die häufigen okulären und neurologischen Komplikationen abgesehen von PHN nicht [67]. 2013 zeigte ein deutsches Modell nach Prüfung verschiedener Szenarien, dass eine Impfung im Alter von 60 Jahren am kostenwirksamsten wäre [68]. In den Niederlanden ergab ein Modell von 2010, dass eine Kostenwirksamkeit bei einer Impfung im Alter von 70 Jahren knapp erreicht würde [69].

Eine pharmakoökonomische Evaluation der Impfung zur Prävention von HZ und PHN in der Schweiz wurde 2011 publiziert [50] und 2013 von Baron-Papillon et al. (Sanofi Pasteur MSD) resümiert. Das primäre Ziel war es, das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer allgemeinen Impfstrategie zu prüfen, und die Impfung für ältere Personen von 70-79 Jahren wurde als kosteneffektiv für die Schweiz eingeschätzt.

Szucs et al. [50] verwendeten hierzu das bereits erwähnte, in Grossbritannien entwickelte Modell und passten es der Schweizer Bevölkerung an. Dieses Modell simuliert die Entwicklung von HZ und PHN und die Wirkungen der Impfung. Es unterscheidet zwischen 4 verschiedenen Gesundheitszuständen: volle Gesundheit, HZ, PHN und Tod. Schmerz wird in drei Schweregrad-Klassen eingeteilt (leicht, mittel, schwer). Schliesslich berücksichtigt es die alternde Bevölkerung. Bei einer Impfung von 20% der Schweizer Bevölkerung im Alter von 70 bis 79 Jahren prognostiziert das Modell von Szucs et al. eine Reduktion der HZ-Erkrankungen um 3'412 Fälle, von PHN um 1,460 Fälle und einen Gewinn von 885 zusätzlichen QALY in der Schweizer Bevölkerung. 31 bzw. 73 Personen müssen geimpft werden, um einen Fall von HZ bzw. PHN zu verhindern. Diese Studie kommt zum Schluss, dass das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer solchen Impfstrategie in der Schweiz nur bei einer Impfung der Personen ab 70 Jahren vorteilhaft wäre [70]. Diese Studie weist jedoch einige Einschränkungen auf: So fehlten teilweise Daten für die Schweiz und hierfür mussten europäischen Daten extrapoliert werden. Auch geht das Modell von der Annahme aus, dass eine einzige Dosis des HZ-Impfstoffs einen lebenslangen Schutz gewährt. Verschiedene Studien zeigen jedoch, dass die impfvermittelte Immunität mit der Zeit abnimmt, und kommen zum Schluss, dass hierfür eine Auffrischimpfung erforderlich sein könnte. Die selben Autoren fanden mittels eines Review-Artikels, dass zehn von elf Analysen zur Kostenwirksamkeit für verschiedene Länder ein vorteilhaftes Kosten-Nutzen-Verhältnis der Impfung ergaben. [70]

Die Resultate nach Altersgruppen eines von Sanofi Pasteur MSD 2015 verwendeten Kostenwirksamkeits-Modells für die Schweiz, welches Behandlungskosten (inkl. Hospitalisationskosten) für HZ- und PHN-Fälle berücksichtigt, zeigen, dass das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (ICER) vom Alter bei der Impfung anhängt, wobei der optimale Impfzeitpunkt zwischen 65 und 79 Jahren liegt.

5 Akzeptanz der Empfehlungen

5.1. Öffentliche Wahrnehmung von Erkrankungs-Risiko und -Schwere, Ängste und Bedürfnisse nach Krankheitskontrolle

Eine Umfrage der EKIF von 2008 zeigte, dass HZ im ambulanten Rahmen weder von der Bevölkerung noch von den Allgemeinärztinnen und -ärzten als gewichtiges Gesundheitsproblem wahrgenommen wird. [49] Die Einstellung gegenüber der HZ-Impfung könnte sich seither jedoch aufgrund der wachsenden Bevölkerungsgruppe älterer Menschen und dem Bestreben nach optimaler Lebensqualität aber verändert haben oder weiter ändern.

