

// Verdachtsfälle von Herpes zoster sowie ausgeprägten Hautreaktionen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei mit Shingrix geimpften Personen in Deutschland //

S. ORRU'

D. OBERLE

M. HOFFELNER

V. MAHLER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut, zuständig u. a. für die Sicherheit von Impfstoffen in Deutschland, erhielt 2019 zahlreiche Verdachtsfallmeldungen eines Herpes-zoster-ähnlichen Hautausschlags nach Gabe des seit 2018 zugelassenen rekombinanten und adjuvantierten Impfstoffs Shingrix gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie. Im Jahr 2020 initiierte das Paul-Ehrlich-Institut eine Anwendungsbeobachtung, um zu klären, ob es sich bei diesen Fällen um Herpes zoster handelt. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten zu Vor- und Begleiterkrankungen, relevanter Vor- und Begleitmedikation sowie zur Shingrix-Impfung und der Hauterscheinung erhoben. Es wurden zudem je eine Fotodokumentation der Hautmanifestation erstellt und Abstriche von der Hautläsion entnommen. Das deutsche Konsiliarlabor für Herpes-Simplex-Virus und Varicella-Zoster-Virus, Universitätsklinikum Freiburg, untersuchte die entnommenen Proben mittels PCR und Genotypisierung. Zwei Dermatologen validierten unabhängig voneinander die rekrutierten Verdachtsfälle anhand der Falldokumentation, des Fotomaterials und der virologischen Befunde. Ein dritter Dermatologe validierte zusätzlich die Fälle, bei denen die unabhängig erstellten Validierungen voneinander abwichen. Die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung wurden in der Fachzeitschrift EURO SURVEILLANCE veröffentlicht.¹ Sie werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

EINLEITUNG

Personen mit Windpocken (Varizellen) in der Anamnese, die durch eine Primärinfektion mit dem Varicella-zoster-Virus (VZV) hervorgerufen wurden (Abbildung 1), können durch eine endogene Reaktivierung des VZV während des ganzen Lebens an einer Gürtelrose (Herpes zoster, HZ) erkranken.²

Einem HZ, der durch einen schmerzhaften Hautausschlag mit Bläschen gekennzeichnet ist, und einer postherpetischen Neuralgie (PHN), einer Komplikation des HZ, können durch Impfung vorgebeugt werden.³

Shingrix (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rixensart, Belgien) ist ein rekombinanter Subunit-Impfstoff zur Vorbeugung von HZ und PHN, der im März 2018 in Deutschland zugelassen wurde.⁴

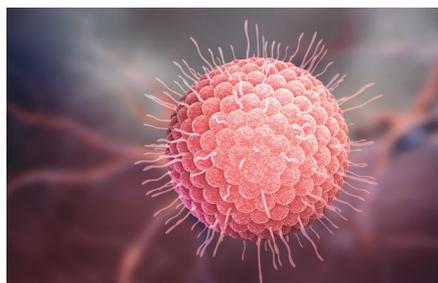
Die Ständige Impfkommission empfiehlt allen Personen ab einem Alter von 60 Jahren sowie Personen mit bestimmten Grunderkrankungen oder Immundefekten ab einem Alter von 50 Jahren die Verabreichung von zwei Dosen Shingrix im Abstand von mindestens zwei bis maximal sechs Monaten.

Bis Ende 2019 lagen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dem Paul-Ehrlich-Institut zahlreiche Verdachtsfallmeldungen von HZ und ausgeprägten, zum Teil bullösen Hautreaktionen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung vor (Abbildung 2).⁵

Als zuständige Bundesoberbehörde für die Sicherheit von Impfstoffen in Deutschland initiierte das Paul-Ehrlich-Institut im April 2020 eine multizentrische Anwendungsbeobachtung, um zu untersuchen, ob es sich bei den kurz nach Verabreichung einer oder mehrerer Dosen Shingrix aufgetretenen Hauterscheinungen um HZ-Episoden als mögliche Impfkomplication handelt.⁶

**Abbildung 1 (links):
Varicella-zoster-Virus**

Quelle: Tatiana Shepeleva/
Shutterstock



**Abbildung 2 (rechts):
Studienpatient mit Gürtelrose**



METHODEN

Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung, die vom 15. April bis 14. Oktober 2020 dem Paul-Ehrlich-Institut gemäß Abschnitt 3 § 6 Abs. 1 Nr. 3 des Infektionsschutzgesetzes gemeldet worden waren,⁷ mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen, um in die Anwendungsbeobachtung einbezogen zu werden:

