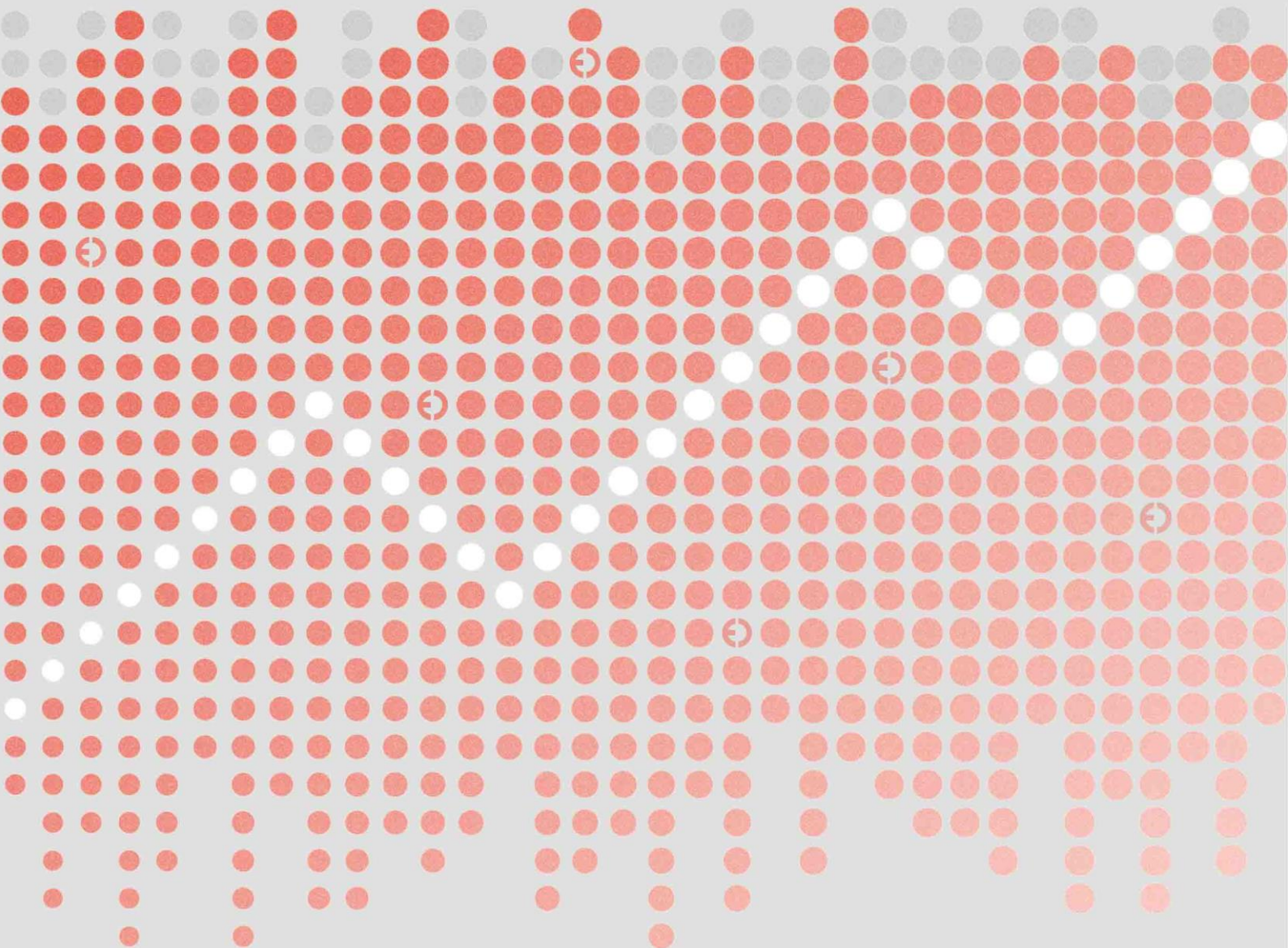




Ökonomische Effekte der Herpes-Zoster-Impfung in Österreich

Ökonomische Effekte der Herpes-Zoster-Impfung in Österreich

April 2023

Gleitsmann, Martin | Grübl, Dominik | Helmenstein, Christian |
Pitzschke, Andrea | Schneider, Christoph

Studie im Subauftrag von HÖRHAN Strategy Consultants GmbH
für GlaxoSmithKlinePharma GmbH

Economica GmbH

Economica GmbH
Bürgerspitalgasse 8
1060 Wien
Österreich
T: +43 676 3200-400
E: office@economica.eu
W: www.economica.eu

Inhaltsverzeichnis

Executive Summary	8
1 Einleitung	12
2 Herpes Zoster	14
2.1 Krankheitsbild und Krankheitsverlauf von HZ	14
2.2 Risiko für Infektion und Krankheitsverlauf	15
2.3 Prävalenz, Altersgruppen / Hospitalisierungsstudien	17
2.3.1 Immunsystemschwächende Risikofaktoren	19
2.3.2 Situation in Österreich	20
3 Impfungen	25
3.1 Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster	25
3.2 Kurzporträt des Impfstoffes RZV	25
3.2.1 Wirksamkeit Überblick und Metaanalysen	25
3.2.2 Nebenwirkungen	26
3.3 Impfempfehlungen	27
4 Ökonomische Aspekte	29
4.1 Kosteneffektivität der Impfung mit RZV	29
4.2 Hospitalisierungen	32
4.3 Krankenanstalten	34
4.4 Therapie-Effizienz (Frühdiagnosen)	36
4.5 Schlaganfallrisiko	37
4.5.1 Schlaganfall infolge von HZ - Mechanismus	38
4.5.2 Risikoerhöhung – Ausmaß und Dauer	39

4.5.3	HZ Folgekomplikationen – Schlaganfall und darüber hinaus.....	42
4.5.4	Bewertung der Bedeutung von HZ für Schlaganfall in Österreich	43
4.5.5	Schlaganfälle in der Impf-Zielgruppe	44
4.5.6	Impfkosten versus eingesparte Schlaganfallskosten	46
4.6	<i>Besondere Aspekte von aktueller Relevanz</i>	46
4.6.1	Covid-19 und Herpes Zoster	46
4.6.2	Langfristige Zusammenhänge Windpockenimpfung und HZ-Prävalenzen	48
4.7	<i>Präventionsausgaben</i>	51
4.7.1	Impfkostenvergleich auf Lebenszeit	54
4.8	<i>(Inter-)nationale Erstattungssituation der RZV-Impfung</i>	56
4.8.1	Internationale Erstattungssituation.....	56
4.8.2	Nationale Erstattungssituation	57
5	Konklusion	59
	Literaturverzeichnis	60
6	Appendix	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adjustiertes Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Herpes Zoster mit assoziierten Komorbiditäten zwischen 2008 und 2018	18
Abbildung 2: In Wechselwirkung stehende Risikofaktoren für Herpes Zoster	20
Abbildung 3: Altersentwicklung der österreichischen Bevölkerung von 2022 bis 2040 (Prognose)	22
Abbildung 4: Internationale Impfempfehlungen	28
Abbildung 5: Effekt von Herpes Zoster als Komorbidität auf Hospitalisierungen und deren Dauer	33
Abbildung 6: Benötigte Anzahl der HZ-Impfungen, um eine (1) Hospitalisierung zu verhindern.	36
Abbildung 7: Potenzieller Mechanismus für Schlaganfall und Herzinfarkt (<i>myocardial infarction</i>) infolge von HZ	38
Abbildung 8: <i>Metaanalyse. Erhöhtes Schlaganfallrisiko infolge von HZ</i>	40
Abbildung 9: Auswirkungen der Varizellen- und HZ-Impfung auf HZ-Fälle, Krankenhausaufenthalte und Todesfälle nach Zeit und Bevölkerungsszenario (prognostizierte Bevölkerung).	50
Abbildung 10: Anteil der Präventionsausgaben (in Prozent) an den laufenden Ausgaben des Gesundheitssystems 2019	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie, Verlauf und Komorbiditäten von Herpes Zoster	15
Tabelle 2: Definitionen der Risikogruppen	16
Tabelle 3: Epidemiologische Prävalenz und Entwicklung der Grunderkrankungen in Österreich, die mit erhöhtem Herpes Zoster-Risiko einhergehen	24
Tabelle 4: Auswahl internationaler Kosteneffektivitäts-Studien	31
Tabelle 5: Vereinfachte Reproduktion (Blein, et al., 2015) – Auswirkungen von Herpes Zoster als Komorbidität auf Aufenthaltsdauer und Kosten	34
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen COVID-19 und Herpes Zoster Inzidenz.....	48
Tabelle 7: Internationale Erstattungssituation von Herpes Zoster.....	57
Tabelle 8: Gegenüberstellung der geplanten Erstattungssituation für Impfungen gegen Influenza und Herpes Zoster.....	58
Tabelle 9: Quellenangaben zu „Tabelle 3: Epidemiologische Prävalenz und Entwicklung der Grunderkrankungen in Österreich, die mit erhöhtem Herpes Zoster-Risiko einhergehen“	72

Executive Summary

Diese Studie untersucht die ökonomischen Aspekte im Zusammenhang mit dem Auftreten der Erkrankung Herpes Zoster und soll eine Einordnung der präventiven Impfung mit einem Totimpfstoff (RZV – recombinant zoster vaccine) in das demographische, institutionelle und wirtschaftliche Umfeld in Österreich ermöglichen. Es handelt sich dabei nicht um eine klassische Kosteneffektivitäts-Studie. Vielmehr ist die vorliegende Studie als Komplementärwerk zu verstehen, welches komplexe und weniger leicht zu messende Aspekte und Besonderheiten im Zusammenhang mit Herpes Zoster und der Impfung in Österreich abbildet.

Die Anfälligkeit für Herpes Zoster steigt markant im Alter zwischen 50 und 55 Jahren, während das Risiko eines schweren Verlaufs, leicht zeitversetzt, zwischen 55 und 60 Jahren deutlich ansteigt. Die wesentlichen **Risikofaktoren** bilden **altersbedingte Immundefizienz, krankheitsbedingte Immundefekte und -defizite**, sowie **behandlungsbedingte Immunsuppression**. Krankheiten, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Herpes Zoster-Risiko stehen, nehmen in mehrjähriger Betrachtung in Österreich tendenziell zu.

International publizierte Studien und Meta-Analysen stimmen hinsichtlich zweier, besonders aus gesundheitsökonomischer Sicht, relevanter Aussagen überein. Zum einen führen Herpes Zoster Erkrankungen **bei jüngeren Personen (unter 50 Jahre) nur in seltenen und schweren Fällen zu Hospitalisierungen**. Zum anderen gibt es **Hospitalisierung vermehrt unter älteren Personen**, insbesondere wenn **Komorbiditäten** vorliegen. Ein aufrechter Impfschutz könnte diese vorsorglichen Hospitalisierungen obsolet werden lassen.

Das altersbedingte Risiko für eine Herpes Zoster-Erkrankung gewinnt in Österreich im Zuge des demographischen Wandels an Bedeutung. **Zwischen 2022 und 2040** wird die Zahl der Personen im Alter von über 50 Jahren um 509.000 steigen, was bedeutet: **Die Risikogruppe für Herpes Zoster wächst um +13,5 %**.

Durch den demographischen Wandel nimmt außerdem bis 2040 die Anzahl der Personen im pensionsfähigen Alter um 43 % zu, während die Anzahl der Personen im er-



werbsfähigen Alter um 4 % abnimmt. Es kommt zu einer **Doppelbelastung des Gesundheitsbudgets durch gestiegene Fall-Kosten und einem Schrumpfen der Finanzierungsseite**.

Im internationalen Ländervergleich zeigt sich ein generelles Muster für **Impfempfehlungen** gegen Herpes Zoster. Diese werden **ab einem Alter von 50 bis 60 Jahren** für die breite Bevölkerung ausgesprochen. Sie erweitern sich in der restlichen erwachsenen Bevölkerung meist auf **definierte Risikogruppen**. Bisher wurden für RZV die Zielgruppen ausschließlich ausgeweitet und Empfehlungen nicht nachträglich eingeschränkt.

Internationale Bewertungen der Kosteneffektivität des Totimpfstoffes RZV sind heterogen in den Annahmen und weisen länderspezifische Besonderheiten auf. Der Totimpfstoff **wird aber mehrheitlich als kosteneffektiv** bewertet und einstimmig **kosteneffektiver als der bisherige Lebendimpfstoff**.

Herpes Zoster erhöht das Schlaganfallrisiko. Das Virus schädigt hirnersorgende Gefäße und begünstigt Thrombosen. Retrospektiven Kohortenstudien zufolge liegt das relative Risiko im ersten Monat nach (akuter Phase von) Herpes Zoster bei durchschnittlich 1,78, im dritten Monat noch bei 1,43, und nach einem Jahr bei 1,2. Eine Impfung kann nicht nur das Eintrittsrisiko einer Herpes Zoster-Erkrankung verringern, sondern auch den Verlauf entschärfen. Tritt trotz Impfung eine Herpes Zoster-Erkrankung auf, liegt das Schlaganfallrisiko dennoch niedriger als unter nichtgeimpften Herpes Zoster-Erkrankten. Schlaganfälle sind die dritthäufigste Todesursache in Österreich und betrifft primär die Generation 50+. 15 % der Überlebenden werden pflegebedürftig und verschärfen somit das Problem des Personalmangels. 2021 betrug die **durchschnittliche Hospitalisierungsdauer 16,2 Tage**, bei Hauptdiagnose **Schlaganfall**. Würden heute alle mindestens 50-jährigen Personen Österreichs geimpft, wären kumulativ über 10 Jahre - bei einem angenommenen Impfschutz von 80 % und 10-jähriger Wirksamkeit - **340 Schlaganfälle vermeidbar**. Damit einhergehend würden sich Einsparungen an **Spitalskapazität von 5.508 Belagstagen** sowie ersparte indirekte und direkte Kosten in Höhe von **15,3 Mio. Euro ergeben**. Das bedeutet, dass **1,5% der Impfausgaben durch eingesparte Schlaganfallausgaben gegenfinanziert** wären.



In der medizinischen Fachliteratur erhärtet sich zunehmend der Verdacht eines **Zusammenhangs zwischen einer COVID-19-Erkrankung und dem Risiko für Herpes Zoster**, während für den Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfung und dem Herpes-Zoster-Risiko noch keine eindeutigen Rückschlüsse zulässig sind. Mit vermehrten HZ-Fällen ist zu rechnen, da der vorteilhafte Varizellen-Boosting-Effekt an Bedeutung verliert. Grund dafür ist die langfristige demographische Entwicklung sowie die Zunahme Windpocken-geimpfter Kinder. Modellierungsstudien aus Deutschland zufolge kann die **RZV-Impfung den Boosting-Effekt-Verlust ausgleichen**.

Ab einem Alter von 50 Jahren steigen, neben dem Risiko von Herpes Zoster, auch **die Risiken und Prävalenzen anderer Erkrankungen** markant an, welche **wiederum das Herpes-Zoster-Risiko verstärken**, indem sie das Immunsystem direkt oder über die erforderliche Gabe immunsupprimierender Medikamente schwächen. Das betrifft, unter anderem, Krebserkrankungen. Mit Ende 2019 lebten in Österreich rund **376.000 Personen mit einer vorangegangenen Krebsdiagnose**. Die altersspezifische Inzidenz liegt ab 55 Jahren bei etwa 7 bis 8 pro 1.000 Personen. In die Altersgruppen **ab 45 Jahren fallen rund 90 % der diagnostizierten Erkrankungsfälle**. Krebspatienten, insbesondere jene mit Blutkrebs oder Lymphomen, haben ein über **10-fach höheres Risiko für HZ**. Bei Krebspatienten konnte, **sofern ein Impfschutz** vor Antritt der Chemotherapie vorlag, das **HZ-Risiko halbiert** werden (über-60-Jährige). Durch eine **ehestmögliche Impfung ab 50 Jahren** können **Patientenbelastungen** durch HZ als Komorbidität **vermieden, stationäre Aufenthalte verkürzt, Therapien früher begonnen und immunsupprimierende Medikamente effizienter eingesetzt** werden.

Eine **Übernahme der Kosten für die RZV-Impfung**, als präventive Gesundheitsmaßnahme, in die Gesundheitsausgaben kann für **ein ausgeglicheneres Verhältnis von Präventionsausgaben zu Gesamtausgaben im Gesundheitsbudget in Österreich** führen. Aus Sicht der Patientinnen und Patienten über 50 Jahren würde eine **solche Kostenübernahme eine ähnliche finanzielle Entlastung bedeuten, wie jene für die regelmäßigen Influenza-Impfungen**. Hindernisse bei der Inanspruchnahme der Impfung (vergleichsweise hohe Einmalzahlungen) bei RZV können potentiell abgebaut werden, wenn die Person die Kosten nicht selbst tragen muss. Das wiederum ist, über den **erreichten Uptake in der Zielgruppe, relevant für das Gesundheitssystem**. Die für das



Gesundheitssystem anfallenden Kosten der beiden Impfungen sind ebenfalls vergleichbar, wobei die deutlich höhere Wirksamkeit der Herpes-Zoster-Impfung einen zusätzlichen Vorteil darstellt. Darüber hinaus zeigt eine konservative Schätzung für Österreich, dass **etwa 135 geimpfte Personen im Alter 50+ zu einem (1) verhinderten Spitalsaufenthalt** von durchschnittlich **8 bis 9 Tagen** führen können.