5.2. Akzeptanz/Nachfrage nach Empfehlungen zur Krankheits-Prävention oder -Kontrolle. Akzeptanz einer Impfempfehlung für bestimmte Risikogruppen in der Öffentlichkeit, bei medizinischen Fachpersonen (Gesundheitsfachpersonen, Ärztinnen/Ärzte, Mitarbeitende der Gesundheitsdienste) und bei politischen Akteurinnen/Akteuren

Wie in Abschnitt 5.1 erwähnt, wird HZ im ambulanten Rahmen weder von der Bevölkerung noch von der Allgemeinärzteschaft als schwerwiegendes Gesundheitsproblem wahrgenommen. Deshalb wäre eine aktive Information zu den potentiell schwerwiegenden Komplikationen von HZ (PHN, Zoster ophthalmicus) und zum Impfstoff sinnvoll, um Seniorinnen/Senioren für die Impfung zu motivieren.

Die Umfrage gibt keinen Aufschluss über die Haltung gegenüber der Krankheit bei gut informierten Patientinnen/Patienten mit bevorstehender Immunsuppression oder bei den behandelnden Fachärztinnen und Fachärzten. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Akzeptanz der Impfung bei diesen Personen verhältnismässig hoch ist.

In England, wo die Impfung gegen HZ bei 70-Jährigen (und eine Nachholimpfung jeweils für einen Jahrgang in den Folgejahren) empfohlen ist (www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/who-can-have-shingles-vaccine.asp), gibt der Bericht von Public Health England (PHE) für das Jahr 2014 "Herpes zoster (shingles) immunisation programme 2014/15" eine **Durchimpfungsrate** von **59%** bei 70-jährigen Personen an [71].

5.3. Relative Priorität im Vergleich zu anderen bestehenden oder möglichen Empfehlungen

tief

6 Umsetzbarkeit der Empfehlungen

6.1. Verfügbarkeit des Impfstoffs und langfristige Versorgung

Gemäss Herstellerfirma steht der Impfstoff seit Oktober 2015 zur Verfügung. Verfügbarkeit und Impfstoff-Versorgung dürften bei einer Empfehlung unproblematisch sein (siehe auch Punkt 2.2).

6.2. Verfügbarkeit eines Einsatzplans.

Es existiert kein Einsatzplan. Da die Impfung der Zielgruppen zusammen mit anderen Impfungen (z.B. Grippeimpfung im Alter 65+) oder bei Folgeuntersuchungen (Patientinnen/Patienten mit baldiger Immunsuppression) bei der Allgemeinärztin/dem Allgemeinarzt oder der Fachärztin/dem Facharzt erfolgen kann, wäre die Umsetzung der Empfehlung mit einem akzeptablen Aufwand verbunden.

6.3. Integration of a new vaccine into existing immunisation programs and schedules.

Die Empfehlung wird in den aktuellen Impfplan integriert. Zurzeit werden für das Alter 65 Jahre zwei Impfungen empfohlen: eine dT-Auffrischimpfung und die Grippeimpfung. Dies ist eine günstige Gelegenheit, um über die ergänzende Impfung gegen HZ zu informieren. Bei Patientinnen/ Patienten mit bevorstehender Immunsuppression sollte die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt daran denken und die Impfung gegen HZ aktiv empfehlen.

6.4. Auswirkungen der Strategie (einschliesslich Nachholimpfungen) für bestehende Impfzentren und andere Gesundheitsdienstleistende (Ärztinnen / Ärzte, Langzeitpflegeeinrichtungen, Spitäler, Berufsschulen...)

Es wird eine geringe zusätzliche Arbeitsbelastung erwartet, weil die Aufklärung über den Impfstoff und dessen Verabreichung in einen bereits vorgesehenen Arztbesuch integriert würde.

6.5. Zugang zur Zielgruppe und erwartete Durchimpfungsrate in der Zielgruppe

Es wird ein einfacher Zugang zu den Zielgruppen erwartet. Jedoch wird kein Durchimpfungsziel festgelegt. Die wiederholte Erinnerung der Allgemeinärzteschaft an die empfohlene Impfung für Risikogruppen (in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen/Patienten) wird als entscheidend angesehen. Die praktische Anwendung sollte mit den übrigen Empfehlungen für Patientinnen/ Patienten mit immunvermittelten Entzündungskrankheiten (IMID) übereinstimmen.

6.6. Verfügbarkeit geeigneter Unterlagen und Einwilligungensformulare für die Bevölkerung und die Leistungserbringer im Gesundheitswesen

Es werden wie für alle empfohlenen Impfungen geeignete Unterlagen bereitgestellt.