- Verdachtsfall eines HZ oder HZ-ähnlichen Hautausschlags,
- Symptombeginn innerhalb von 28 Tagen nach Shingrix-Impfung,
- ausreichend informativer Arztbericht zu dem Verdachtsfall der unerwünschten Arzneimittelwirkung.⁸

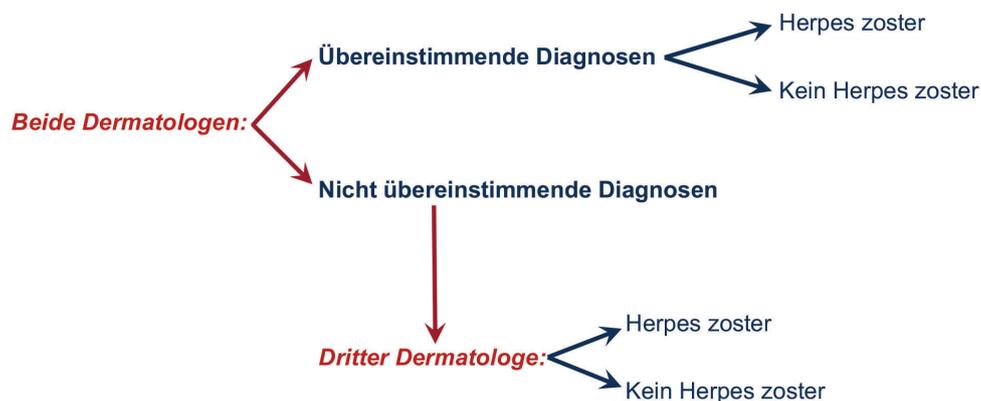
Voraussetzung für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung war eine schriftliche Einwilligung des Patienten sowie des Arztes.

Im Rahmen der Studie wurden Daten zu Vor- und Begleiterkrankungen, relevanter Vor- und Begleitmedikation sowie zur HZ-Impfung und zur Hauterscheinung erhoben. Es wurde jeweils eine Fotodokumentation der Hautmanifestation erstellt und es wurden Abstriche von der Hautläsion entnommen (eSwab, Copan Liquid Amies Elution Swab, Copan Italia S.p.A., Brescia, Italien).⁹

Zum Nachweis von VZV- und Herpes-simplex-Virus (HSV)-DNA wurde eine PCR-Untersuchung durchgeführt.¹⁰ Bei einem positiven VZV-Laborbefund wurde zur Unterscheidung von Impf- und Wildtyp zusätzlich eine Genotypisierung vorgenommen.¹¹

Zwei Dermatologen validierten die Fälle unabhängig voneinander (Abbildung 3). Wichen die beiden Validierungen voneinander ab, wurden die Fälle zusätzlich von einem dritten Dermatologen begutachtet.

**Abbildung 3:
Studienfall-Validierung**



REFERENZEN

1. Orru' S et al.: Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill. 2023;28(50)

2. Arnold N, Messaoudi I: Herpes zoster and the search for an effective vaccine. Clin Exp Immunol. 2017;187(1):82-92

3. Kennedy PGE, Gershon AA: Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. Viruses. 2018;10(11):609

4. Siedler A et al.: Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine: Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2019;62(3):352-376

5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung („Aus der UAW-Datenbank“). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2020: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/bekanntgaben/newsdetail/fallberichte-von-herpes-zoster-bzw-zoster-artigen-hautlaesionen-nach-shingrix-impfung-aus-der-uaw-datenbank>

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail 2020-27: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2020-27>

7. https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_6.html

8. Paul-Ehrlich-Institut. Meldeformulare/Online Meldung. 2018: <https://www.pei.de/DE/Arzneimittelsicherheit/pharmakovigilanz/meldeformulare-online-meldung/meldeformulare-online-meldung-node.html>

9. Copan. eSwab® for collection, transport and preservation – Copan. 2023: <https://www.copangroup.com/product-ranges/eswab>

10. Altona Diagnostics GmbH. AltoStar® real-time PCR reagents. 2024: <https://www.altona-diagnostics.com/en/products/reagents/altostar-real-time-pcr-reagents.html>

(Fortsetzung S. 9)

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer FileMaker-Pro-Datenbank (Clarix International Inc., Santa Clara, Vereinigte Staaten, Version 18.0.3) gespeichert. Die statistische Analyse wurde mit SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, Vereinigte Staaten, Version 9.4) durchgeführt.