Eine Kostenerstattung gibt es bisher erst in wenigen Ländern (Pan, Lee, & Nambudiri, 2022). Da Zielgruppen per Definition anfälliger für Herpes Zoster und schwerere Verläufe sind und Erkrankungen (längere) Hospitalisierungen erfordern, **verlagern sich Nicht-Ausgaben für Impfungen auf Spitalsressourcen und -ausgaben**. Die oberösterreichische Lehrer- Kranken- und Unfallfürsorge (LKUF) übernimmt seit Juni 2022, je nach Alter und Grunderkrankung, bis zu 252,25 Euro pro Person. Es besteht bereits ein **erklärtes Bekenntnis** seitens Vertreter*Innen des Bundes, der Sozialversicherungsträger und einzelner Bundesländer, **zur Zweckmäßigkeit der Finanzierung von RZV-Impfungen**.^{1 2} Für die Finanzierung könnte ein ähnliches Modell wie für die in Österreich etablierte Kinderimpfung angestrebt werden.

Die vorliegende Studie zeigt, im Kontext aktueller in Österreich relevanter Entwicklungen, die potentiellen Wirkungsmechanismen und -dimensionen der Impfung mit RZV gegen Herpes Zoster auf. In Kombination mit Kosteneffektivitäts-Studien, deren Fokus auf modellbasierten Berechnungen liegt, soll ein umfassenderes Bild über die Gesamtsituation auf nationaler und internationaler Ebene dargestellt werden. Die Erkenntnisse sollen als Grundlage für weitere Entwicklungsschritte für RZV in Österreich, hinsichtlich Empfehlungen und Finanzierung, dienen.

¹ https://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20221019_OTS0149/nachholbedarf-bei-impfungen-nach-covid-pandemie

² Selbstständiger Entschließungsantrag: <https://www.parlament.gv.at/gegenstand/XXVII/A/2741>



1 Einleitung

Herpes Zoster (Gürtelrose) wird durch Varizella-Zoster-Viren ausgelöst, ist hoch ansteckend und manifestiert sich meistens in Form von Hautausschlag mit Bläschenbildung in einem begrenzten Hautbereich. Der Ausbruch von Herpes Zoster kann Folgeerkrankungen hervorrufen, die mit starken Schmerzen einhergehen und über Monate andauern (postherpetische Neuralgie). Außerdem kann es zu Narbenbildung, bakteriellen Infektionen und Gehirnentzündungen kommen. Das Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall als Folge einer Gürtelrose steigt (Lin, et al., 2016) (Kim, et al., 2017).

Eine Erstinfektion mit dem Varizella-Virus löst Windpocken (Varizellen) aus. Nach der primären Infektionsphase verbleibt das Virus latent im Körper. Eine Reaktivierung des Virus in den Hinterwurzelganglien, seine Vermehrung und Ausbreitung führt zu Gürtelrose (Herpes Zoster, HZ).

Laut Gesundheitsministerium hatten in Österreich bereits 90% der über 10-Jährigen einen Erstkontakt mit dem Varizella-Zoster-Virus. Ein zumindest einmaliger Ausbruch der Gürtelrose über die Lebenszeit betrifft ca. 30 % der Gesamtbevölkerung. Die Reaktivierung betrifft vor allem Personen ab dem 50. Lebensjahr. Laut Robert-Koch-Institut liegt in Deutschland die jährliche Erkrankungsrate an Herpes Zoster bei über 50-jährigen bei 0,6 %. Etwa 5 % aller Erkrankten erleiden eine postherpetische Neuralgie.³

Zur Eindämmung bzw. Prävention der adversen gesundheitlichen Auswirkungen durch Herpes Zoster existieren ein Lebend- und ein Totimpfstoff. Ersterer (Zostavax) wurde bereits 2006 erstmals zugelassen, ist aber nur eingeschränkt wirksam (Morrison, et al., 2015) (Tseng, et al., 2016). Der österreichische Impfplan 2022 sieht den Totimpfstoff, RZV, für Personen ab 50 Jahren vor. Außerdem wird diese Impfung auch für Personen ab dem 18. Lebensjahr empfohlen, wenn ein besonders hohes Risiko einer Herpes-Zoster-Erkrankung besteht.⁴ Die Wirksamkeit nach erfolgter Grundimmunisierung liegt bei der Gruppe der über 50-Jährigen bei 97 % (Lal H. , et al., 2015). Bei den über 70-

³ RKI: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Herpes_zoster/FAQ-Liste.html, 20.09.2022

⁴ Impfplan: <https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=506>, 20.09.2022



Jährigen liegt dieser Wert bei 91 % (Cunningham A. L., et al., 2016). Der Impfstoff, bestehend aus einem rekombinanten Protein (Oberflächenantigen des Virus) und Adjuvans, wurde 2018 zugelassen und ist in Österreich seit Herbst 2021 erhältlich.

Anders als bei den hochansteckenden Windpocken spielt bei HZ eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung keine nennenswerte Rolle. Kinderimpfprogramme mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff gibt es nur in wenigen Ländern (17) und noch nicht seit langer Zeit; das erste Land waren die Vereinigten Staaten 1995; EU-Vorreiter war Deutschland 2004.^{5 6} Da das Virus bereits im Körper ist, kann man gegen Herpes Zoster weder mit Hygienemaßnahmen noch Isolierung vorbeugen. Eine Impfung ist die einzige Präventionsmöglichkeit.

Die vorliegende Studie widmet sich der gesamtheitlichen, insbesondere auch der ökonomischen Bewertung der Effekte, die sich aus HZ-Prävention (in relevanten Zielgruppen) mittels RZV-Impfung ergeben. Erkenntnisse internationaler Studien werden in den Kontext für Österreich gestellt. Die Vor- und Nachteile werden in (Kosten-)Relation zu anderen, in Österreich relevanten, Impfungen gesetzt und eingeordnet. Diese Einordnung erleichtert die Entscheidung über die Förderwürdigkeit der Impfung aus öffentlicher Hand, wie etwa die Kostenübernahme durch Bund, Länder und SV-Trägern bei der Influenza-Impfung ab Herbst 2023.⁷

Die Wahrscheinlichkeit, an Gürtelrose zu erkranken und einen schweren Verlauf zu haben, hängt von verschiedenen (Risiko-)Faktoren ab. Basierend auf dem aktuellen Stand der Forschung, wird in der Studie dargestellt, welche Gruppen von Personen besonders gefährdet sind, und welche – absolute und relative – Bedeutung diese Risikopersonen in Österreichs Bevölkerung innehaben. Wichtige Unterscheidungen beinhalten z.B. Altersgruppen, Geschlecht oder Prävalenz von sogenannten „Volkskrankheiten“, wie Diabetes oder Adipositas. Ein weiterer Fokus der Studie liegt auf besonders relevanten Themenbereichen, die im Zusammenhang mit Herpes Zoster stehen. Die behandelten Themen umfassen Schlaganfälle, COVID-19 und die Windpockenimpfung.

⁵ <https://www.cdc.gov/chickenpox/vaccine-infographic.html>

⁶ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>

⁷ https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:eb64732e-1747-400a-beeb-6d069f781182/Impfplan_%C3%96sterreich_2023_Version_1.1.pdf



2 Herpes Zoster

2.1 Krankheitsbild und Krankheitsverlauf von HZ

HZ äußert sich durch einen vorübergehenden großflächigen, bläschenartigen Hautausschlag. Die häufigste Komplikation bei schwererem Verlauf, die postherpetische Neuralgie (PHN), ist mit akuten Schmerzen im Bereich des Ausschlags verbunden, die noch Tage bis Monate nach dessen Abklingen andauern können. Eine Therapie mit antiviralen Medikamenten, welche binnen 72 Stunden nach der Diagnose beginnen sollte, kann die Beschwerden mindern, aber nicht beheben (Bader, 2013). Die Todesrate bei HZ ist sehr gering; schwere Verläufe werden jedoch mit wachsendem Alter wahrscheinlicher. Wie Caputo et al. (2019) erwähnen, finden sich in der Fachliteratur, bezüglich des Anteils der HZ-Fälle, die zu einer PHN führen, sehr unterschiedliche Angaben. Der Grund ist, dass Studiendesign, die betrachtete Population sowie die konkrete Definition von PHN (insbesondere die (Mindest-)Dauer der Beschwerden) variieren.

Unter HZ-Erkrankten sind die häufigsten Komplikationen:

- Postherpetische Neuralgie (PHN) (5-30 % der HZ-Fälle; starke Schmerzen über mindestens 90 Tage) sowie
- Zoster Ophtalmicus (ZO) (10-15 %; entzündeter Trigeminalnerv, Schmerzen in der Stirnregion, kann das Auge betreffen und bis zum Verlust des Sehvermögens führen).

Eine HZ-Erkrankung kann sich nicht nur als PHN oder ZO, sondern seltener auch in vielfältiger anderer Weise klinisch manifestieren. Eine systematische Zusammenstellung zu unmittelbaren Komplikationen und möglichen Folgekomplikationen findet sich in Patil et al., (2022). Selten tritt eine HZ mehrmals im Leben eines Menschen auf. Diese sogenannte *“recurrent HZ”* betrifft vornehmlich Ältere und immunsupprimierte Personen. Unter den über 45-Jährigen, die schon einmal HZ hatten ($n = 17.000$), kam es bei 3,9 % erneut zu einer Erkrankung (Qian, Macartney, Heywood, Sheridan, & Liu, 2021). Tabelle 1 fasst die wichtigsten Eckdaten für Herpes Zoster übersichtlich zusammen.



Epidemiologie	30% der Bevölkerung sind im Laufe ihres Lebens von HZ betroffen, meist einmalig; Erneutes Auftreten bei 3,9 % der >45-Jährigen beobachtet (Qian, Macartney, et al. 2021). Die >50-Jährigen stehen für ca. 2/3 aller Fälle (Masa-Calles et al. 2021), (Vukelić et al., 2020). 14% haben einen schwereren Verlauf, v.a. Ältere; selten tödlich. Inzidenz Europa, Nordamerika: 3-6/1.000 PJ; Österreich: 4/1.000 PJ.
Verlauf	Bei hospitalisierten Fällen haben 50% einen schweren Verlauf. Spitalsaufenthaltsdauer ca. 9 Tage; antivirale Therapie HZ kann die Aufenthaltsdauer einer Grunderkrankung verlängern.
Folgekrankheiten	Demenz: kein Zusammenhang zwischen HZ und Demenz (Johannesdottir Schmidt et al. 2022) Aber: Zoster Ophthalmicus begünstigt Demenz (Tsai et al 2017) sowie C-CVE (cerebro-/cardiovascular events) (Bennett et al 2019) HZ-Infektion erhöht vorübergehend (1 Monat) das Risiko für Schlaganfall (1,9x). (Parameswaran et al. 2022) HZ-Patienten, die Glucocorticoide einnehmen, haben erhöhtes Risiko für C-CVE (Ishikawa et al. 2022)

Tabelle 1: Epidemiologie, Verlauf und Komorbiditäten von Herpes Zoster

Quellen: (Qian, Macartney, Heywood, Sheridan, & Liu, 2021); (Johannesdottir Schmidt, Veres, Sørensen, Obel, & Henderson, 2022); (Tsai, et al., 2017); (Bennett, 2019); (Parameswaran, et al., 2022); (Ishikawa, et al., 2022). (Masa-Calles, López-Perea, Vila Cordero, & Carmona-Alferez, 2021) (Vukelić, et al., 2020); *Economica: eigene Darstellung.*

2.2 Risiko für Infektion und Krankheitsverlauf

Faktoren, die eine Reaktivierung begünstigen, überlappen sich weitgehend mit jenen für einen schweren Verlauf. Die entsprechenden Risikogruppen ähneln sich entsprechend stark, denn ausschlaggebend ist in jedem Fall der Zustand des Immunsystems.

Eine Reaktivierung tritt vermehrt durch altersbedingte Immundefizienz sowie Erkrankungen bzw. Behandlungen auf, welche das Immunsystem schwächen. Ähnliches gilt für Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Zur Risikogruppe gehören Personen mit Tumorerkrankungen, Hämopathien, HIV-Infektion, Organ- oder Stammzelltransplantation sowie jene mit immunsuppressiver Medikation.

In Österreich werden die Risikogruppen für eine Herpes Zoster Infektion im österreichischen Impfplan des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Kon-



umentenschutz (BMSGPK) (2022) definiert. Die Risikogruppendifinition des deutschen Robert-Koch-Instituts (RKI) deckt sich inhaltlich weitgehend mit der österreichischen und jener des USA-amerikanischen CDC⁸ (*Center for Disease Control*), auch wenn es Betrachtungs-/Formulierungsunterschiede gibt:

Als Personen mit erhöhtem Risiko gelten jene mit...		
Österreich (BMSGPK)	Deutschland (RKI)	USA (CDC)
Angeborener oder erworbener Immundefizienz oder -suppression	Angeborener oder erworbener Immundefizienz oder Immunsuppression	Krebs, insb. Leukämie und HIV-Infektion
Stammzelltransplantation	HIV-Infektion	Empfänger von Transplantaten (Knochenmark oder Organe: Niere, Herz, Leber, Lunge)
HIV-Infektion	Rheumatoider Arthritis	Medikation mit Immunsuppressiva (Steroide, Chemotherapie, transplantationsbedingt)
Systemischem Lupus erythematoses	Systemischem Lupus erythematoses	
Rheumatoider Arthritis (besonders unter JAK Inhibitor Therapie)	Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	
Chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) und Asthma bronchiale	Chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Asthma bronchiale	
Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	Chronischer Niereninsuffizienz	
Chronischen Nierenerkrankungen (-insuffizienz)	Diabetes mellitus	
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Diabetes mellitus		
Hämatonkologische und onkologische Patientinnen und Patienten		

Tabelle 2: Definitionen der Risikogruppen

Quellen: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Robert-Koch-Institut, Center for Disease Control (USA). *Economica*: eigene Darstellung.

⁸ <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html> abgerufen 2.12.22



Hospitalisierungsstudien im Zusammenhang mit HZ geben einen umfangreichen Einblick in die Bedeutung und Konsequenzen diverser Grunderkrankungen. Dabei werden „echte“ Patientendaten in einem authentischen Kontext erhoben.

2.3 Prävalenz, Altersgruppen / Hospitalisierungsstudien

Publizierte Studien zu Hospitalisierungen weisen prinzipiell zwei verschiedene Vorgehensweisen bzw. Designs auf. Sie analysieren Charakteristika von Patienten, die ursächlich mit einer HZ-Infektion in Behandlung kamen. Alternativ widmen sie sich Patientengruppen, die ursächlich aufgrund einer bestimmten Krankheit in Behandlung gekommen waren und im späteren Verlauf eine HZ-Infektion erlebten. Beide Ansätze geben Aufschluss über Altersprofile sowie Zusammenhänge von HZ mit Komorbiditäten. Sie informieren über Risikofaktoren und verweisen indirekt auf Zielgruppen, für welche eine vorbeugende Impfung potenziell besonders relevant wäre. Während Metaanalysen einen umfangreichen generellen Überblick verschaffen (und Teil der hier ausgewerteten Fachliteratur sind), bieten Einzelstudien – soweit sie aussagekräftige Fallzahlen behandeln – einen tieferen Einblick in einzelne Aspekte. Im Folgenden werden ausgewählte (große Teilnehmerzahlen), meist aktuellere, Studien verschiedener Länder kurz mit den wesentlichen Inhalten vorgestellt. In Summe entsteht aus dem gesammelten Wissen ein Bild über die Vielschichtigkeit der Krankheit Herpes Zoster und ihrem Zusammenspiel mit Faktoren, die von medizinischer, aber auch gesundheitsökonomischer Bedeutung sind.

Batram et al. (2021) erfassen Krankendaten von 13 % der deutschen Bevölkerung, insgesamt ca. 9 Mio. Menschen ab 18 Jahren. Für den Zeitraum 2007-2018 werden gezielt Grunderkrankungen, die als HZ-Risikofaktoren bekannt sind, quantifiziert. Anschließend analysiert die Studie, bei welcher dieser Grunderkrankungen – jeweils nach Altersgruppe aufgeschlüsselt – HZ vermehrt aufgetreten ist. Abbildung 1 zeigt die relative Häufung von HZ bei einzelnen Grunderkrankungen.



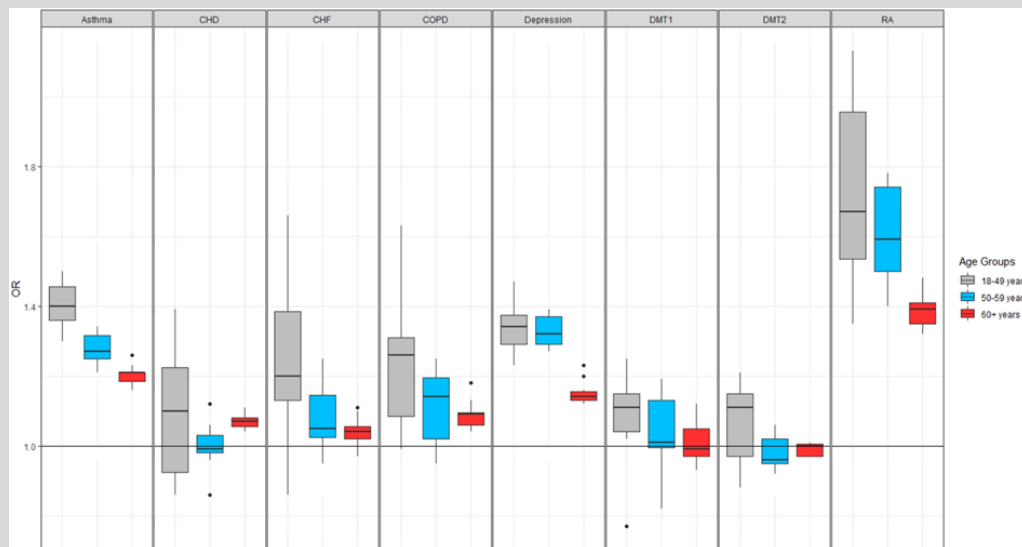


Abbildung 1: Adjustiertes Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Herpes Zoster mit assoziierten Komorbiditäten zwischen 2008 und 2018

Anmerkung: CHD Coronary heart disease, CHF chronic heart failure, COPD chronic obstructive pulmonary disease, DMT1 diabetes mellitus type 1, DMT2 diabetes mellitus type 2, OR odds ratio, RA rheumatoid arthritis. Werte über der horizontalen Linie (odds ratio 1) bedeuten ein x-fach gehäuftes Auftreten. Quelle und Abbildung aus (Batram, et al., 2021).