7 Möglichkeiten, die Empfehlungen zu evaluieren

7.1. Verfügbarkeit von Informationssystemen zur Erhebung von Durchimpfungsraten (inkl. Impfreister), Impfstoffanwendung und Qualität der Impfdienstleistungen

Die Impfstoffhersteller liefern dem BAG in regelmässigen Zeitabständen oder auf Anfrage ihre monatlichen oder jährlichen Verkaufszahlen zu den Impfstoffen. Für gewisse Impfungen werden die Durchimpfungsrate bei Kindern

und Erwachsenen verschiedener Altersgruppen im Auftrag des BAG von der Universität Zürich (Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention) unter Verwendung von dreijährlichen Daten der Kantone analysiert. Für andere Impfungen werden vom BAG spezifische Studien (v.a. Surveys) in Auftrag gegeben, um die Durchimpfung in bestimmten Risiko- und Bevölkerungsgruppen zu messen. Gegenwärtig besteht jedoch kein System zur Messung von Durchimpfung oder Impfstoffgebrauch gegen HZ in der Schweiz. Es könnte ein ähnliches System wie bei der Grippeimpfung eingerichtet werden, mit einer Umfrage in der Altersgruppe, für welche die ergänzende Impfung empfohlen wird. Für die Impfung für Risikogruppen lässt sich dieser Ansatz kaum anwenden.

7.2. Verfügbarkeit von Informationssystemen zur Überwachung der Reduktion von Krankheitsinzidenz, Komplikationen, Folgeerkrankungen und Mortalität

Weder HZ noch dessen Komplikationen oder Zoster ophthalmicus sind in der Schweiz meldepflichtig. Seit 2002 werden keine HZ-Fälle vom Sentinella-Meldesystem erfasst. Das Bundesamt für Statistik (BFS) verfügt aber über langfristige Daten zu den hospitalisierten HZ-Fällen, aufgeschlüsselt nach Altersgruppe, ICD-10-Code (inkl. HZ-Komplikationen) und Hospitalisationsdauer. Mit Hilfe des **Sentinella-Meldesystems** werden im Rahmen eines im Januar 2016 lancierten Überwachungsprojekts folgende Daten gesammelt:

- a) Konsultationen von Allgemeinärztinnen / -ärzten aufgrund von HZ
- b) Erstkonsultationen wegen PHN
- c) Erstkonsultationen wegen Zoster ophthalmicus.

Vom BFS können **Daten zu den Hospitalisierungen** bezogen werden.

Diese beiden Quellen liefern jedoch keine Daten zu den in naher Zukunft immungeschwächten Patientinnen/Patienten. Die Umsetzung der betreffenden Impfeempfehlungen könnte mittels die solche Patientinnen/Patienten betreuenden Fachärztinnen / -ärzte, (Rheumatologinnen, Onkologen, Immunologinnen...) evaluiert werden, etwa im Rahmen von retrospektiven Umfragen der Fachärzteschaft, oder innerhalb von bestehenden Kohortenstudien (z.B. schweizerische SLE-Kohorte, schweizerische Rheumatoide-Arthritis-Kohorte).

7.3. Verfügbarkeit von Informationssystemen zur Überwachung und Bewertung von unerwünschten Impferscheinungen (UIE)

Vermutete "schwerwiegende" unerwünschte Impferscheinungen (UIE) ebenso wie nicht in der Arzneimittelinformation aufgeführte ("unlabelled"), vermutete "nicht-schwerwiegende" UIE müssen von Ärztinnen und Ärzten nach den in der Schweiz geltenden gesetzlichen Bestimmungen an Swissmedic gemeldet werden. Grundsätzlich kann jede Person vermutete UIE melden und die Meldung "nicht-schwerwiegender" UIE wird von Swissmedic dringend empfohlen.

8 Offene Fragen

8.1. Relevante Unsicherheiten bzgl. Impfwirkungen oder Auswirkungen der Empfehlung

Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass der Impfschutz vom Alter bei der Impfung und von der Zeit seit der Impfung abhängt (Tabelle 4). Zurzeit liegt keine Empfehlung der Herstellerfirma bezüglich einer Auffrischimpfung vor, dieser Aspekt wird jedoch gegenwärtig untersucht. [72]

Die in einer früheren Umfrage (2010) festgestellte begrenzte Akzeptanz bei der verabreichenden Ärzteschaft dürfte sich nicht grundlegend verändert haben und diese müssen möglicherweise mit weiteren Informationen gezielt auf den Nutzen der Impfung aufmerksam gemacht werden.