ERGEBNISSE

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt innerhalb der Rekrutierungsphase von sechs Monaten 96 Anfragen zur Studienteilnahme aus dem gesamten deutschen Bundesgebiet.

Nach einem Screeningprozess wurden insgesamt 80 Verdachtsfälle in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen, von denen 27 mittels PCR positiv auf VZV getestet werden konnten, wovon alle als Wildtyp genotypisiert wurden (Tabelle 1). Von den 53 VZV-negativen Proben wurden zwei mittels PCR positiv auf HSV-1 sowie fünf auf HSV-2 getestet und acht von der Analyse ausgeschlossen, weil die Probe nicht innerhalb von 14 Tagen nach Auftreten der Symptome entnommen worden war und somit das negative PCR-Ergebnis angezweifelt werden konnte.

Die Studienpopulation war überwiegend weiblich (62,5%) und ein Großteil der Patienten war zwischen 60 und 69 Jahre alt (45,8%). Am häufigsten waren Dermatome im thorakalen (44,4%) und zervikalen (37,5%) Bereich betroffen. Unabhängig vom PCR-Befund und davon, ob es sich um die erste oder zweite Dosis Shingrix handelte, traten Symptome bei 48 (66,7%) Patienten innerhalb der ersten Woche und seltener in der zweiten, dritten und vierten Woche nach Verabreichung des Impfstoffs auf.

Unter den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen wurden vier Hospitalisierungen und zwei bleibende Schäden (jeweils PHN mit starken Schmerzen) berichtet, die nach § 4 Abs. 13 des Arzneimittelgesetzes als schwerwiegend definiert wurden.¹² Die Mehrheit der Fälle hatte weder frühere HZ-Episoden (68,1%) noch einen Immundefekt oder eine Immunschwäche (82,4%) in der Anamnese. Die Einnahme von immunsuppressiven/immunmodulatorischen Medikamenten im zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Verabreichung wurde in sieben Fällen (9,7%) berichtet.

In der Hälfte der Fälle (n=26/52) wurde die von den behandelnden Ärzten gemeldete HZ/Varizella-Diagnose nicht bestätigt (Tabelle 2). In acht der 45 VZV-negativ getesteten Fälle wurde die Verabreichung antiviraler Mittel berichtet, aber nur zwei dieser acht Patienten wurden HSV-positiv getestet.

Zwei Dermatologen bestätigten unabhängig voneinander die HZ-Diagnose in 25 der 27 VZV-positiven Fälle. Einer der zwei verbleibenden Fälle wurde von dem dritten Dermatologen als HZ diagnostiziert, während der andere aufgrund der fehlenden Fotodokumentation als „nicht validierbar“ eingestuft wurde.

In den 45 VZV-negativen Fällen war HSV die am häufigsten (n=9) von den beiden Dermatologen dokumentierte übereinstimmende Differenzialdiagnose, gefolgt von Exanthem (n=2), Ekzem (n=2) und Follikulitis (n=1). Die beiden Dermatologen stellten das PCR-Ergebnis in zwei der 45 VZV-negativen Fälle infrage. Beide Fälle konnten von dem dritten Dermatologen aufgrund fehlender Informationen nicht validiert werden.