Eine weitere Studie verwendet Daten des größten Zentrums für Infektionskrankheiten in Kroatien, mit einem Einzugsgebiet, das ein Viertel der Bevölkerung Kroatiens umfasst (Vukelić, et al., 2020). Die Studie untersucht Muster in den Spitalsaufenthaltsdaten, hinsichtlich Grunderkrankungen, Alter, unterschiedlich schweren Formen von HZ und Aufenthaltsdauer. Ausgewertet wurden Hospitalisierungen von Patienten (Mindestalter 15 Jahre), die aufgrund einer HZ-Infektion aufgenommen worden waren.

80 % der insgesamt 1.755 Patienten waren älter als 55 Jahre. Bei rund 60 % lagen Komorbiditäten vor; am häufigsten waren Diabetes (14,6 %), Herz-Kreislauf-Störungen (24,4 %), bösartige Krebsformen (13,0 %) sowie andere Infektionen (12,9 %). Insgesamt hatten 28,2 % der Patienten mehr als zwei Komorbiditäten. Die Hälfte der Patienten hatte schwere Formen von HZ, nämlich disseminierte Zoster (22,0 %), infizierte Läsionen (14,8 %) oder Meningitis/Enzephalitis (10,4 %).

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit ähnlich angelegten Studien aus Italien, insbesondere hinsichtlich Altersstruktur der hospitalisierten Personen sowie den häufigsten Komorbiditäten. Die Kohortenstudie von Gabutti, Serenelli, Cavallaro & Ragni (2009) erfasst im Zeitraum von 1999 bis 2005 insgesamt 35.328 HZ-bedingte Hospitalisierungen in Italien. Ein Krankenhausaufenthalt dauerte durchschnittlich acht Tage. Knapp 62% waren 65 Jahre oder älter. Die häufigsten Komorbiditäten waren bösartiger Krebs, Diabetes mellitus, COPD und Autoimmunerkrankungen.

Eine landesweite Studie aus Spanien, die den Zeitraum zwischen 1998 und 2018 untersucht, gelangt zu dem Schluss, dass das altersbedingt wachsende Risiko für Virusreaktivierung jenem für schwere Verläufe vorangeht. Ein markanter Anstieg des Reaktivierungsrisikos tritt in der sechsten Lebensdekade auf. Über zwei Drittel der Fälle und 80 % der Hospitalisierungen betrafen Personen, die mindestens 50 Jahre alt waren (Masa-Calles J. , López-Perea, Vila Cordero, & Carmona-Alferez, 2021). Die Zahlen lassen sich so interpretieren, dass das Immunsystem in zwei Etappen nachgibt. Während es ab 50 Jahren eine Reaktivierung immer weniger unterbinden kann, geht der Schutz vor schwerem Verlauf, sprich, die Auswirkung einer Infektion zu unterbinden, erst einige Jahre später spürbar verloren.

Vereinfacht, im Konsens mit zahlreichen anderen Studien, lässt sich sagen: Die Anfälligkeit für HZ steigt markant im Alter von 50-55 Jahren. Das Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung steigt, leicht zeitversetzt, im Alter von 55-60 Jahren. Komorbiditäten steigern das Risiko einer Erkrankung. Viele dieser Komorbiditäten sind selbst wiederum mit steigendem Alter wahrscheinlicher.

Die Dauer eines HZ-bedingten Krankenhausaufenthalts ist über die letzten 20 Jahre und unabhängig vom Land relativ konstant geblieben und liegt bei durchschnittlich acht bis neun Tagen.

2.3.1 Immunsystemschwächende Risikofaktoren

Das Potenzial einer Erkrankung mit Herpes Zoster trägt jede Person in sich, die bereits eine Windpockeninfektion hatte. Ob eine erneute Infektion ausbricht und wie schwer HZ verläuft, hängt maßgeblich vom Immunsystem der Person ab. Drei, teils überlap-



pende, Risikofaktoren sind: Alter, diverse Vorerkrankungen sowie immunsupprimierende Medikamente (Abbildung 2). Da mit zunehmendem Alter wiederum viele Erkrankungen wahrscheinlicher werden sowie manche dieser Erkrankungen immunsupprimierende Therapien erforderlich machen, fallen bei älteren Personen 2-3 Risikofaktoren (nachteilig synergistisch) zusammen.

2.3.2 Situation in Österreich

In Österreich spielen diese drei Haupt-Risikofaktoren, und eben ihre Überlappung, eine zunehmend große Rolle.

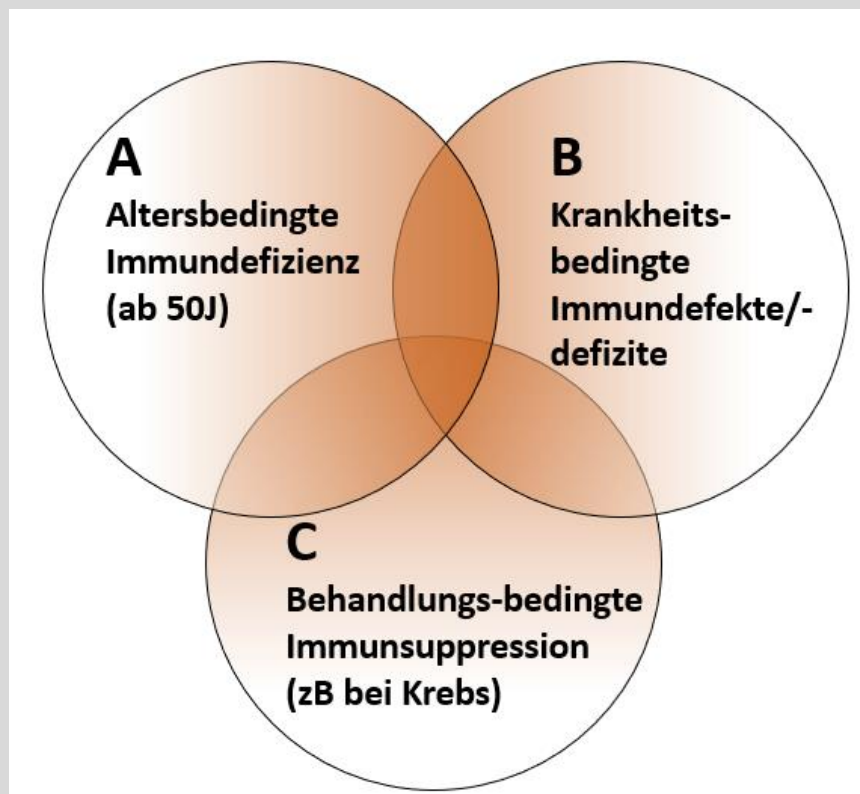


Abbildung 2: In Wechselwirkung stehende Risikofaktoren für Herpes Zoster

Quellen: *Economica*: eigene Darstellung.



Das altersbedingte Risiko für eine HZ-Erkrankung gewinnt im Zuge des zahlenmäßig großen demographischen Wandels an Bedeutung. Die obere Bevölkerungspyramide (Abbildung 3) bezieht sich auf das Jahr 2022. Die starke Auswölbung repräsentiert zahlenstarke Bevölkerungsgruppen zwischen 50 und 65 Jahren: die Babyboomer-Generation. Die zweite Alterspyramide stellt eine Bevölkerungsprognose der Statistik Austria zur erwarteten Bevölkerungsverteilung Österreichs, nach Alter, im Jahr 2040 dar. Hier zeigt sich eine starke Zunahme von Personen im Alter von über 65 Jahren (755.000 Personen) sowie zusätzlich ein starker Anstieg im Alter von über 50 Jahren (509.000 Personen). Im Vergleich zu 2022 stellt das eine relative Zunahme der Risikogruppe für Herpes Zoster um 13,5 % dar.



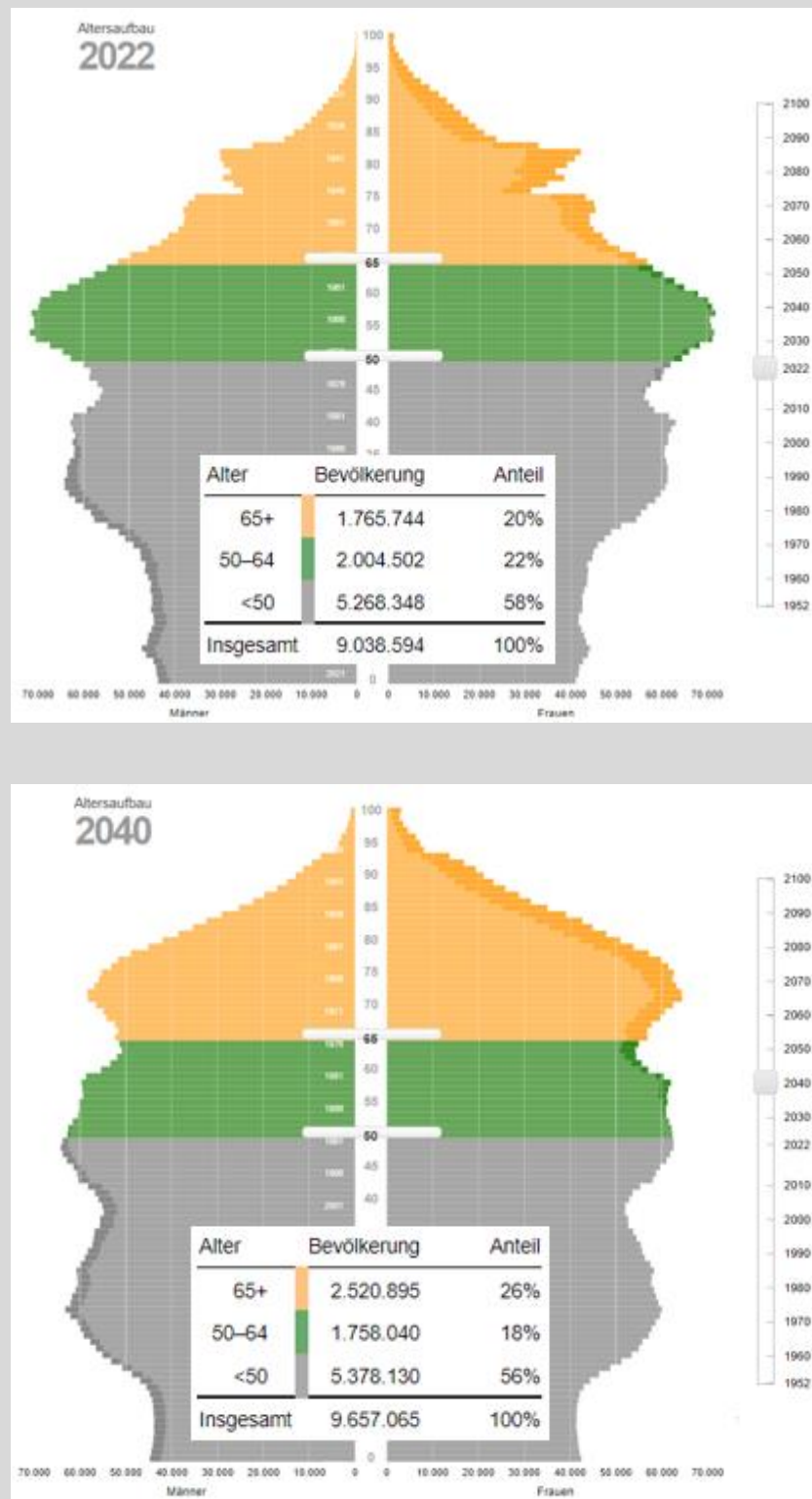


Abbildung 3: Altersentwicklung der österreichischen Bevölkerung von 2022 bis 2040 (Prognose)

Quelle: Statistik Austria, Bevölkerungsprognose laut Hauptvariante.

Ein Anstieg des Alters der Bevölkerung bringt, neben dem erhöhten Risiko einer Infektion, auch eine zunehmende finanzielle Belastung für den Sozialstaat mit sich. Bis 2040 wird es, laut Prognosen von Statistik Austria, eine Zunahme der Personen im pensionsfähigen Alter um 43 % geben, gleichzeitig eine Abnahme bei jenen im erwerbsfähigen Alter um 4 %. Das Gesundheitssystem steht damit einer Doppelbelastung gegenüber, in Form von Mehrausgaben sowie geringeren Einnahmen (die finanzierende Seite schrumpft).

Mit dem Alter der Personen nehmen auch die Prävalenzen von Grunderkrankungen zu, die ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster darstellen. Hierzu zählen Atemwegserkrankungen wie Asthma und COPD, aber auch Diabetes und kardiovaskuläre Krankheiten (Batram, et al., 2021). Ein höheres Risiko stellen außerdem Krankheiten dar, die das Immunsystem selbst oder indirekt, durch die erforderliche Einnahme immunsupprimierender Medikamente, schwächen, etwa im Zuge von Transplantationen. An HZ zu erkranken ist unter EmpfängerInnen von Organtransplantaten wahrscheinlicher (Wang, et al., 2018), insbesondere während der ersten zwei Jahre nach dem Eingriff (Bharucha, Ming, & Breuer, 2017). Krebspatienten, insbesondere jene mit Blutkrebs oder Lymphomen, haben ein über 10-fach höheres Risiko für HZ (Ward, Flowers, Gansler, Omer, & Bednarczyk, 2017). Auch rheumatische Erkrankungen bzw. deren Therapien steigern das Risiko (Tanaka, et al., 2021). Wachsende Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang den DMARDs (*Disease-modifying anti-rheumatic drugs*) zu. Eine dazu durchgeführte Kohortenstudie (Qian, Lassere, Heywood, & Liu, 2021) erfasste Personen ab 45 Jahren, welche antirheumatische Medikamente einnahmen. Unter 254.000 Teilnehmern traten 17.000 HZ-Fälle auf. Bereinigt auf Alter und Komorbiditäten sowie Kortikoid-Einnahmen, stellte sich heraus, dass insbesondere Patienten, die (biosimilar) DMARDs oder Cyclophosphamid einnehmen, häufiger an HZ erkrankten. Als Conclusio raten die Autoren ausdrücklich zu einer HZ-Impfung oder antiviralen Therapie.

Tabelle 3 zeigt die epidemiologische Bedeutung (absteigende Sortierung) und Entwicklung dieser Krankheiten für Österreich. Bei einer Vielzahl der betroffenen Personen können mehrere dieser Krankheiten gleichzeitig auftreten, deshalb dürfen die Prävalenzen nicht additiv betrachtet werden. Vielmehr soll gezeigt werden, wie präsent



jede dieser einzelnen Grunderkrankungen in der österreichischen Bevölkerung ist. Eine wesentliche Erkenntnis in diesem Zusammenhang ist die, in vielen Fällen steigende, mehrjährige Dynamik. Der parallel stattfindende Altersanstieg in der Bevölkerung wirkt katalytisch auf das Risiko von Herpes Zoster-Infektionen.

Krankheitsbild	Risikogruppen		Jährliche Inzidenz	mehrjährige Dynamik
	Prävalenz absolut	...in % der Bevölkerung		
COPD	900.000	10,06%		↑
Diabetes Typ 2	700.000	7,82%	32000	↑
Asthma	500.000	5,59%		↑
Cardiovaskuläre Krankheiten *	380.000	4,25%		↓
Krebs	367.000	4,10%	42000	↑
Schuppenflechte (Psoriasis)	300.000	3,35%		
Rheumatoide Arthritis	80.000	0,89%	4800	
Diabetes Typ 1	30.000	0,34%	2000	→
HIV	9.000	0,10%	420	→
Chronisches Nierenversagen	9.000	0,10%	1200	↑
Stammzell-Transplantation			487	→
Organ-Transplantation			662	→

Tabelle 3: Epidemiologische Prävalenz und Entwicklung der Grunderkrankungen in Österreich, die mit erhöhtem Herpes Zoster-Risiko einhergehen

Quellen: Eine Liste der Quellen wird im Appendix angeführt. Economica: eigene Darstellung.



3 Impfungen

3.1 Impfungen zur Prävention von Herpes Zoster

Wie bei allen Impfungen gilt es, Infektions- bzw. Erkrankungsrisiko sowie Schwere der Erkrankung gegen Aufwand, Effektivität und Dauer eines Impfschutzes abzuwägen. Der bisher verfügbare abgeschwächte Lebendimpfstoff (Zostavax) ist bei bestimmten Personengruppen mit eingeschränktem Immunsystem nicht einsetzbar. Der Totimpfstoff (Shingrix), ein prinzipiell anders aufgebauter Impfstoff, überwindet diese Limitierung weitgehend. Er zeichnet sich durch eine hohe, langanhaltende Wirksamkeit aus und kann auch die bisher nicht adressierbaren Zielgruppen erreichen. Er stellt damit ein neues Instrument zur HZ-Prävention dar, welches einige Länder bereits in ihre kostenlosen Erwachsenen-Impfprogramme aufgenommen haben.

3.2 Kurzporträt des Impfstoffes RZV

Der Totimpfstoff besteht aus einem rekombinanten Oberflächenglykoprotein gE des Varizella-Virus und dem Wirkverstärker, AS01_B. Das rekombinante Antigen ist ein VZV-spezifisches, stark immunogenes Protein, welches auf der Virusoberfläche in hoher Kopienzahl vorliegt und das primäre Ziel für die VZV-spezifische Immunantwort darstellt. AS01_B ist ein Adjuvanssystem, das eine besonders potente Immunantwort hervorruft und unter anderem auch im Ebola-Impfstoff Verwendung finden (Nielsen, et al., 2021). Dank Adjuvans führt die Impfung mit RZV zu einer um ein Vielfaches gesteigerten spezifischen Immunantwort gegen das rekombinante Antigen gE (Chlibek, et al., 2013) (Heineman, Cunningham, & Levin, 2019). RZV wird als zweimalige Impfung verabreicht, welche gegenüber einer einmaligen Impfung eine vierfach höhere gE-spezifische zelluläre Immunantwort erzielt (Heineman, Cunningham, & Levin, 2019).