Offen bleiben weiterhin einige Fragen im Zusammenhang mit in naher Zukunft immunsupprimierte Patientinnen/Patienten (inkl. entsprechende Personen unter 50 Jahren), sowie die Definition dieser Gruppen, bei denen ein erhöhtes Risiko für UIE nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff besteht. Gemäss den CDC wurden verschiedene Patientengruppen mit Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche verbunden sind, aufgrund akzeptabler Daten zur Sicherheit als mögliche Zielgruppen erwogen (siehe zukünftige „offizielle Empfehlungen des BAG/EKIF“). Auch weisen die Ergebnisse der Studie von Zhang J et al. von 2012 [54] darauf hin, dass bereits immungeschwächte Patientinnen/Patienten ohne schwere UIE von der Impfung profitieren könnten. Deshalb muss möglicherweise der bisherige Ansatz, bereits immungeschwächte Personen nicht zu impfen, überprüft werden. Dies gilt in besonderem Masse, sobald die inaktivierte Impfung kommerziell verfügbar sein wird (siehe Punkt 8.2). Bisher wurden keine klinischen Studien mit diesem inaktivierten Impfstoff bei immungeschwächten Patientinnen/Patienten durchgeführt. Die langfristige Schutzdauer nach einer Impfung mit Zostavax® ist bei in naher Zukunft immunsupprimierten Personen unbekannt. Auch wurde die langfristige Wirksamkeit von Zostavax® bei Personen unter 50 Jahren bisher nicht geprüft. Diese Einschränkung ist beim Off-Label-Use zu berücksichtigen. Mit Ausnahme von zwei eher kleinen Studien [57, 58] gilt dasselbe für die Sicherheit und die langfristige Wirksamkeit.

8.2. Laufende und geplante Forschungsprojekte in den Bereichen Impfstoffentwicklung, Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit.

An der University of Colorado in Denver wird derzeit die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität einer Booster-Dosis von Zostavax®, die ≥ 10 Jahre nach einer Erstdosis verabreicht wird, im Vergleich mit einer Erstdosis Zostavax® untersucht (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245751> \o "Current version of study NCT01245751 on ClinicalTrials.gov).

Derzeit läuft in den USA eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Merck Sharp & Dohme Corp. zu Sicherheit und Verträglichkeit von V212 (ein inaktivierter Impfstoff) bei Erwachsenen mit malignen soliden oder hämatologischen Tumoren und zur Frage, ob V212 die HZ-Inzidenz bei diesen Personen im Vergleich zu Placebo reduziert (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01254630>).

In einer 2015 publizierten Studie fanden Cheetham et al. eine leicht erhöhte HZ-Inzidenz bei Patientinnen/Patienten, die innerhalb von 42 Tagen nach HZ-Impfung Immunsuppressiva erhielten. Die Autoren weisen darauf hin, dass dies hauptsächlich auf eine VZV-Reaktivierung und nicht auf eine Ausbreitung des Oka-Impfvirenstamms bedingt war. Die Rolle der HZ-Impfung als möglicher Auslöser für eine natürliche VZV-Reaktivierung blieb unklar. [62]

Neuer (inaktivierter) Subunit-Impfstoff gegen HZ von GSK: Eine kontrollierte Phase-I/II-Studie zeigte bei immunkompetenten älteren Personen eine gute Verträglichkeit, ein klinisch akzeptables Sicherheitsprofil und eine gute Immunogenität für den Impfstoff, der das Adjuvans AS01B und das rekombinante Glykoprotein E subunit enthält [57]. 2015 veröffentlichten Lal H et al. die Ergebnisse einer Phase-III-RCT-Studie, die in 18 Ländern bei älteren Erwachsenen (≥ 50 Jahre) durchgeführt wurde. Die Teilnehmenden erhielten zwei i.m. Dosen des Subunit-Impfstoffs bzw. Placebo im Abstand von 2 Monaten. Die Gesamtwirksamkeit gegen HZ nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,2 Jahren betrug 97,2% (95%-CI, 93.7 bis 99.0; $P < 0.001$). Sie lag zwischen 96,6% und 97,9% für alle Altersgruppen (50-59, 60-69, ≥ 70 Jahre) [73]. Da es sich um einen inaktivierten Impfstoff handelt, ist davon auszugehen, dass die Sicherheit auch bei immungeschwächten Personen sowie bei in naher Zukunft immungeschwächten Personen gewährleistet ist. In dieser Gruppe wurde der Impfstoff bisher jedoch nicht getestet.