Tabelle 1: Studienfall-Merkmale

		Analysierte Fälle		VZV-positive Fälle		VZV-negative Fälle		VZV-positiv vs. VZV-negativ
		n	%	n	%	n	%	p-Wert
Gesamtsumme		72	100,0	27	100,0	45	100,0	
Geschlecht (Patienten)	männlich	27	37,5	9	33,3	18	40,0	0,572
	weiblich	45	62,5	18	66,7	27	60,0	
Alter (Patienten)	≤49	1	1,4	0	0,0	1	2,2	–
	50–59	8	11,1	3	11,1	5	11,1	
	60–69	33	45,8	10	37,0	23	51,1	
	70–79	23	31,9	10	37,0	13	28,9	
	80–89	7	9,7	4	14,8	3	6,7	
Symptomlokalisation (Dermatome)	zervikal	27	37,5	5	18,5	22	48,9	0,010*
	thorakal	32	44,4	13	48,2	19	42,2	0,624
	lumbal	12	16,7	7	25,9	5	11,1	0,117
	sakral	10	13,9	4	14,8	6	13,3	1,000
Symptomaufreten (Tag/e nach Impfung)	0–7	48	66,7	20	74,1	28	62,2	0,302
	8–28	24	33,3	7	25,9	17	37,8	
Symptomaufreten (Tag/e nach Dosis 1)	0–7	31	62,0	15	71,4	16	55,2	–
	8–14	12	24,0	3	14,3	9	31,0	
	15–21	6	12,0	2	9,5	4	13,8	
	22–28	1	2,0	1	4,8	0	0,0	
Symptomaufreten (Tag/e nach Dosis 2)	0–7	17	77,3	5	83,3	12	75,0	–
	8–14	3	13,6	1	16,7	2	12,5	
	15–21	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	22–28	2	9,1	0	0,0	2	12,5	
frühere/r HZ (Anzahl der Episoden)	mindestens 1	22	31,9	5	20,0	17	38,6	0,110
	1	13	18,8	4	16,0	9	20,5	–
	2–5	6	8,7	1	4,0	5	11,4	
	6–10	1	1,4	0	0,0	1	2,3	
	≥11	2	2,9	0	0,0	2	4,5	
	keine	47	68,1	20	80,0	27	61,4	
Immunkrankheit	Defekt/Suppression	12	17,6	4	16,0	8	18,6	1,000
Begleitmedikation/en (Mehrfachnennungen möglich)	sonstige Impfung	2	2,8	1	3,7	1	2,2	1,000
	Immunmedikamente	7	9,7	2	7,4	5	11,1	0,704
	NSAR*	17	23,6	6	22,2	11	24,4	0,830
antivirale Therapie	Aciclovir/Brivudin	19	26,4	11	40,7	8	17,8	0,032**

* nicht steroidale Antirheumatika

** statistisch signifikant

Tabelle 2: Studienfall-Diagnostik

				Analysierte Fälle		VZV-positive Fälle		VZV-negative Fälle		
				n	%	n	%	n	%	
Gesamtsumme				72	100,0	27	100,0	45	100,0	
behandelnde Ärzte		HZ/Varizella		52	72,2	26	96,3	26	57,8	
		kein/e HZ/Varizella		20	27,8	1	3,7	19	42,2	
beide Dermatologen	übereinstimmende Diagnosen	HZ		klassischer	25	34,7	25	92,6	–	–
				Disseminatus	0	0,0	0	0,0	–	–
				Sine herpete	0	0,0	0	0,0	–	–
	kein HZ	übereinstimmende Differenzialdiagnosen		HSV	9	12,5	–	–	9	20,0
				Exanthem	2	2,8	–	–	2	4,4
				Ekzem	2	2,8	–	–	2	4,4
				Follikulitis	1	1,4	–	–	1	2,2
		nicht übereinstimmende Differenzialdiagnosen		29	40,3	–	–	29	64,4	
		nicht übereinstimmende Diagnosen		4	5,5	2	7,4	2	4,4	
<i>(nicht übereinstimmende Diagnosen der beiden Dermatologen)</i> Zwischensumme				4	100,0	2	100,0	2	100,0	
dritter Dermatologe	Diagnosen	HZ		1	25,0	1	50,0	0	0,0	
		kein HZ		0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		nicht validierbar		3	75,0	1	50,0	2	100,0	

DISKUSSION

Um das Auftreten von HZ oder HZ-ähnlichen Hauterscheinungen kurz nach der Impfung mit Shingrix besser untersuchen zu können, führte das Paul-Ehrlich-Institut eine Anwendungsbeobachtung in Deutschland durch. Die Fälle wurden bundesweit rekrutiert, sodass diese multizentrische Fallserie die deutsche Patientenpopulation mit Ausnahme der Hochbetagten (≥ 90 Jahre) gut repräsentiert.¹³

37,5 Prozent der analysierten Fälle waren VZV-positiv. Erste Symptome traten in den ersten Wochen nach der ersten oder unmittelbar nach der zweiten Dosis von Shingrix auf, also zu einem Zeitpunkt, als der Impfschutz durch die Impfserie noch nicht vollständig war.^{14, 15} In allen VZV-positiven Proben wurde der Wildtyp-Stamm nachgewiesen. Das stand im Einklang mit der Tatsache, dass kein Patient zuvor mit dem Lebendimpfstoff Zostavax geimpft worden war.¹⁶