3.2.1 Wirksamkeit Überblick und Metaanalysen

In einem systematischen Review und einer Metaanalyse zu HZ-Impfstoffen (17 randomisierte klinische Studien) und 19 Kohortenstudien untersuchten Xia et al. (2022) die Effektivität von Shingrix und Zostavax in immunkompetenten und -supprimierten Personen. In den eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien wies der Totimpfstoff eine Wirksamkeit von 94% gegenüber Placebo auf. Kohortenstudien nach



Markteinführung ("real world data") zeigten für Shingrix eine hohe Wirksamkeit von 70%. In Immunsupprimierten lag die Wirksamkeit immer noch bei 65% bzw. 60% (klinische Studien vs. Kohortenstudien). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Mbinta et al. (2022) in ihrem Review. Ihre Beobachtungen zu Shingrix beziehen sich auf zwei große Kohortenstudien (Izurieta, et al., 2021) (Sun, et al., 2021), welche als „real world data“ Beachtung erzielten (Harpaz, 2021) (Marra & Lalji, 2022). In der retrospektiven Kohortenstudie von Izurieta et al., in der Personen ab 65 Jahren eingeschlossen waren, lag die Wirksamkeit in der Verhinderung von Herpes Zoster bei 70%. Bei den über 65-Jährigen, immunsupprimierten Personen, lag die Wirksamkeit des RZV bei 64 %. Sie schützte außerdem zu 67 % vor Zoster Ophtalmicus und zu 76 % vor postherpetischer Neuralgie. In der zweiten Kohortenstudie (Sun, et al., 2021) wurde unter immunkompetenten 50- bis-79-Jährigen ein Schutz vor HZ-Erkrankung von 86,8 % ermittelt; eine hohe Effektivität (80,3 %) gab es auch in der Altersgruppe 80+.

3.2.2 Nebenwirkungen

Eine Zusammenfassung von Nebenwirkungen, die in einzelnen klinischen Studien zum RZV beobachtet wurden, liefert der Review (Bharucha, Ming, & Breuer, 2017). Dabei traten lokale und systemische Nebenwirkungen (Schmerzen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Myalgie) bei vielen Geimpften auf, die jedoch meist innerhalb von drei Tagen abgeklungen waren. Unter gemeldeten Fällen von Nebenwirkungen gibt es mehr Frauen als Männer.⁹ Auch nach mittlerweile Millionen verimpfter Dosen wird der Impfstoff als sicher und effektiv wahrgenommen (Marra & Lalji, 2022). Nebenwirkungen sind laut einer jüngsten Studie an Mäusen, auf die Produktion inflammatorischer Cytokine zurückzuführen (Nakayama, Sawada, & Ito, 2022).

⁹ https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&Portal-Path=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+110558624



3.3 Impfempfehlungen

Die Impfempfehlungen variieren je nach Land, folgen aber einem generellen Muster. Ab einem Alter von 50 bis 60 Jahren, sowie bei jüngeren Personen bestimmter Risikogruppen wird eine Impfung empfohlen. Abbildung 4 fasst die Impfempfehlungen mehrerer Länder zusammen. Die Darstellung differenziert nach Alters- und Risikogruppen, sowie Lebend- und Totimpfstoff (Parikh, Widenmaier, & Lecrenier, 2021). Einmal ausgesprochene Impfempfehlungen haben einige Länder inzwischen erweitert; nachträgliche Einschränkungen gab es hingegen nicht. Es gibt weitere Länder, die (inzwischen) Impfempfehlungen ausgesprochen haben und in der Abbildung (noch) nicht erfasst sind. Hierzu zählen beispielsweise Japan (2018), Australien (2021), die Schweiz (2021) und Neuseeland (2022).

Die Impfempfehlung bezüglich Herpes Zoster in Österreich richtet sich an Personen über 50 Jahre sowie an Personen ab 18 Jahren mit schweren Grunderkrankungen oder Immunsuppression.

Wie in den vorangegangenen beiden Kapiteln ausgeführt, ist bei HZ-Erkrankungen in Österreich, aufgrund der demographischen und epidemiologischen Entwicklung, mit wachsenden Fallzahlen zu rechnen. Dieser Entwicklung lässt sich vorbeugend gegensteuern. Der Wert einer verfügbaren, sicheren und wirksamen Impfung spiegelt sich in internationalen Studienergebnissen und Empfehlungen wider.



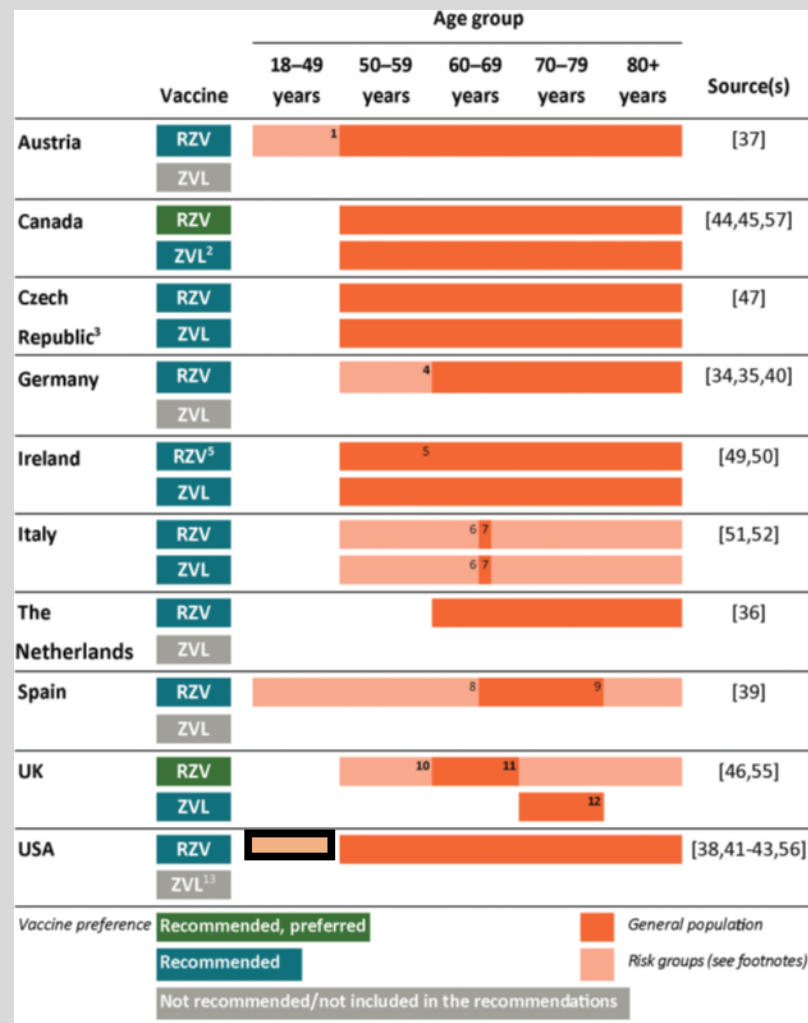


Abbildung 4: Internationale Impfpfehlungen

Anmerkung: RZV = Shingrix, ZVL = Zostavax. Quellen: (Parikh, Widenmaier, & Lecrenier, 2021). (Die Ziffern in den orangefarbenen Balken stehen für konkret definierte Vorerkrankungen. Economica: Ergänzungen.

4 Ökonomische Aspekte

Dieses Kapitel widmet sich den wirtschaftlichen Aspekten rund um Herpes Zoster sowie möglichen finanziellen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem und die individuelle gesundheitliche Situation.

4.1 Kosteneffektivität der Impfung mit RZV

Eine wesentliche Entscheidungsgrundlage für die Einführung einer Impfung oder deren Empfehlung ist die Kosteneffektivität.

Für einige Länder liegen Berechnungen zur Kosteneffektivität der RZV-Impfung vor. Eine Auswahl der Studien ist in Tabelle 4 aufgelistet. Es handelt sich dabei um Markov-Modell-basierte Prognosen. Aufgrund deutlich divergierender Gegebenheiten und Annahmen, etwa hinsichtlich (Alters-)Zielgruppe, Impfrate und -kosten, langfristiger Wirkungsdauer bzw. Immunitätsrückgang sowie national individuell definierter „willingness-to-pay“-Grenzwerte, sind die Studienaussagen quantitativ sowie teilweise auch qualitativ (bezüglich „kosteneffektiv ja/nein“) nicht unmittelbar vergleichbar. Dennoch bieten sie in ihrer Vielgestaltigkeit eine Orientierungsgrundlage. Evidenzen für einen Impfschutz von mindestens 10 Jahren liegen erst seit Ende 2022 vor. Berechnungen der Kosteneffektivität, die oft auf vorsichtigeren (d.h. kürzeren) Annahmen zur Wirkungsdauer von RZV beruhen, wären im Zuge des wachsenden Erkenntnisgewinns entsprechend zu aktualisieren. Ebenso wären Kostenentwicklungen des Impfstoffs zu berücksichtigen. Die Impfungen würden zunehmend wirtschaftlicher werden, wenn man davon ausgeht, dass die Wirkungsdauer bisher tendenziell unterbewertet wurde und der Preis des Impfstoffs (etwa aufgrund von Skaleneffekten in der Produktion) eher fallen als steigen wird. Weshalb in den Studien die Preisannahmen zum (selben) Impfstoff variieren, ist unklar. Der Zeitpunkt der Studie sowie länderspezifische Konditionen sind mögliche Einflussgrößen. Manche Studien differenzieren die Kosten für Impfstoff und Administration.

Bei der Zusammenstellung von Kosteneffektivitäts-Studien bietet sich an, auch Bewertungen des bisherigen Impfstoffs, Zostavax, zu berücksichtigen. Die Relevanz ergibt sich daraus, dass aktuelle Bewertungen zu RZV oft nicht nur einen Vergleich zu „keine Impfung“, sondern auch zur Zostavax-Impfung durchführen. Falls aktuelle RZV-Studien



eine höhere Kosteneffektivität gegenüber Lebendimpfstoff ergeben und wurde der Lebendimpfstoff im betreffenden Land und Impfalter einst als kosteneffektiv eingestuft, so resultiert daraus eine zusätzliche Bestätigung zur generellen Kosteneffektivität des Totimpfstoffes RZV. Studien, die Zostavax und Shingrix unmittelbar und bei den gleichen eng definierten Zielgruppen gegenüberstellen, beispielsweise (Wolff, et al., 2021), erfordern besondere Vorsicht bei der Ergebnisinterpretation. Ein Vorteil der RZV-Impfung liegt insbesondere darin, den Hochrisikogruppen für HZ, also Immungeschwächten, Schutz zu bieten und (überdurchschnittliche hohe) Kosten zu vermeiden. Bleibt genau diese, mit den Lebendimpfstoff nicht adressierbare, Gruppe in der Bewertung unberücksichtigt, wird die Kosteneffektivität des Totimpfstoffes unterbewertet.

Zwei Studien berechnen, wie viel eine Dosis RZV maximal kosten dürfte, damit Impfungen für die jeweils charakterisierte Zielgruppe kosteneffektiv wären (Curran, et al., 2021) (Pieters, Ogunjimi, Beutels, & Bilcke, 2022).



Land	Referenz	Shingrix Preis/Dosis	Zielgruppe	ICER (Kosten/QALY)	Kosteneffektiv ja/nein ; Kostenobergrenze/QALY (willingness-to-pay)
Deutschland	(Curran et al. 2021)	€133,62 40% Impftrate, 70% 2nd-dose-compliance	>50J >60J >70J	€39.337 €40.661 €48.632 Impfalter >50J wäre am kosteneffektivsten	Ja Ja Ja WTP €50.000
Belgien	(Pieters et al. 2022)	€140+€27 admin	>50J >60J >70J >80J >85J	€87,412 €107.951 €98.226 €97.522 €125.938	nein, Preis müsste auf €55 bis €32/Dosis sinken. WTP €40.000
Schweden	(Wolff et al. 2021)	Zostavax €122; Shingrix €140	>65J	Zostavax € 200.000 Shingrix €170.000 bewertet primär Zostavax (als nicht kosteneffektiv)	(nein) WTP €50.000
Schweiz	(Vakili 2021)	\$122+\$20 admin	>60J	\$10.882	ja
Norwegen	(Flem et al. 2022) (Merck)	fulltext n.a.	>60 >65 >70	am kosteneffektivsten wäre Impfung >65J health care system perspective 23.680€ societal perspective 23.830€	ja
Italien	(van Oorschot et al. 2017) (GSK)	k.A. 20% Impftrate, 70% 2nd-dose-compliance	>65	>65J; k.A., modelliert nur vermiedene Fälle, nicht die Kosten	befürwortet Impfung; Deutlich effektiver als ZVL; keine Absolutangaben zu Kosten
Italien	(Volpi et al. 2020)	k.A.	>65J	modelliert vermiedene Fälle und HZ-Behandlungskosten; Impfkosten bzw. Preis/QALY nicht ermittelt	staatliches Gesundheitssystem spart €12,4 Mio mit Shingrix gegenüber Zostavax
UK	(van Oorschot et al. 2019) (GSK)	48% Impftrate, 70% 2nd dose complacance	50J 60J 65J 70J 80J	Der größte public health impact ergäbe sich bei Impfung von Altersgruppe 60-65J	k.A., berechnet Anzahl nötiger Impfungen pro vermiedenem HZ- oder PHN-Fall (9-10 bzw. 54-55)
Kanada	(McGirr et al. 2019)	€84	>60	≥60 €19.500	ja WTP €34.500
Kanada	(Drolet et al. 2019)	\$100	>50 >60, >65, >70, >75, >80, >85	Je nach Annahmen schwankt ICER sehr, er liegt jedoch für Altersgruppen >60J unter dem WTP (\$45.000/QALY)	ja, ab 60J WTP \$45.000
Japan	(Teng et al. 2022b)	€113+€22 admin	>65	payer perspective €29.000; societal perspective €26.500	ja WTP €38.000

Tabelle 4: Auswahl internationaler Kosteneffektivitäts-Studien

Quellen: in Spalte „Referenz“. Economica: eigene Darstellung



Die Impfung mit RZV wird mehrheitlich als kosteneffektiv bewertet und die Compliance zur Zweitimpfung als sehr wichtig erachtet. Die meisten Studien bewerten nur die direkten Kosten der Erkrankung, allerdings kommen erhebliche indirekte Kosten hinzu. Laut einer 8-Länder-Umfragestudie unter Beschäftigten ist die HZ-Erkrankung meist mit Krankenstand und verringerter Arbeitseffektivität verbunden (Rampakakis, et al., 2017) und hierdurch wiederum mit verminderter Lebensqualität (siehe auch: Erhebung (Curran, et al., 2018))

Modelle zur Bewertung der Kosteneffektivität der RZV-Impfung für Österreich sind derzeit in Ausarbeitung.

Im Folgenden werden besondere Teilaspekte mit ökonomischem Bezug vorgestellt, die in einer (sensu stricto) Kosteneffektivitäts-Studie unberücksichtigt oder nur ansatzweise erfasst würden.

4.2 Hospitalisierungen

Hospitalisierungen sind HZ unmittelbar in zweierlei Weise zuzuschreiben. Zum einen müssen Personen im Fall eines schwereren HZ-Verlaufs (überhaupt) hospitalisiert werden. Zum anderen verlängern sich im Fall einer HZ-Erkrankung die Spitalsaufenthalte, die aufgrund einer anderen Erkrankung stattfinden (Blein, et al., 2015). Hospitalisierungen können jedoch auch indirekt anfallen, nämlich dann, wenn eine (durchlaufene) HZ-Erkrankung den Körper nachhaltig schwächt und für Folgeerkrankungen anfälliger macht. In Spitalsstatistiken ist die letztere Gruppe schwer zu identifizieren/beziffern, da HZ weder Einweisungsursache ist noch HZ während des Aufenthalts auftritt.



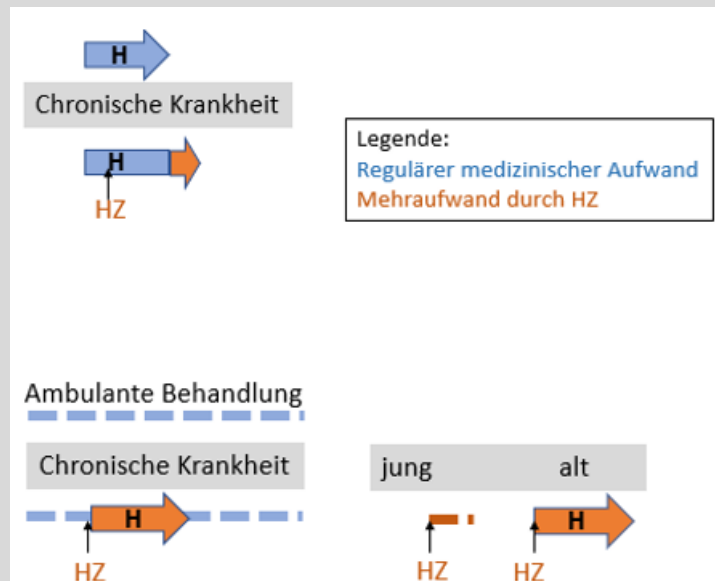


Abbildung 5: Effekt von Herpes Zoster als Komorbidität auf Hospitalisierungen und deren Dauer

Quellen: (Blein, et al., 2015); (Vukelić, et al., 2020);Economica: eigene Darstellung.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht sind Beobachtungen aus vorgestellten Hospitalisierungsstudien (Vukelić, et al., 2020) (s. Kapitel 2.3) besonders relevant und in Abbildung 5 vereinfacht dargestellt.