Auch wurde die Immunogenität und Sicherheit eines Hitze-attenuierten Impfstoff bei immungeschwächten Patientinnen/Patienten (mit HIV oder malignen soliden oder hämatologischer Tumoren) in einer randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie gezeigt [58]

9 Chancengleichheit der Empfehlungen

9.1. Chancengleichheit bei einer neuen Empfehlung inkl. Zugang und Kosten für die meistbetroffenen Zielgruppen

Gemäss der aktuellen Zulassung durch Swissmedic dürfen nur über 50-jährige mit Zostavax® geimpft werden. Deshalb sollten in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen/Patienten im Alter von <50 Jahren grundsätzlich nicht mit diesem Produkt geimpft werden.

Analog wird die Impfung (trotz der Zulassung durch Swissmedic) nicht für über 80-Jährige empfohlen. Aus diesen Gründen könnten die vorgeschlagenen Empfehlungen von manchen Patientinnen/ Patienten als "unfair" empfunden werden. Es ist davon auszugehen, dass alle Personen, für die eine HZ-Impfung empfohlen wird, einen gleich guten Zugang zur Impfung hätten, sofern diese im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung nach KVG rückerstattet wird.

10 Rechtliche Überlegungen

10.1. Rechtliche Überlegungen zur Anwendung der Impfung (ausgehend von den Herstellerempfehlungen)

Fachinformation zu Zostavax® im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: <http://compendium.ch/mpro/mnr/19160/html/de>

Die Impfeempfehlungen des BAG und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) können von den Indikationen in den offiziell genehmigten Fachinformationen abweichen, was dazu führen kann, dass die Impfung im Rahmen eines Off-Label-Use verwendet wird. Für die Ärztinnen und Ärzte ist der Grundsatz der "Behandlungsfreiheit" in der Prävention und in öffentlich finanzierten Impfprogrammen schwierig durchzusetzen.

Die Einführung einer Impfeempfehlung für **in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen/Patienten unter 50 Jahren** könnte dazu beitragen, die Krankheitslast (und vermutlich auch die Krankheitskosten) bei diesen Personen zu reduzieren, allerdings könnten sich Probleme im Zusammenhang mit rechtlichen Schritten bei Impfvorsagen und/oder schweren UIE ergeben. Jeder Off-Label-Use sollte gemäss dem im **März 2015 im BAG Bulletin veröffentlichten Artikel zum Off-Label-Use** von Impfungen erfolgen (Bundesamt für Gesundheit: "Impfeempfehlungen des BAG, welche einen Off-Label-Use beinhalten: Erklärungen und Bedeutung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte" [74]). Grundsätzlich können Ärztinnen und Ärzte, die sich an diese Empfehlungen halten, nicht rechtlich verklagt werden, falls sie die individuelle Situation der Patientin/des Patienten berücksichtigen, die ärztliche Sorgfaltspflicht beachten und die anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft beachten. Die Pflicht, schwere und/oder UIE zu melden, sollte eingehalten werden, und bei Problemfällen gelten die üblichen Haftungsbestimmungen.

11 Konformität der Empfehlungen

11.1. Übereinstimmung der Empfehlungen mit beabsichtigten oder geplanten Empfehlungen anderer Länder

Zwischen den Empfehlungen der einzelnen Länder bestehen zwar gewisse Unterschiede (Altersgruppen), die vorgeschlagenen Empfehlungen für ältere Menschen decken sich jedoch.

Derzeit gibt es keine gesamtschweizerischen Empfehlungen für in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen/Patienten oder andere Risikogruppen, sondern nur für bestimmte Altersgruppen. In drei Regionen Italiens (Sizilien, Friaul-Julisch Venetien, Venetien) wird eine HZ-Impfung empfohlen für "Risikopatientinnen/-patienten" zwischen 50 und 65 Jahren, und in Spanien als ein Pilotprogramm in einer Region (Castilla y León) für COPD-Patientinnen/Patienten im Alter von 60-64 Jahren.