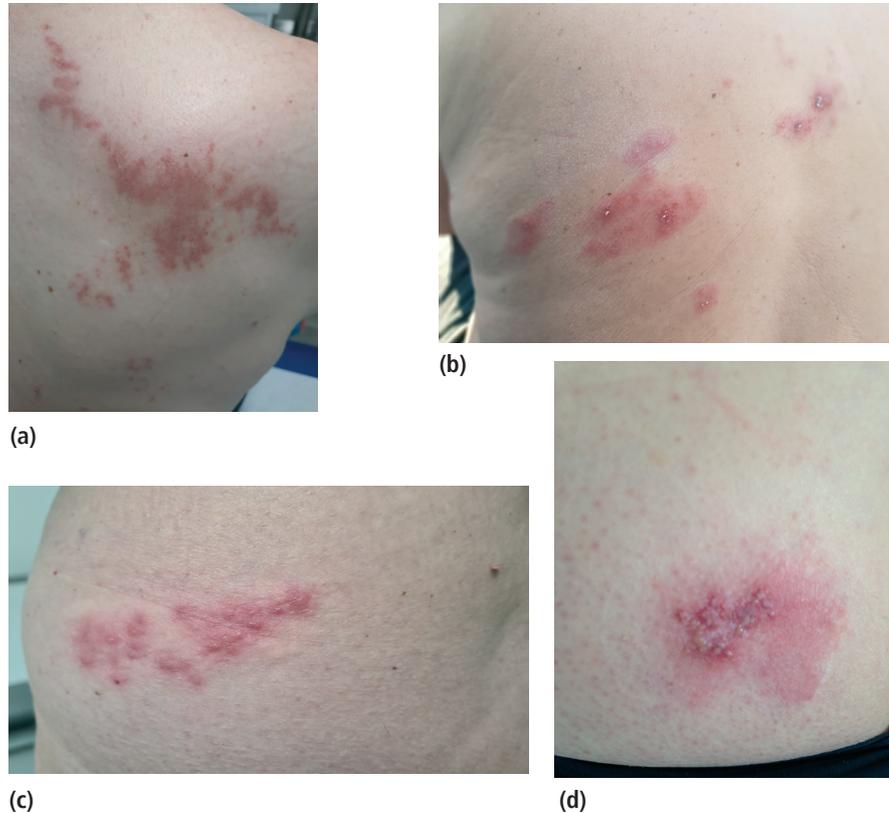
62,5 Prozent der analysierten Fälle waren VZV-negativ. Häufigste übereinstimmende Differenzialdiagnosen der Dermatologen waren HSV, Exanthem, Ekzem und Follikulitis.

Diese Anwendungsbeobachtung macht deutlich, wie schwierig es ist, eine Gürtelrose ohne eine PCR-Untersuchung auf VZV von anderen Hauterscheinungen zu unterscheiden (Abbildung 4).

Stärken der Anwendungsbeobachtung

Mit der VZV-/HSV-PCR von Abstrichen der Hauterscheinungen und einer dermatologischen Fallvalidierung zeichnete sich die Anwendungsbeobachtung durch den Einsatz objektiver Methoden aus.

Abbildung 4:
Studienfälle PCR-negativ (a)
bzw. -positiv auf VZV (b),
HSV-1 (c) und HSV-2 (d)



FORTSETZUNG REFERENZEN

11. Jin L et al.: Differentiation between wild-type and vaccines strains of varicella zoster virus (VZV) based on four single nucleotide polymorphisms. *Epidemiol Infect.* 2017;145(12):2618-2625

12. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_4.html

13. Ultsch B et al.: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis.* 2011;11:173

14. Chlibek R et al.: Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine.* 2014;32(15):1745-1753

15. Zerbo O et al.: Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med.* 2024

16. Siedler A et al.: Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany: Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2017;60(10):1162-1179

Die eingeschlossenen Patienten profitierten von den virologischen Untersuchungen, die den behandelnden Ärzten bei der Wahl der geeigneten Behandlung halfen, z. B. Einsatz von Virostatika im Falle eines positiven PCR-Befundes oder Absetzen von Virostatika bei negativem PCR-Befund.

Limitationen der Anwendungsbeobachtung

Das Ergebnis der PCR-Untersuchung und die dermatologische Validierung könnten durch inadäquate Probenentnahme oder inadäquaten Probenversand bzw. unvollständige Falldokumentation beeinflusst worden sein.

FAZIT

Herpes zoster (Gürtelrose) ist eine häufige Erkrankung, die durch das Varicella-zoster-Virus verursacht wird. Betroffene Patienten leiden unter einem schmerzhaften Hautausschlag mit Bläschen.

In allen Varicella-zoster-Virus-positiven Fällen wurde der Wildtyp-Stamm identifiziert. Die Hauterscheinungen traten meist bei Patienten ohne vollständigen Impfschutz auf.

Die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung deuten nicht auf einen kausalen, sondern lediglich einen zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung hin.

Aktuell sind keine Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für Impfreaktionen nach Shingrix-Gabe erforderlich.