- Bei jüngeren Personen fanden Hospitalisierung nur bei schwererem HZ-Verlauf statt.
 - Patienten mit höherem Alter und/oder Komorbiditäten wurden bereits bei vergleichsweise leichtem HZ-Verlauf hospitalisiert.
- ➔ Interpretation: Diese Vorsichtsmaßnahme bedeutet eine teilweise Entkopplung von Hospitalisierungsaufwand und Schwere des HZ-Verlaufs, sprich: Fallzahlen und Kosten verhalten sich nicht proportional. Je älter eine Population ist und je häufiger Komorbiditäten auftreten, desto höhere HZ-Behandlungskosten fallen an.

Für Frankreich liegen Studienergebnisse vor, inwieweit sich HZ als Komorbidität auf die Behandlungsdauer einer Grunderkrankung auswirkt (Blein et al., 2015). Ausgewertet wurden retrospektiv 2.571 Spitalsaufenthalte (Patientenalter ab 50J, durchschnittlich 73 J, Aufenthaltsdauer 9,5 Tage). Die Patienten waren ursächlich aufgrund einer chronischen Erkrankung eingewiesen worden, wobei HZ als Komorbidität auftrat. Immunsupprimierte Fälle wurden bewusst exkludiert. Die fünf häufigsten Grunderkrankungen von Patienten mit Komorbidität HZ und dazugehöriger Aufenthaltsdauer sind in Tabelle 5 dargestellt. Gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe (jeweilige Grunderkrankung, aber kein HZ) dauerten Spitalsaufenthalte, bei denen HZ als Komorbidität auftrat, signifikant länger (um 3-6 Tage), entsprechend stiegen die Aufenthaltskosten (um 850-2.000 €/Aufenthalt).

		Circulatory system	Respiratory system	Osteoarticular system	Digestive system	Diabetes
Durchschn. Aufenthaltsdauer (Tage)	Mit HZ als Komorbidität	11	12	9	8	9
	Kein HZ	5	7	6	2	5
Durchschn. Aufenthaltskosten (€)	Mit HZ als Komorbidität	4.228	4.534	4.475	3.601	3.510
	Kein HZ	3.371	3.589	3.553	1.590	2.523
Mehrkosten (€)		857	945	922	2,011	987
Mehrkosten %		25 %	26 %	26 %	126 %	39 %

Tabelle 5: Vereinfachte Reproduktion (Blein, et al., 2015) – Auswirkungen von Herpes Zoster als Komorbidität auf Aufenthaltsdauer und Kosten

Quelle: (Blein, et al., 2015)

4.3 Krankenanstalten

Krankenanstalten könnten, wie im vorigen Abschnitt zu Hospitalisierungen und deren Dauer gezeigt wurde, durch eine Reduktion der HZ-Fälle entlastet werden. Ein Potentialszenario für die HZ-Impfung in Österreich soll dies verdeutlichen. Betrachtet man



die Bevölkerung über 50 Jahre, so müssen für eine verhinderte Herpes Zoster-Infektion sechs Personen mit dem RZV geimpft werden (Curran, et al., 2021). Die Zahlen zur jährlichen Inzidenz von Herpes Zoster bei Personen über 50 Jahren liegen in Österreich im Bereich 30.000-37.000, wobei es keine genaueren Schätzungen gibt.¹⁰ Die jährliche Hospitalisierungsrate liegt zwischen 4,5 % und 7,4 %, während der durchschnittliche stationäre Aufenthalt bei 8-9 Tagen liegt.¹¹ Aus diesen Eckpunkten lässt sich ein Intervall aus einem Minimum und einem Maximum bilden, das aufzeigt, wie viele Personen über 50 Jahre (bei ansonsten unveränderter jährlicher Inzidenz) geimpft werden müssten, um eine Hospitalisierung zu verhindern. Dabei ist zu beachten, dass sich die verhinderten Hospitalisierungen auf die restliche Lebenszeit der geimpften Personen beziehen. Das bedeutet also nicht, dass diese Hospitalisierungen im gleichen Jahr verhindert werden. Eine genauere Schätzung der verhinderten Hospitalisierungen über das Aggregat kann daher nur über eine Modellierung der jährlichen Durchimpfungsraten, demographischen Prognosen und dem veränderten Bestand der Personen mit ausreichendem Impfschutz berechnet werden. Die Demonstration dieses Szenarios soll vielmehr zur Darstellung der Größenordnung zwischen den nötigen Impfungen zur Verhinderung der Krankheit und zur Verhinderung einer Hospitalisierung dienen. Abbildung 6 zeigt die entsprechende Bandbreite auf. In der konservativsten Schätzung würden 135 Impfungen über die durchschnittliche restliche Lebenszeit der Altersgruppe 50+ zu einer Reduktion der Krankenhausaufenthalte von 8-9 Tagen führen, die ausschließlich auf Herpes Zoster zurückzuführen sind. Im besten Fall, auf Grundlage aller möglichen Kombinationen der oben genannten Eingangsvariablen, könnte man diese Reduktion bereits mit 82 Impfungen erreichen. Die Kosten der Summe dieser Impfungen kann also den Kosten der Krankenhaustage, die verhindert wurden, gegenübergestellt werden.

¹⁰ Grundlage bilden die Studien von (Ultsch, et al., 2013) und (Hillebrand, Bricout, Schulze-Rath, Schink, & Garbe, 2015) für Deutschland.

¹¹ Zur Berechnung der Hospitalisierungsraten wurden die Spitalsentlassungen von Personen ab 50 Jahren nach ICD-10 3-Steller der Statistik Austria für die Jahre 2018 – 2021 herangezogen. Die Diagnose B02 (Herpes Zoster) wurde im Minimalszenario angenommen. In weiteren Szenarien wurde G53 (Krankheiten der Hirnnerven bei anderenorts klassifizierten Krankheiten) zu B02 hinzugefügt.



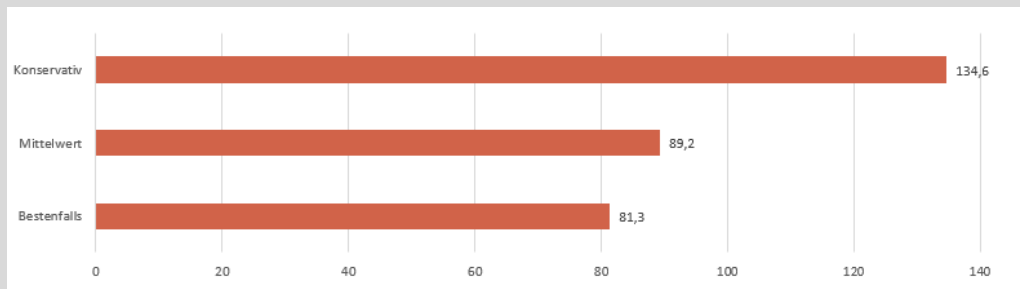


Abbildung 6: Benötigte Anzahl der HZ-Impfungen, um eine (1) Hospitalisierung zu verhindern.

Quellen: Statistik Austria; (Curran, et al., 2021); Economica: eigene Berechnungen.

4.4 Therapie-Effizienz (Frühdiagnosen)

Ab einem Alter von 50 Jahren steigen, neben dem Risiko von Herpes Zoster, auch die Risiken und Prävalenzen anderer Erkrankungen markant an. Diese können auch das HZ-Risiko verstärken, indem sie das Immunsystem direkt schwächen (z.B. COVID-19) oder die Gabe immunsupprimierender Medikamente (z.B. Kortikoide) erfordern. Rheumatische Erkrankungen können anfälliger für Infektionskrankheiten machen, und gehen oft mit einer Behandlung mit Immunsuppressiva einher, die die Effektivität von Impfungen senken können (Friedman, Curtis, & Winthrop, 2021).

Eine, im Zusammenhang mit Früherkennung, bedeutende Gruppe von Diagnosen stellen Krebserkrankungen dar. Laut eines Berichts der Statistik Austria zu Krebserkrankungen in Österreich, aus dem Jahr 2022, lebten mit Ende 2019 rund 376.000 Personen mit einer vorangegangenen Krebsdiagnose. Die altersspezifische Inzidenz liegt ab 55 Jahren bei etwa 7 bis 8 pro 1.000. In die Altersgruppen ab 45 Jahren fallen rund 90 % der diagnostizierten Erkrankungsfälle (STATISTIK AUSTRIA, 2022).

Immunsuppressiva in der Krebstherapie machen anfälliger für Infektionskrankheiten, und so auch für HZ. Krebspatienten, insbesondere jene mit Blutkrebs oder Lymphomen, haben ein über 10-fach höheres Risiko für HZ. Bei Krebspatienten konnte, sofern



ein Impfschutz vor Antritt der Chemotherapie vorlag, das HZ-Risiko halbiert werden (über 60-Jährige) (Ward, Flowers, Gansler, Omer, & Bednarczyk, 2017). Ein manifestierter Impfschutz zu Diagnosebeginn ermöglicht einen ehestmöglichen Therapiebeginn. Wie wichtig dieser ist, zeigt eine Metastudie von Hanna et al. (2020), in der 34 Krebsstudien mit insgesamt 1,2 Mio. beobachteten Patienten ausgewertet wurden. Je nach Krebsart erhöht sich bereits bei nur 4-wöchiger Verzögerung das Sterberisiko um 3-13%. Beispielsweise bedingt ein um 8 Wochen verspäteter Beginn einer Brustkrebstherapie eine Mortalität von 14% statt 12% (bei sofortigem Beginn).

Bei einer ehestmöglichen Impfung ab 50 Jahren trägt die Herpes-Zoster-Impfung mit RZV daher auch zum Therapieerfolg anderer Krankheiten bei. Dies geschieht über mehrere Wirkungskanäle. Es wird die Belastung des Patienten durch die Risikoreduktion von Herpes Zoster als Komorbidität vermieden, stationäre Aufenthalte können verkürzt werden, Therapien können früher beginnen und außerdem wird ein effizienterer Einsatz von immunsupprimierenden Medikamenten (z.B. JAK-Inhibitoren) ermöglicht. Alle diese genannten Punkte würden ohne Impfung als zusätzliche Risikofaktoren, im Zusammenhang mit dem Therapieerfolg, auftreten. Auch ermöglicht ein vorliegender Impfschutz, den Wert von (Früh-)diagnosen uneingeschränkt geltend zu machen.

4.5 Schlaganfallrisiko

Seit der Jahrtausendwende haben sich Grundlagen- und medizinische Forschung zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Herpes Zoster und Schlaganfall intensiviert. Es gibt über 600 peer-reviewed Publikationen¹². Ein aktueller Reviewartikel, welcher die Evidenz der letzten fünfzehn Jahre zusammenstellt, kam zum Ergebnis: In zehn von elf umfangreichen Studien von Ländern weltweit wurde ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko infolge von HZ festgestellt (Yawn, Lindsay, Yousefi, & Wang, 2023). Damit bestätigen sich einmal mehr Befunde vorangegangener Metaanalysen (Erskine,

¹² Web of science, Abfrage „stroke AND zoster“; 30.3.2023



et al., 2017) (Marra, Ruckenstein, & Richardson, 2017). Dass ein kausaler Zusammenhang besteht, wird nicht zuletzt mit dem wachsenden Verständnis zum zugrundeliegenden Mechanismus unterstrichen (Wu, Chuang, & Lin, 2019).

4.5.1 Schlaganfall infolge von HZ - Mechanismus

Bei HZ können die reaktivierten Varizellaviren in hirnersorgende Gefäße (intra- und extrakranielle Arterien) wandern und deren Wände schädigen. Geschädigte Arterienstrukturen und weitere Umlagerungen begünstigen in Folge Thrombose, Nekrose und die Bildung von Aneurysmen – wesentliche Faktoren, die anfälliger für Schlaganfall machen.

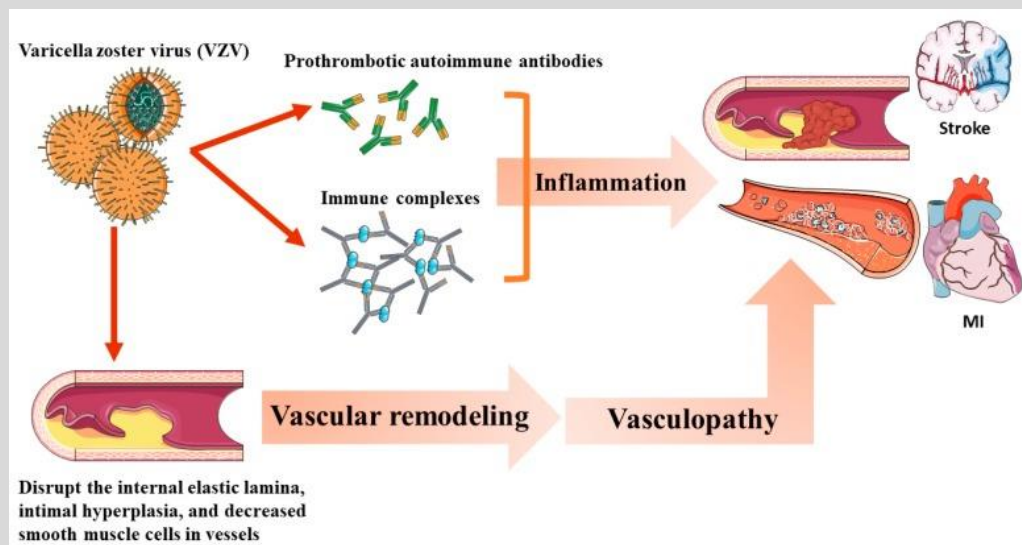


Abbildung 7: Potenzieller Mechanismus für Schlaganfall und Herzinfarkt (myocardial infarction) infolge von HZ

Quellen: Abbildung aus: (Wu et al., 2019)

Eine detailliertere mechanistische Erklärung für das langfristig erhöhte Schlaganfallrisiko infolge von HZ erbrachten jüngste Analysen von (Bubak, et al., 2022). Im Körper systemisch verbleibende Virusfaktoren beeinflussen die Plasma-Exosomen, welche daraufhin prothrombotische Signale aussenden. Die damit begünstigte Thrombose, aber auch vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine in die Hirnblutgefäße, können letztendlich den Schlaganfall auslösen.

4.5.2 Risikoerhöhung – Ausmaß und Dauer

Um wieviel und über welchen Zeitraum HZ anfälliger für Schlaganfall macht, können Kohortenstudien von tausenden Patienten mit HZ-Vergangenheit und, auf Faktoren wie Alter, weitere Krankheiten, sowie Zigarettenkonsum entsprechende Kontrollgruppen, beziffern. Zur Einschätzung des Risikos generell (etwa für die Bevölkerung Österreichs, 50+) bieten Metaanalysen gute Orientierungswerte, da individuelle Abweichungen aufgrund studienspezifischer Designs und nationaler Gegebenheiten nicht (verzerrend) überbewertet werden. Die Metaanalyse (Marra, Ruckenstein, & Richardson, 2017) von neun Studien (acht Länder, Kohortenstudien, insgesamt über 300.000 HZ-Fälle¹³) fand heraus, dass HZ-Patienten über ein Jahr hinweg anfälliger (altersbereinigte Erhebungen) für Schlaganfall waren. Das relative Risiko lag anfangs am höchsten, nämlich im ersten Monat nach (akuter Phase von) HZ bei durchschnittlich 1,78x, im dritten Monat noch bei 1,43x, und nach einem Jahr bei 1,2x.