Siehe Tabelle unter Punkt 3.1 (Bestehende Empfehlungen und Richtlinien).

12 Referenzen

- 1 Kilgore PE, Kruszon-Moran D, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *Journal of medical virology* 2003;2003(70 Suppl 1):S111-8.
- 2 Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;2010(51(2)):197–213.
- 3 Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New England Journal Med* 2007;2007(356(13)):1338–43.
- 4 Meylan P, Gerber S, Kempf W, Nadal D, Swiss Herpes Management Forum. [Swiss recommendations for the management of varicella-zoster virus infections]. *Revue medicale suisse* 2007;2007(3(125)):2116–22.
- 5 Johnson RW, Bouhassira D, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC medicine* 2010;8:37. 10.1186/1741-7015-8-37.
- 6 Gilden D. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of internal medicine* 2011;2011(269(5)):496–506.
- 7 Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;2008.
- 8 Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2009;200(7):1068–77. 10.1086/605611.
- 9 Weinberg A. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *The Journal of infectious diseases* 2010;2010(201(7)):1024–30.
- 10 Aldaz P, Diaz JA, Loayssa JR, Dronda MJ, Oscariz M, Castilla J. [Herpes zoster incidence in diabetic patients]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*;2013(36(1)):57–62.
- 11 Chen JY, Chang CY, Lin YS, Hu ML. Nutritional factors in herpes zoster, postherpetic neuralgia, and zoster vaccination. *Population health management* 2012;2012(15(6)):391–7.
- 12 Zhang JH. Association of physical trauma with risk of herpes zoster among Medicare beneficiaries in the United States. *The Journal of infectious diseases* 2013.
- 13 Schmader KE. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *Journal of the American Geriatrics Society* 1990;1990(38(11)):1188–94.
- 14 Irwin MR, Levin MJ, et al. Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56(8):1085–93. 10.1093/cid/cis1208.
- 15 Donahue JG, Choo PW, et al.. The incidence of herpes zoster. *Archives of internal medicine* 1995;1995(155(15)):1605–9.
- 16 Oxman MN, Levin MJ, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *The New England journal of medicine* 2005;352(22):2271–84. 10.1056/NEJMoa051016.
- 17 Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *The Journal of infectious diseases* 2008;197(6):825–35. 10.1086/528696.
- 18 Pinchinat S., Cebrián-Cuenca A.M. et al.. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Disease* 2013.
- 19 Ultsch B. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Disease* 2012;2012.

- 20 Leung J, Harpaz R et al.. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- 21 Forbes HJ. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*.
- 22 Wolfe F.et al. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology*.
- 23 Strangfeld A, Listing J., et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF-alpha Agents. *JAMA*;2009.
- 24 Smitten AL, Choi HK, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*.
- 25 Manzi S, Kuller LH, et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*.
- 26 Tseng HF. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;2014(59(7)):913–9.
- 27 Habel LA, Ray GT et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention a publication of the American Association for Cancer Research, co-sponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2013;22(1):82–90. 10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
- 28 Luby JP, Ramirez-Ronda C et al.. A longitudinal study of varicella-zoster virus infections in renal transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 1977;1977(135(4)):659–63.
- 29 Rand KH, Rasmussen LE, et al.. Cellular immunity and herpesvirus infections in cardiac-transplant patients. *New England Journal Med* 1977;1977(296(24)):1372–7.
- 30 O'Connor KM, Paauw DS. Herpes zoster. *The Medical clinics of North America* 2013;97(4):503-22, ix. 10.1016/j.mcna.2013.02.002.
- 31 Hillebrand K, Bricout H, et al.. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *The Journal of infection* 2015;70(2):178–86. 10.1016/j.jinf.2014.08.018.
- 32 Dworkin RH, Johnson RW, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;2007(44 Suppl 1):S1-26.
- 33 Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1995(39(7)):1546–53.
- 34 Tyring S, Barbarash RA, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Annals of internal medicine* 1995;123(2):89–96.
- 35 Thakur R. Chronic pain perspectives: Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach. *The Journal of family practice* 2012;2012(61(9 Suppl)):S9-15.
- 36 Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*. 1999;1999(79(2)):231–52.
- 37 Lydick E, Epstein RS, Himmelberger D, White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology* 1996;1995.
- 38 Helgason S, Petursson G, et al.. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ (Clinical research ed.)* 2000;2000(321(7264)):794–6.
- 39 van Hoek, A J, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009;27(9):1454–67. 10.1016/j.vaccine.2008.12.024.
- 40 Gil A, Gil R, Alvaro A, et al. Burden of herpes zoster requiring hospitalization in Spain during a seven-year period (1998-2004). *BMC Infectious Disease* 2009;2009(9):55.

- 41 Gialloreti LE, Merito M, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infectious Disease* 2010;2010(10):230.
- 42 Mahamud A, Marin M, et al. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;2012(55(7)):960–6.
- 43 Brisson M, Edmunds WJ, , et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol. Infect.* 2001;2001(127(2)):305–14.
- 44 Hope-Simpson R. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58:9–20.
- 45 de Melker H, Berbers G, Hahne S, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;2006(24(18)):3946–52.
- 46 Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol. Infect.* 2005;2005(133(2)):245–53.
- 47 Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *Journal of general internal medicine* 2005;20(8):748–53. 10.1111/j.1525-1497.2005.0150.x.
- 48 Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol. Infect.* 137(1);2009:38–47.
- 49 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Impfung gegen Herpes zoster: keine Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan. *BAG Bulletin*; 2010.
- 50 Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, et al. Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland. *Human vaccines* 2011;7(7):749–56. 10.4161/hv.7.7.15573.
- 51 Oxman MN. Vaccination to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Human vaccines* 2007;2007(3(2)):64–8.
- 52 Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54(7):922–8. 10.1093/cid/cir970.
- 53 Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(10):1320–8. 10.1093/cid/cis638.
- 54 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60(6):900–9. 10.1093/cid/ciu918.
- 55 Vesikari T, Hardt R, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(4):858–64. 10.4161/hv.23412.
- 56 Tseng HF, Smith N, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305(2):160–6. 10.1001/jama.2010.1983.
- 57 Macaladad N. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine*.
- 58 Diaz Clemente. Safety, tolerability, and immunogenicity of a two-dose regimen of high-titer varicella vaccine in subjects ≥13 years of age. *Vaccine* 2006, Nov 17 [updated 2006 Nov 17].
- 59 Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2010;152(9):545–54. 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00004.

- 60 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;2008(57(RR-5)):1–30.
- 61 Danzinger-Isakov L, Kumar D, Practice ASTIDCo. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *American journal of transplantation* 2009;2009(9 Suppl 4):S258-62.
- 62 Cheetham TC, Marcy SM, Tseng H, et al. Risk of Herpes Zoster and Disseminated Varicella Zoster in Patients Taking Immunosuppressant Drugs at the Time of Zoster Vaccination. *Mayo Clinic proceedings* 2015, 2015:865–73 [updated 2015].
- 63 Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43–9. 10.1001/jama.2012.7304.
- 64 Australian Government. Department of Health. *The Australian Immunisation Handbook 10th Edition: (updated June 2015); 2015.*
- 65 Goldman GS. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data.
- 66 Poletti P, Melegaro A, et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PloS one* 2013;8(4):e60732. 10.1371/journal.pone.0060732.
- 67 Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost effectiveness and reQuelle allocation* 2010;2010(8):7.
- 68 Ultsch B. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Services Research*;2013(13):359.
- 69 van Lier A, van Hoek, Albert Jan, Opstelten W, Boot HJ, de Melker, Hester E. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Services Research* 2010;10:237. 10.1186/1472-6963-10-237.
- 70 Szucs TD, Pfeil AM. A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics* 2013;2013(31(2)):125–36.
- 71 Public Health England. Herpes zoster (shingles) immunisation programme 2014/2015: Report for England 2015, Nov. 2015 [updated Nov. 2015].
- 72 Préaud E, Baron-Papillon F. Zostavax® duration of protection. SPMSD intern note; 2013 [updated 2013 Dec 5].
- 73 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *The New England journal of medicine* 2015;372(22):2087–96. 10.1056/NEJMoa1501184.
- 74 Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Impfempfehlungen des BAG, welche einen Off-label Use beinhalten: Erklärungen und Bedeutung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. BAG Bulletin. Bern; 2015.*