¹³ <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2278-z/tables/1>



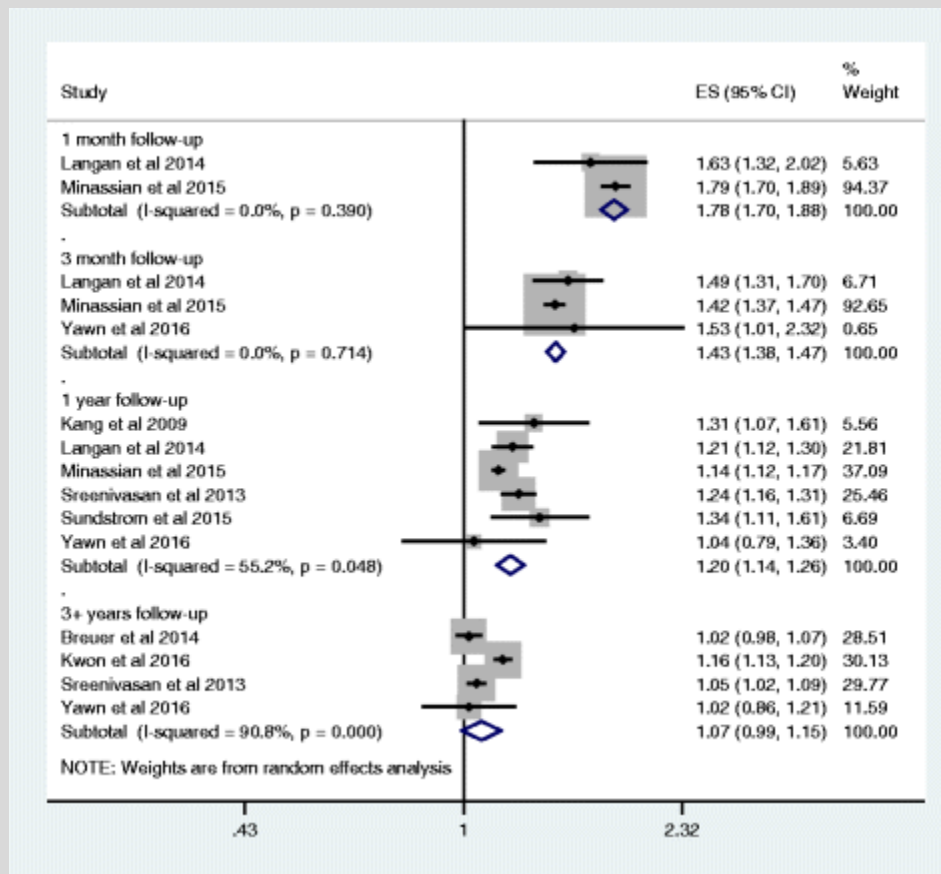


Abbildung 8: Metaanalyse. Erhöhtes Schlaganfallrisiko infolge von HZ

Quellen: Abbildung aus: (Marra et al., 2017)

Beobachtete vermehrte Schlaganfälle unter Personen mit HZ-Vergangenheit legen nahe, dass eine vermiedene (schwere) HZ-Erkrankung auch eben dieses erhöhte Schlaganfallrisiko vermeiden kann, sprich eine Impfung indirekt bei manchen Personen einen Schlaganfall abwenden könnte. Hinweise hierfür fanden (Parameswaran, et al., 2022) in einer retrospektiven Kohortenstudie in den USA, welche außerdem das erhöhte Risiko für Schlaganfall bestätigte. Erfasst wurden Daten von über 2 Mio. Personen ab 18 Jahren, die ärztliche Versorgung in Anspruch genommen hatten, darunter

rund 72.000 HZ-Fälle. Es stellte sich heraus, dass innerhalb von 30 Tagen nach einer HZ-Infektion ein um 1,9-fach erhöhtes Risiko für Schlaganfall besteht (konform mit der Metaanalyse von (Marra, Ruckenstein, & Richardson, 2017)). Unter Personen, die vorher mit dem Lebend- oder Totimpfstoff mindestens einmal geimpft worden waren (und dennoch eine HZ-Infektion durchmachten), waren relativ weniger (0,77x bzw. 0,57x) von Schlaganfall betroffen. Bei den hier betrachteten Personen hat eine Impfung also nicht die Infektion an sich, jedoch deren Verlauf und Folgekomplikation (Schlaganfall) abgewendet. Conclusio der Autoren (Marra, Ruckenstein, & Richardson, 2017): *„Vaccination may therefore be viewed as a protective tool against the risk of neurologic post-infection sequelae.“*

Das Potential einer Impfung, indirekt Schlaganfälle abzuwenden, wird in der Fachwelt diskutiert, ebenso die dringende Notwendigkeit entsprechender Studien (Dalli, Kim, & Kilkenny, 2021). Viele Studien zum HZ-Schlaganfall Zusammenhang betonen in ihrer Conclusio die Bedeutung einer Impfung. Beispielsweise:

- (Curhan, et al., 2022): *„HZ is associated with higher long-term risk of a major cardiovascular event. These findings suggest there are long-term implications of HZ and underscore the importance of prevention.“*
- (Marra, Ruckenstein, & Richardson, 2017): *„Vaccination should be encouraged in patients at high risk of cardiovascular disease.“*
- (Dalli, Kim, & Kilkenny, 2021): *„There may be potential for HZ vaccination to become a cornerstone strategy for stroke prevention in conjunction with existing primary prevention measures and in turn reduce the global burden of stroke.“*
- (Parameswaran, et al., 2022): *„Patients had a significantly higher risk of stroke within the first month following recent herpes zoster infection. Receipt of at least one zoster vaccination was found to mitigate this increased risk. Vaccination may therefore be viewed as a protective tool against the risk of neurologic post-infection sequelae.“*
- (Grose, 2018): *„Obviously, administration of herpes zoster vaccines to older adults may prevent stroke secondary to HZO.“*



- (Bubak, et al., 2022): „*These results can potentially change clinical practice through addition of antiplatelet agents for HZ and initiatives to increase HZ vaccine uptake to decrease stroke risk.*”

Auch die Studie (Tung, et al., 2020) zur reziproken Erkenntnis, nämlich erhöhtes HZ-Risiko infolge eines Schlaganfalls, mündet in einer Impfempfehlung:

- (Tung, et al., 2020): „*Physicians should know about that adults with stroke have a higher than normal risk of herpes zoster. Thus, physicians must be acquainted with proper antiviral therapy and pain control to bring down the morbidity that ensues from herpes zoster. Use of herpes zoster vaccine may be considered in stroke patients.*”

Dieser reziproke Zusammenhang ist nach derzeitigem Wissensstand so zu erklären, dass lokale Entzündungsreaktionen infolge eines Schlaganfalls immunsuppressive Antworten in entfernten Geweben auslösen kann. Durch das somit geschwächte Immunsystem wird wiederum die Reaktivierung des Virus begünstigt. Konsequenz ist eine HZ-Erkrankung. Als weitere Erklärung der beobachteten HZ-Mehrung unter Schlaganfallbetroffenen wird die Verbindung Schlaganfall→Depression→HZ gesehen (Tung, et al., 2020). Sie stützt sich auf die Tatsache, dass Personen, die einen Schlaganfall erlebt haben, häufig depressiv werden (Creutzfeldt, Holloway, & Walker, 2012). Der depressive Zustand wiederum schwächt das Immunsystem und macht dadurch anfälliger für eine Virusreaktivierung.

4.5.3 HZ Folgekomplikationen – Schlaganfall und darüber hinaus

Das Ausmaß/Spektrum an HZ-bedingten Gefäßschädigungen und deren Konsequenzen zeigt sich mit wachsendem Erkenntnisgewinn. Betroffen sind offenbar nicht nur Hirn- sondern auch Herzblutgefäße (Nagel & Bubak, 2018). Eine aktuelle Nature-Publikation verweist auf schwere (Spätfolge)-Komplikationen im Zusammenhang mit HZ, welche weit über Schlaganfall hinausgehen (Horev, et al., 2023). Major Adverse Cardiac and



Cerebrovascular Events (MACCE¹⁴) standen im Visier der retrospektiven Kohortenstudie eines zentralen Großspitals in Israel¹⁵. Erfasst wurden Daten über den Zeitraum 2001-2018 von je 21.000 HZ-Patienten (1, 5 und 15 Jahre nach HZ) und ihren Pendants (*matches*) in einer detailliert bereinigten Kontrollgruppe (z.B. bereinigt auf gleichviele Diabetes-, Bluthochdruck-, Raucherfälle). In der HZ-Gruppe – und zwar unabhängig davon, ob Patienten antivirale Medikamente bekommen hatten oder nicht – traten im ersten Jahr nach Infektion 1,2x öfter MACCEs auf als in der Kontrollgruppe. Außerdem war die Überlebensrate nach einer MACCE geringer in der HZ- gegenüber der Kontrollgruppe (54% vs. 74%); konkret bei Schlaganfall, betrug sie 62% bzw. 84%.

Der potenziell unterschätzte Mehrwert einer präventiven Impfung wird sich erst in vollem Umfang zeigen können, wenn Studienergebnisse zu konkreten Verdachtskomplikationen in geimpften und nichtgeimpften Personen vorliegen. Wenn auch rein statistisch nur ein Bruchteil der HZ-Erkrankten in späterer Folge mit Schlaganfall¹⁶ oder sonstiger MACCE rechnen (oder daran sogar sterben) muss, so könnte eben dieses erhöhte Risiko ausschlaggebend für die individuelle Impfentscheidung (bzw. ärztliche Empfehlung oder Impffinanzierung) sein. **In diesem Zusammenhang erscheint es angeraten, HZ in die Liste „mögliche Ursachen für einen Schlaganfall“¹⁷ aufzunehmen.**

4.5.4 Bewertung der Bedeutung von HZ für Schlaganfall in Österreich

Nach Herz-Kreislauf-erkrankungen und Krebserkrankungen ist Schlaganfall die **dritthäufigste Todesursache** in Österreich; bei Frauen: 1,9 % der Todesfälle, bei Männern: 1,4%.¹⁸ 15% der Überlebenden bleiben ein Leben lang beeinträchtigt, 15% werden ein Pflegefall.¹⁹ Die Pflegebedürftigkeit wiederum verschärft das Problem des Personalmangels²⁰. Schlaganfall betrifft primär die Generation 50+, und somit das arbeitsfähige

¹⁴ Zu MACCE gehören Schlaganfall, Transiente Ischämische Attacke (TIA), akuter Myokardinfarkt, perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Grafting und Tod. (ICD9 codes 430-437; V12.54, 410-414)

¹⁵ Vorteilhaft für die Aussagekraft der Studie war, dass das Spital die einzige Anlaufstelle in der Region ist und Patientendaten über Jahrzehnte „unverdünnt“ systematisch aufzeichnet.

¹⁶ Der Schlaganfall stellt das wichtigste Krankheitsbild in der Gruppe der zerebrovaskulären Krankheiten dar.

¹⁷ <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/gehirn-nerven/schlaganfall/formen.html>

¹⁸ <https://www.xn--gsf-rna.at/stroke-units/zahlen-und-fakten/>

¹⁹ <https://www.gesundheit.gv.at/news/aktuelles/aktuell-2019/weltschlaganfalltag.html>

²⁰ <https://pflege-professionell.at/de-schlaganfall-verursacht-hohe-kosten-wir-brauchen-professionelle-kuemmerer>



(ins Gesundheitssystem einzahlende) Alter. Medikamente zur Schlaganfallbehandlung sind teilweise nicht oder nur eingeschränkt verfügbar.²¹

Unter den häufigsten Hauptdiagnosen, die 2021 einen Spitalsaufenthalt erforderten, lag Hirninfarkt (=ischämischer Schlaganfall), mit 22.774 Fällen, auf Platz 14.²²

Ein Aufenthalt dauert, mit durchschnittlich 16,2 Tagen, sehr lang (Mittelwert sämtlicher Hauptdiagnosen: 7 Tage). Noch längere Aufenthalte fallen nur bei zwei anderen Hauptdiagnosen an (F33 Rezidivierende depressive Störung (26,5 Tage) und F10 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (16,5 Tage)). Im Jahr 2021 machte die insgesamt auf die Hauptdiagnose "Hirninfarkt" zurückzuführende Belagsdauer (Anzahl Fälle x Aufenthaltsdauer) 368.919 Tage aus. Nur vier Hauptdiagnosen haben diesbezüglich noch höheren Ressourcenbedarf. Das bedeutet, dass - selbst wenn absolut nur wenige Schlaganfälle durch verhinderte HZ vermieden werden können – sich eine relativ hohe Entlastung der Spitäler ergeben würde.

4.5.5 Schlaganfälle in der Impf-Zielgruppe

In der folgenden Analyse wird ermittelt, inwieweit RZV-Impfungen das Gesundheitssystem hinsichtlich vermiedener Schlaganfälle entlasten könnte. Der Fokus liegt dabei auf Personen ab 50 Jahren. Zum einen ist dies die Zielgruppe der Impfung, zum anderen treten circa 95% aller Schlaganfälle ab 50 Jahren auf (Hitzl, et al., 2016)²³.

Angenommen wird, dass alle mindestens 50-Jährigen sich 2023 impfen lassen und der Impfschutz 10 Jahre währt. Diese Populationsgruppe mit bekannter Alterszusammensetzung wird über 10 Jahre hinweg verfolgt/quantifiziert (gemäß Demographieprognose Statistik Austria) und die in den einzelnen Jahren zu erwartenden Schlaganfällen berechnet²⁴.

²¹ https://medicineshortage.basg.gv.at/vertriebseinschraenkungen/faces/adf.task-flow.jsessionid=C1YxsV-pF44qlyJEUuDFHe3G8shME-N7UwgDoVsVRdUfZExJ5DPV!-359822171?_id=main-btf&_document=WEB-INF/main-btf.xml Medikament: Actilyse

²² Schlaganfallzahlen haben sich in den letzten Jahren deutlich schneller entwickelt als noch 2016 prognostiziert worden war (Hitzl et al., 2016).

²³ <https://schlaganfallbegleitung.de/wissen/schlaganfall-fakten> (Grafik: Altersverteilung hospitalisierter Patienten mit ischämischem Schlaganfall)

²⁴ Wahrscheinlichkeit 0,584285411 %, s.o., Die absolute Anzahl an Schlaganfällen sinkt mit rückgehender Gruppengröße von Jahr zu Jahr weniger nach 10 Jahren sind die heute 50-Jährigen 60 Jahre alt und die heute 100-Jährigen verstorben.



In der betrachteten Gruppe der ab 50-Jährigen sind jährlich 0,5843 % von einem Schlaganfall betroffen.²⁵ In Summe können über die 10 Jahre hinweg 200.458 Schlaganfälle auftreten.

Zur Abschätzung der Bedeutung von HZ bzw. der präventiven Impfung für Österreich wird ein 1,2-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko, bestehend für ein Jahr, als Berechnungsbasis verwendet. Der Wert (1,2; CI 95% 1,14-1,16) beruht auf Ergebnissen der Metaanalyse (Marra *et al.*, 2017) und ist eher als Unter- denn als Überbewertung zu verstehen.²⁶

Im Fall einer HZ-Erkrankung erhöht sich unter den ab 50-Jährigen das Schlaganfallrisiko von 0,5843 % auf 0,7011 %.

Unter Berücksichtigung der steigenden altersabhängigen HZ-Inzidenz (RKI²⁷: 50J: 7/1000 PJ; 65J: 11/1000 PJ; ab 75J: 14/1000 PJ) werden die zu erwartenden HZ-Fälle ermittelt. In Summe sind, in der betrachteten Gruppe, 40.420 HZ-Fälle im ersten Jahr zu erwarten. Bei normalem Schlaganfallrisiko würden unter 40.420 Personen im ersten Jahr 236 Schlaganfälle auftreten. Bei dem, aufgrund einer HZ-Erkrankung erhöhtem Schlaganfallrisiko, hingegen 283 Schlaganfälle – also 47 mehr. Über den 10-Jahres-Zeitraum summiert, treten 425 Schlaganfälle aufgrund einer vorangegangenen HZ-Erkrankung auf. Dies bedeutet, dass bei einem angenommenen Impfschutz von 80% (Altersabhängigkeit berücksichtigende Schätzung basierend auf Kohortenstudie (Sun, *et al.*, 2021), 340 Schlaganfälle vermeidbar wären.

Die mit diesen 340 vermiedenen Schlaganfällen freiwerdende Spitalskapazität beträgt 5.508 Belagstage, kumulativ über die 10 Jahre. Rein rechnerisch, als Orientierungswert, entspricht die Bettenkapazität den Aufenthalten für 1.100 Gallensteinbehandlungen.

²⁵ Berechnungsgrundlage Jahr 2021: 22.774 Schlaganfälle; davon 95% in >50J; Bevölkerungszahl >50J 3.702.865

²⁶ Siehe Studiendetails Marra *et al.* 2017, sowie Abbildung: leicht erhöhtes Risiko liegt auch noch nach drei Jahren vor.

²⁷ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/50_18.pdf?__blob=publicationFile



4.5.6 Impfkosten versus eingesparte Schlaganfallskosten

Ein Schlaganfall verursacht dem österreichischen Gesundheitssystem circa 45.000 Euro, jeweils die Hälfte für direkte und indirekte Kosten. EU-weit gelten ähnliche Werte (Luengo-Fernandez, Violato, Candio, & Leal, 2020). Durch die Impfung würden 340 vermiedene Schlaganfälle eine Ersparnis von 15,3 Mio. Euro bringen. Verglichen mit den Gesamtkosten für die Impfung der betrachteten Gruppe (3.815.239 Personen x Grundimmunisierung mit 2 Dosen á 135 Euro = 1,03 Mrd. Euro) bedeutet dies, dass 1,5% der Impfausgaben allein durch eingesparte Schlaganfallausgaben gegenfinanziert wären. Diese indirekte teilweise Re-Finanzierung der Impfausgaben fällt in längerfristiger Perspektive noch vorteilhafter aus. Grund ist, dass bei einer grundimmunisierten Person alle 10 Jahre zur Auffrischung nur eine Einzel- statt einer Doppeldosis nötig wäre.

4.6 Besondere Aspekte von aktueller Relevanz

4.6.1 COVID-19 und Herpes Zoster

Von besonders rezenter Relevanz im Zusammenhang mit Herpes Zoster ist die Situation rund um COVID-19. Inwiefern eine Erkrankung oder eine Impfung gegen COVID-19 mit dem Risiko einer Herpes Zoster Erkrankung, laut aktueller Forschungslage, in Korrelation stehen, wird im Folgenden kurz erläutert.

Maia et al. (2021) zeigen in einer Auswertung administrativer Gesundheitsdaten aus Brasilien eine deutliche Zunahme der Herpes Zoster Fälle, zwischen März und August 2020, gegenüber den Vergleichszeiträumen der Jahre 2017-2019. Eine US-Studie hat Daten von fast 400.000 Krankenversicherten (Mindestalter 50 Jahre), mit COVID-19 und fast 1,6 Mio. Kontrollen ohne COVID-19 ausgewertet (Bhavsar, et al., 2022). Die Zoster-Inzidenz in der COVID-19-Gruppe lag mit 8,2/1.000 Personenjahren (PJ) um 15 % höher als in der Kontrollgruppe (6,8/1.000 PJ). Bei jenen Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus lagen, war die HZ-Inzidenz sogar um 21 % höher als jene der Kontrollgruppe. Der Grund könnte eine Dysfunktion der T-Zell-Immunität sein, die zur Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus führt. Diese Vermutung der Forscher wird ge-



stützt durch Studien, wonach viele COVID-19-Patienten eine verringerte Lymphozytenzahl aufweisen (Merad, Blish, Sallusto, & Iwasaki, 2022) (Tavakolpour, Rakhshandehroo, Wei, & Rashidian, 2020). Lymphozytopenie ist charakteristisch für eine weitere HZ-Risikogruppe: HIV-Infizierte. Ein weiterer möglicher Wirkungskanal wird über die im Notfall eingeleitete Gabe von JAK-Inhibitoren vermutet (Yu, Li, Chan, & Wu, 2021).

Während sich der Verdacht bzw. die Evidenz für das vermehrte Auftreten von HZ unter COVID-19-Betroffenen erhärtet, liefern Studienergebnisse der Fachliteratur noch kein konsistentes Bild hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs von HZ und der COVID-19 Impfung. Préta et al. (2022) fanden heraus, dass unter 700.000 Personen, die mit mRNA-Impfstoffen geimpft worden waren, 7.700 HZ-Fälle auftraten und somit doppelt so viele wie unter Influenza-Geimpften. Die Fälle traten meist innerhalb von 1-2 Wochen nach der Impfung auf, mit größtenteils leichtem Verlauf. Eine Häufung der Fälle wurde vor allem bei über 40-Jährigen festgestellt. Eine weitere, groß angelegte Kohortenstudie von Akpandak et al. (2022) kommt hingegen zu dem Schluss, dass es, ungeachtet der Art des Impfstoffes, keinen nachweisbaren Zusammenhang mit einer Herpes Zoster Infektion gibt. Auch Li, Li & Cha (2022) halten fest, dass es trotz einiger Hinweise darauf, noch keine identifizierten kausalen Zusammenhänge zwischen Herpes Zoster und den COVID-19-Impfungen gibt. Tabelle 6 fasst die Erkenntnisse dieses Unterabschnitts übersichtlich zusammen.

Erkrankungen	Brasilien: HZ-Häufungen in der Pandemiezeit
	COVID-19-Erkrankung bei >50-Jährigen (n=400.000) ging mit 15% höherer HZ-Inzidenz einher.
	22% höhere HZ-Inzidenz unter hospitalisierten COVID-19-PatientInnen.
	Vermutete Ursache ist die bei COVID-19 auftretende Lymphozytopenie.
Impfungen	JAK-Inhibitoren als „emergency use“ bei COVID-19-Therapie
	Unter 700.000 Geimpften mit mRNA-Impfstoffen traten 7.700 HZ-Fälle auf, doppelt so viele wie unter Influenza-Geimpften. 1-2 Wochen nach Impfung; meist leichte Verläufe; Häufung v.a. bei >40-Jährigen
	Jedoch keine HZ-Häufung, wenn COVID-19-Schutzimpfungen generell (unabhängig vom Impfstoff) betrachtet werden.
	Hinweise, doch kausaler Zusammenhang COVID-19-Schutzimpfung/ HZ noch unklar



Tabelle 6: Zusammenhang zwischen COVID-19 und Herpes-Zoster-Inzidenz

Quellen: (Akpandak, et al., 2022); (Bhavsar, et al., 2022); (Li, Li, & Cha, 2022); (Maia, et al., 2021); (Merad, Blish, Sallusto, & Iwasaki, 2022); (Préta, et al., 2022); (Tavakolpour, Rakhshandehroo, Wei, & Rashidian, 2020); *Economica*: eigene Darstellung.

4.6.2 Langfristige Zusammenhänge Windpockenimpfung und HZ-Prävalenzen

Eine vorangegangene Windpockeninfektion ist Voraussetzung, überhaupt an HZ erkranken zu können. Damit wäre denkbar, dass gegen Windpocken (durch-)geimpfte Generationen generell vor HZ gefeit sein könnten und somit eine HZ-Schutzimpfung überflüssig sei. Diese hypothetische Wunschkonstellation ist unwahrscheinlich, solange das Virus in einer Gesellschaft kursiert. Die Aussage eines Facharztes hierzu: "Wir wissen nicht, ob bei einem Geimpften sich das Virus trotzdem im Ganglion einnisten kann, z.B. weil das Kind mit einem Windpocken-Patienten in Kontakt war. Möglicherweise ist der Geimpfte aber auch durch die Impfung geschützt und trägt gar keine Viren in sich." (Prof. Dr. med. Tilo Biedermann).²⁸

Umfangreiches Wissen liegt hingegen darüber vor, dass die (sich ändernde) Epidemiologie von Windpocken eine wichtige Einflussgröße für die Häufigkeit von HZ-Erkrankungen darstellt.

Eine Vorausschau, auf Basis mathematischer Modellierungen, liefert eine Studie aus Deutschland (Horn, et al., 2018). Die Studie blickt von 1990 (lange vor Einführung der Windpockenimpfung 2004) bis ins Jahr 2060 und analysiert, wie sich impfungsbedingte Windpocken-Inzidenzen langfristig auf das HZ-Geschehen auswirken. Im Fokus der Modellierungen steht eine bedeutende Einflussgröße, und zwar der natürliche Boosting-Effekt (Brisson, Gay, Edmunds, & Andrews, 2002) (Ogunjimi, Van Damme, & Beutels, 2013). Varizellen sind in der Bevölkerung präsent. Erwachsene erlangen durch Kontakt mit einem Windpocken-Infizierten (meist Kind) ein Boosting. Beim einst selbst

²⁸ Klinik für Dermatologie und Allergologie 'am Biederstein' des Klinikums rechts der Isar der TU München Interview 2020 in: <https://www.ardalpha.de/wissen/gesundheit/krankheiten/windpocken-guertelrose-ein-virus-zwei-krankheiten-impfung-100.html>



an Windpocken erkrankten Erwachsenen wird dadurch die Immunabwehr gegen Varizellen erneut angeregt, wodurch sich die Anfälligkeit für eine Reaktivierung der körpereigenen Varizellen, sprich HZ, reduziert. Zwei Faktoren wirken diesem vorteilhaften Boosting-Effekt entgegen, wodurch die Anfälligkeit für eine Reaktivierung der körpereigenen Varizellen, sprich HZ, reduziert wird. Die demographische Entwicklung bedingt ein rückläufiges Verhältnis von jungen zu alten Menschen. Kontakte erwachsener oder älterer Personen treten zunehmend weniger mit Kindern und mehr mit Erwachsenen auf. Außerdem wächst die Windpocken-geimpfte Generation heran, sodass Erwachsene beim Kontakt mit Kindern immer seltener Varizellen exponiert werden. In Summe führen die beiden Faktoren, Demographie und Windpockenimpfung, zu sinkenden Windpocken-Fällen (2060: 45% weniger als 1990) und gleichzeitig zu steigenden HZ-Fällen (18,3% 1990 vs. 2060). Wie weitere Modellierungen zeigen, lassen sich mit dem Totimpfstoff RZV (jedoch nicht dem deutlich weniger effektiven Lebendimpfstoff) diese zusätzlichen HZ-Fälle gänzlich kompensieren. Die AutorInnen merken an, dass angesichts der wesentlich längeren Wirkungsdauer bei RZV, das optimale Impfalter – bei Zostavax liegt es bei 60 Jahren – um einige Jahre vorverlagert und somit HZ noch effizienter vorgebeugt werden könnte.



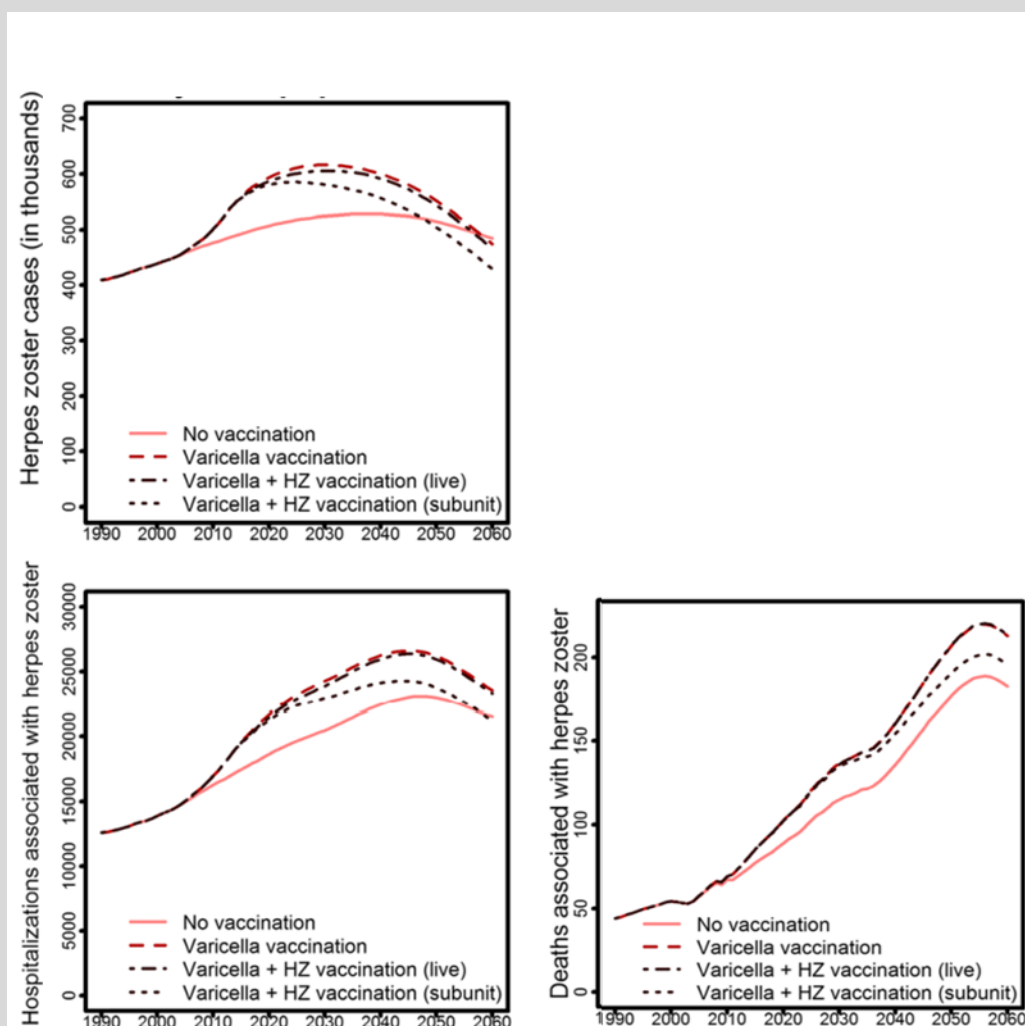


Abbildung 9: Auswirkungen der Varizellen- und HZ-Impfung auf HZ-Fälle, Krankenhausaufenthalte und Todesfälle nach Zeit und Bevölkerungsszenario (prognostizierte Bevölkerung).

Anmerkung: "live" steht für Zostavax, "subunit" für Shingrix. Quelle: (Horn, et al., 2018)

Es besteht ein Interessenskonflikt, Kinder vor Windpocken zu schützen und HZ-Fälle zu meiden. Eine Windpockenerkrankung, die nicht im Kindesalter, sondern erst später auftritt, verläuft schwerer. Das Alter bei einer möglichen Virusreaktivierung (sprich HZ) verschiebt sich, was wiederum HZ-Krankheitsverläufe schwerer macht. Mit der Windpockenimpfung wiederum geht der Boosting-Effekt verloren. Im Hintergrund dieser

Problematik haben (Bakker, Eisenberg, Woods, & Martinez, 2022) Analysen zu verschiedenen Impfszenarien durchgeführt. Die Modellierungen – für Thailand, dessen Bevölkerung bislang weder gegen Windpocken noch gegen HZ geimpft worden ist – ergaben: Es gibt ein Optimum für die Windpocken-Impfrate, welches maßgeblich von der Dauer des HZ-Impfschutzes abhängt. Ab einer Impfrate von 35 % bei der Windpockenimpfung ist, aufgrund rückläufiger Boosting-Effekte, mit vermehrten HZ-Fällen zu rechnen. Je länger die HZ-Impfung (RZV, hier für 5 Jahre sowie lebenslange Immunität modelliert) wirkt und/oder je höher die HZ-Impfrate, desto geringer fällt o.g. Interessenskonflikt aus. Eine Pauschallösung wird es nicht geben: *“The complicated nature of VZV makes it impossible to select a single vaccination scenario as universal policy.”*

Österreich hat die Windpockenimpfung 2010 eingeführt. Sie wird Kindern, laut nationalem Impfplan, empfohlen, jedoch ohne Kostenübernahme²⁹. Anders als in vielen Ländern, ist die Windpockenimpfung in Österreich weder Pflichtimpfung noch liegen Informationen zur Durchimpfungsrate vor (Lee, et al., 2022). Diese mangelnde Datenverfügbarkeit macht eine Einschätzung der komplexen Problematik (Interessenskonflikt, Boostingeffekt, Demographie) umso schwieriger. Am sinnvollsten erscheint daher, neben einer strukturierten künftigen Datenerfassung zu Windpocken, HZ und den dazugehörigen Impfungen, Empfehlungen aus Modellierungsstudien aufzugreifen: „A safe and effective Varicella vaccine seems to offer the greatest promise controlling even long-term issues caused by this virus.“ (Sauboin, et al., 2019).

4.7 Präventionsausgaben

Impfungen können den Präventionsausgaben zugeordnet werden, da sie, je nach Effektivität, gegen den Ausbruch von Krankheiten schützen und die Schwere von Verläufen vermindern können. Demgegenüber stehen abgewehrte und eingesparte Gesundheitsausgaben, die ohne die Impfung für Behandlungen, Medikation und stationäre Aufenthalte angefallen wären. Ein wesentlicher Punkt für die Budgetgestaltung ist da-

²⁹ <https://www.gesundheit.gv.at/leben/gesundheitsvorsorge/impfungen/ueberblick/windpocken.html>



her die Entscheidung über die Höhe der präventiven Ausgaben versus die Verfügbarkeit von Mitteln für laufende Ausgaben. Eine Eigenschaft der Präventivausgaben liegt darin, dass der budgetäre Nutzen, also die eingesparten Ausgaben, in der Zukunft anfallen und nicht immer exakt zum Zeitpunkt der anfallenden Ausgaben abgeschätzt werden können, zumal beeinflussende Faktoren, wie beispielsweise epidemiologische oder wirtschaftliche Entwicklungen, mit gewissen Unsicherheiten behaftet sind.

Laut Eurostat befindet sich Österreichs Gesundheitssystem, im Vergleich mit anderen EU-Ländern, betreffend des Anteils der Präventionsausgaben an den Gesamtausgaben, unter dem Durchschnitt. Um Verzerrungen aufgrund der zurückliegenden Pandemie zu vermeiden, werden die Zahlen aus dem Jahr 2019 herangezogen. Die Ausgaben pro Kopf in Kaufkraftparitäten lagen in Österreich für stationäre, ambulante, medikamentöse und pflegebedingte Sach- und Dienstleistungen zusammen bei 3.718 Euro, während sie im EU27-Schnitt bei 3.279 Euro lagen. Demgegenüber stehen Ausgaben von 83 Euro pro Kopf für Prävention in Österreich und 102 Euro pro Kopf im EU27-Schnitt. Der Anteil der Präventionsausgaben an den Gesamtausgaben der Gesundheitssysteme in den einzelnen EU-Ländern wird in Abbildung 10 dargestellt. Österreich wies 2019 einen Anteil von nur 2,1 % auf und lag damit 0,8 Prozentpunkte unter dem Durchschnitt aller EU-Länder. Das oft zum Vergleich herangezogene Deutschland wies dagegen einen überdurchschnittlichen Anteil der Präventionsausgaben in Höhe von 3,4 % auf. In der kürzlich erschienenen OECD-Studie zum Gesundheitsstatus in der EU, wurde im Länderprofil überdies ein Nachholbedarf bei der Prävention in Österreich konstatiert (OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, 2021).

Im Folgenden soll daher die potenzielle Rolle der RZV-Impfung, abgebildet in Form von Präventionsausgaben, im Gesundheitssystem untersucht werden. Als Zugang werden zwei Fragen gestellt. Erstens, um wieviel sich der Präventionsanteil in Österreich erhöhen würde, wenn es zu einem RZV-Uptake von 20 % innerhalb von 5 Jahren käme.³⁰ Und zweitens, welcher Beitrag, über eine Erhöhung des Präventionsanteils auf EU-Schnitt, auf die Impfquote der über 50-Jährigen erzielt werden könnte.

³⁰ Lt. GSK: Angelehnt an den Uptake in Deutschland.



Mit 01.01.2022 lebten in Österreich 3,7 Mio. Menschen im Alter von 50 und mehr Jahren (Statistik Austria). Diese Personen werden für die Berechnung miteinbezogen. Unter der Annahme, dass es ceteris paribus, zu keinen anderen Verschiebungen in den Präventions- bzw. Gesamtausgaben kommt, würde sich der Anteil der jährlichen Präventionsausgaben um 0,1 Prozentpunkte (+4,56 %) erhöhen, wenn man von einem Einzeldosispreis von 135 Euro für RZV ausgeht.

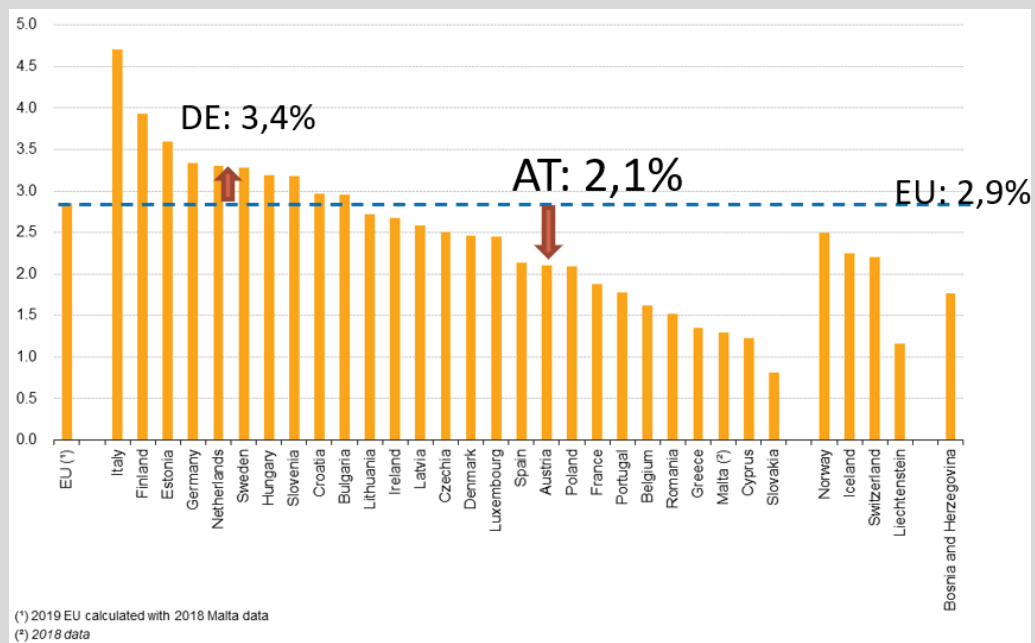


Abbildung 10: Anteil der Präventionsausgaben (in Prozent) an den laufenden Ausgaben des Gesundheitssystems 2019

Quellen: Eurostat, Online-Datencode (hlth_sha11_hc); Economica: eigene Darstellung.

Eine andere Betrachtungsweise wäre das Potenzial einer unmittelbaren Anhebung des Präventionsausgabenanteils auf den EU-Schnitt von 2,9 %. Die dadurch freiwerdenden Mittel würden 331 Mio. Euro betragen, bei gleichbleibenden Gesamtkosten jedoch erfordern, dass bei den restlichen Ausgaben eingespart wird. Dieses Szenario ist daher mit einer notwendigen Effizienzsteigerung verbunden. Unter Annahme derselben Preisung einer Dosis RZV von 135 Euro, könnte die Grundimmunisierung für 1,23 Mio. Menschen in Österreich finanziert und bereitgestellt werden. Das würde einen Beitrag

zur Impfrate der über 50-Jährigen in Höhe von 35 Prozentpunkten bedeuten. Zieht man nur die über 60-Jährigen heran, wären das 56 Prozentpunkte.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass heute anfallende Kosten in Zukunft einen Nutzen in Form von Einsparungen bei nicht-präventiven Ausgaben im Gesundheitssystem haben. Dieser Nutzen kann über Budget-Impact-Modelle berechnet werden, ist aber nicht Teil der vorliegenden Studie. Vielmehr soll in diesem Abschnitt gezeigt werden, dass eine Hinzunahme einer Herpes-Zoster-Impfung in die Gesundheitsausgaben zu einem ausgeglicheneren Verhältnis, im Sinne des Anteils der Präventionsausgaben an den Gesamtausgaben, führen kann. Dass Österreich im Ländervergleich bei der Prävention derzeit nur im Mittelfeld rangiert, zeigt sich auch im European Health Consumer Index 2018.³¹

4.7.1 Impfkostenvergleich auf Lebenszeit

Es würde den Rahmen dieser Studie übersteigen, einen direkten Vergleich zwischen Impfungen für verschiedene Krankheiten, für unterschiedliche Zielgruppen, mit variierender Effektivität und unter allen weiteren Aspekten durchzuführen. Dennoch spielt der Kostenaspekt eine besondere Rolle bei der Entscheidung zu einer Impfung durch betroffene Personen. Umgekehrt ist er ein wesentlicher Faktor bei Kostenerstattungsfragen, da diese (teilweisen) Kostenübernahmen vorerst das Gesundheitssystem belasten.

Aus diesem Grund wird hier beispielhaft die Herpes-Zoster-Impfung der Influenza-Impfung gegenübergestellt, deren Erstattung für Herbst 2023 angekündigt ist. Vergleicht man die Kassenverkaufspreise (KVP) in Euro ohne Umsatzsteuer (Warenverzeichnis 2022) der (zu erwartenden) jährlich aufzufrischenden Influenza-Impfungen und den hypothetischen Preis der HZ-Impfung (2 Dosen zur Grundimmunisierung plus Auffrischung im 10-Jahresabstand) mit RZV, dann zeigt sich, dass der finanzielle Aufwand zum Schutz vor HZ bzw. Influenza, für das Individuum auf Lebenszeit gerechnet,

³¹ EHCI: <https://healthpowerhouse.com/publications/>, 30.03.2023



ähnlich hoch liegt. Dabei wird vereinfacht unterstellt, dass die Kosten zur Gänze vom Patienten zu tragen sind.

Der KVP/Dosis der Influenza-Impfung wird mit 18 Euro und der KVP/Dosis der RZV-Impfung mit 135 Euro angenommen.³² Eine Influenza-Impfung wird jährlich empfohlen, während eine Auffrischung mit RZV derzeit nicht vorgesehen ist bzw. nicht empfohlen wird. Die Wirksamkeit der Influenza-Impfung bewegt sich je nach Saison zwischen 20 % und 60 %, während die Wirksamkeit des RZV bei Personen über 50 Jahren bei 97 % und bei Personen über 70 Jahren bei 91 % liegt.

Weiters ist zu beachten, dass die Kosten ohne Distribution, Administration und Steuer berechnet wurden, wodurch sich individuelle Kostenunterschiede ergeben können und generell von höheren Kosten beider Impfungen auszugehen ist.

Im Beispiel wird dennoch von einer konservativen Betrachtung ausgegangen und, unter Berücksichtigung abgeschlossener Langzeitstudien, eine minimale Schutzwirkung von 10 Jahren unterstellt, die somit eine Untergrenze bildet. Betrachtet man einen heute 50-jährigen männlichen Patienten, der sich gegen Influenza und Herpes Zoster ein Restleben lang schützen möchte, so sieht sich dieser folgenden Kosten gegenüber. Im Verlauf seines statistischen Restlebens von gut 30 Jahren (Statistik Austria), müsste er sich 30-mal gegen Influenza impfen, um einen aufrechten Schutz zu haben ($30 \times 18 = 540$ Euro). Für die Herpes-Zoster-Impfung mit RZV ist eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen notwendig, sowie zwei Auffrischungen alle 10 Jahre (Untergrenze). Die Kosten belaufen sich daher auf $135 \times (2 + 2 \times 1) = 540$ Euro und sind daher gleich hoch.

Dieser vereinfachte Vergleich zeigt, dass die isolierte Betrachtung des Einzel-Preises von Impfstoffdosen irreführend sein kann und eine Barriere für die Entscheidung zur Impfung darstellen kann - vor allem für Laien und bei privater Finanzierung. Auch für die Priorisierung der Aufnahme einer speziellen Impfung gegenüber einer anderen ist eine mehrdimensionale Sichtweise erforderlich. Dazu zählt - neben der holistischen

³² In den Kosten nicht enthalten sind Steuern, Administration und Distribution, wobei diese durch die jährliche Empfehlung der Influenza-Impfung, dort auch höher sein würden. Preise der Influenza-Impfung orientieren sich an den KVP von Influvac Tetra®, VAXIGRIP® Tetra und Flucelvax Tetra®.



Betrachtung der Kosten einer Impfung über die Zeit - auch die Berücksichtigung von potenziellen Unterschieden in der Wirksamkeit. Eine Erstattung der Herpes-Zoster-Impfung würde daher nicht nur Hürden zur Inanspruchnahme beim Patienten potenziell effektiver als bei der Influenza abbauen, sie wäre auch sehr zielgerichtet, da praktisch jede(r) das Virus in sich trägt, und wesentlich wirksamer als die Influenza-Impfung.

4.8 (Inter-)nationale Erstattungssituation der RZV-Impfung

Kosteneffektivitäts-Studien liegen für einzelne Länder vor. Die Zielgruppen für Erstattungen decken sich jedoch nicht mit den Impfeempfehlungen. Die meisten Länder empfehlen zwar die Impfung, tragen aber nicht die Kosten bzw. nur einen Teil davon. Da der Kostenfaktor wesentlich in die individuelle Impfentscheidung einfließt (Damm, Witte, & Greiner, 2015) (Hurley, et al., 2022), bedeutet eine nicht vorhandene Kosten-erstattung eine geringere Durchimpfung der Zielgruppen. Da Zielgruppen, per Definition, anfälliger für Herpes Zoster und schwerere Verläufe sind und Erkrankungen (längere) Hospitalisierungen erfordern, verlagern sich Nicht-Ausgaben für Impfungen auf Spitalsressourcen und -ausgaben.

4.8.1 Internationale Erstattungssituation

Die erst relativ junge Impfung mit RZV gegen Herpes Zoster wurde bereits in vielen Ländern in die Liste der Impfeempfehlungen aufgenommen, in einigen Ländern werden deren Kosten auch erstattet. Tabelle 7 fasst eine Auswahl der Länder zusammen, die bereits eine Erstattung anbieten. Entsprechend der Empfehlungen ist die Erstattung meist an das Alter und/oder die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe gebunden.

Nation	Erstattungssituation
Italien	Nationale Erstattung über regionale Ausschreibungen
Spanien	Nationale Erstattung für Risikogruppen über regionale Ausschreibungen (angekündigt auch für über 65-Jährige)
Vereinigtes Königreich	Nationale Erstattung für die Kohorte 70+



Israel	Erstattung für über 65-Jährige und ab 18 Jahren bei Risikopatienten
Deutschland	Nationale Erstattung für Risikopatienten über 50 Jahre und für alle Personen über 60 Jahre
Schweiz	Nationale Erstattung für alle ab 65 Jahren, über 50-Jährige mit Immundefizienz und über 18-Jährige mit schwerer Immundefizienz

Tabelle 7: Internationale Erstattungssituation von Herpes Zoster

Quellen: GlaxoSmithKline; Economica: eigene Darstellung.

4.8.2 Nationale Erstattungssituation

Derzeit gibt es für die Herpes-Zoster-Impfung keinerlei Erstattung in Österreich, mit Ausnahme der oberösterreichischen Lehrer- Kranken- und Unfallfürsorge (LKUF). Diese übernimmt seit Juni 2022, je nach Alter und Grunderkrankung, bis zu 252,25 Euro pro Person für die Grundimmunisierung. Die generelle Erstattung entsprechend der Empfehlung des österreichischen Impfplans wird zwar von verschiedenen Vertretern der Öffentlichkeit und Politik begrüßt, aber aus jetziger Sicht gibt es noch keine konkreten Zeitpläne oder Entschlüsse. Im Gegensatz dazu, wird die Influenza-Impfung, mit der Saison 2023/24, niederschwellig für die gesamte Bevölkerung im Rahmen eines öffentlichen Impfprogramms angeboten (Tabelle 8).

Eine wichtige Frage bei der Erstattung von Gesundheitsleistungen, und somit auch Impfungen, stellt sich nach der Finanzierung bzw. der Finanziers. Für die Influenza-Impfung wird ein ähnliches Modell, wie für das in Österreich bereits etablierte Kinderimpfprogramm angestrebt. Die Impfstoffe werden zu zwei Dritteln vom Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) übernommen.³³ Ein weiteres Sechstel wird von den Sozialversicherungsträgern übernommen. Das restliche Sechstel der Impfstoffkosten übernehmen die Länder, die allerdings auch für die Umsetzung des Programms im eigenen Bundesland sowie für die Finanzierung der Kosten der Administration (Impf honorare) und der Distribution verantwortlich

³³ Die Ausgaben des Bundes belaufen sich jährlich auf ca. 16 Mio. Euro. (Parlamentarische Anfrage: 9540/AB vom 13.04.2022 zu 9809/J (XXVII. GP))



sind. Zu den weiteren Aufgaben des BMSGPK zählt die Unterhaltung des nationalen Impfgremiums und der damit verbundenen Ausarbeitung des österreichischen Impfplan sowie die Beschaffung der Impfstoffe über Ausschreibungen (Öffentliche Ausgaben für Gesundheitsförderung und Prävention in Österreich 2016).

Sollte es künftig zu einer Entscheidung für die (teilweise) Erstattung der Impfung mit RZV gegen Herpes Zoster kommen, so wäre ein ähnliches Finanzierungsmodell denkbar.

Pilot Influenza-Impfung	Status Herpes-Zoster-Impfung
Beschluss der Bundes-Zielsteuerungskommission im Juli 2022. Die Influenza-Impfung steht in der Saison 2023/24 im Rahmen des öffentlichen Impfprogramms Influenza niederschwellig für die Gesamtbevölkerung zur Verfügung. Impfung auf Rezept (Risikogruppen sollen befreit sein), Implementierung über die Kassen. Finanzierung soll sich am Gratiskinderimpfprogramm orientieren	Commitment zur Sinnhaftigkeit der Finanzierung von Bund, Sozialversicherung und einzelnen Ländern HZ-Impfung wird als Sekundärprävention gesehen – anderer Status als z.B. Influenza / daher nicht mit den Auswertungen des Influenza-Pilots verbunden Entschließungsantrag im Parlament eingebracht – vertagt Die einzige Kasse, die derzeit für alle erstattet, ist die LKUF (OÖ Lehrer) Chefarztbewilligungen für Risikopatienten ÖGK funktionieren zum Teil, aber nicht flächendeckend

Tabelle 8: Gegenüberstellung der geplanten Erstattungssituation für Impfungen gegen Influenza und Herpes Zoster

Quellen: GlaxoSmithKline;



5 Konklusion

Herpes Zoster ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz und teils schwerem Verlauf, welche eine mehrtägige Hospitalisierung erfordert und/oder Hospitalisierungsaufenthalte einer anderen Grunderkrankung verlängert. Aufgrund der demographischen Entwicklung, einer Zunahme HZ-risikosteigender Komorbiditäten und immunsupprimierender Therapien sowie eines rückläufigen Boosting-Effekts gewinnt Herpes Zoster an Bedeutung, und damit einhergehend Belastungen im Gesundheitssystem sowie Sozialsystem und Gesellschaft. Die seit kurzem verfügbare, in einigen Ländern bereits implementierte Schutzimpfung – mit dem Totimpfstoff RZV – mit 10-Jahre Mindestwirksamkeit, stellt eine wirksame Präventionsmaßnahme dar. Ihre Kosteneffektivität ist umso ausgeprägter, je treffender Risikogruppen definiert sind (Impfalter ab ca. 50 Jahre sowie bestimmte Komorbiditäten) und je gravierender die direkt und indirekt vermiedenen Konsequenzen einer HZ-Erkrankung sind. Das wachsende Spektrum an, teils Monate später auftretenden, Folgekomplikationen – beispielsweise Schlaganfall infolge von Herpes Zoster – zeichnet sich im Zuge jüngerer Forschungserkenntnisse ab und sollte bei der individuellen Impfentscheidung (Patient), -gabe (Arzt) sowie ihrer Finanzierung (Gesundheitssystem) berücksichtigt werden. Eine systematische Datenerfassung, sowohl von HZ-Erkrankungen nebst Patientenkontext als auch Impfungen, bietet die Grundlage, Risikogruppen noch präziser definieren und – durch Darlegung der Vorteile - erfolgreich adressieren zu können. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die neue Schutzimpfung mit RZV gegen Herpes Zoster einen vorteilhaften präventiven Ansatz darstellt, vor allem, wenn die vielfältigen Aspekte im Umfeld auch unter ökonomischen Gesichtspunkten betrachtet werden.



Literaturverzeichnis

- Akpandak, I., Miller, D. C., Sun, Y., Arnold, B. F., Kelly, J. D., & Acharya, N. R. (2022). Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. *JAMA Network Open*, 5, e2242240-e2242240. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42240
- Bader, M. S. (2013). Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Postgrad Med*, 125, 78-91. doi:10.3810/pgm.2013.09.2703
- Bakker, K. M., Eisenberg, M. C., Woods, R. J., & Martinez, M. E. (2022). Identifying optimal vaccination scenarios to reduce varicella zoster virus transmission and reactivation. *BMC Medicine*, 20, 387. doi:10.1186/s12916-022-02534-7
- Batram, M., Witte, J., Schwarz, M., Hain, J., Ultsch, B., Steinmann, M., . . . Greiner, W. (2021). Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–2018. *Dermatology and Therapy*, 11, 1009-1026. doi:10.1007/s13555-021-00535-7
- Bennett, J. L. (2019). Optic neuritis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25, 1236.
- Bharucha, T., Ming, D., & Breuer, J. (2017). A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccin Immunother*, 13, 1789-1797. doi:10.1080/21645515.2017.1317410
- Bhavsar, A., Lonnet, G., Wang, C., Chatzikonstantinidou, K., Parikh, R., Brabant, Y., . . . Aris, E. (2022). Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis*, 9, ofac118. doi:10.1093/ofid/ofac118
- Blein, C., Gavazzi, G., Paccalin, M., Baptiste, C., Berrut, G., & Vainchtock, A. (2015). Burden of herpes zoster: the direct and comorbidity costs of herpes zoster events in hospitalized patients over 50 years in France. *BMC Infect Dis*, 15, 350. doi:10.1186/s12879-015-1059-9



- Brisson, M., Gay, N. J., Edmunds, W. J., & Andrews, N. J. (2002). Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*, 20, 2500-7. doi:10.1016/s0264-410x(02)00180-9
- Bubak, A. N., Coughlan, C., Posey, J., Saviola, A. J., Niemeyer, C. S., Lewis, S. W., . . . others. (2022). Zoster-associated Prothrombotic Plasma Exosomes and Increased Stroke Risk. *The Journal of Infectious Diseases*.
- Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. (kein Datum). *Öffentliche Ausgaben für Gesundheitsförderung und Prävention in Österreich 2016*. Wien.
- Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. (2022). *Impfplan Österreich 2023*.
- Caputo, M., Horn, J., Karch, A., Akmatov, M. K., Becher, H., Braun, B., . . . Mikolajczyk, R. (2019). Herpes zoster incidence in Germany - an indirect validation study for self-reported disease data from pretest studies of the population-based German National Cohort. *BMC Infectious Diseases*, 19, 99. doi:10.1186/s12879-019-3691-2
- Chlibek, R., Bayas, J. M., Collins, H., de la Pinta, M. L., Ledent, E., Mols, J. F., & Heineman, T. C. (2013). Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults >=50 years of age. *J Infect Dis*, 208, 1953-61. doi:10.1093/infdis/jit365
- Creutzfeldt, C. J., Holloway, R. G., & Walker, M. (2012). Symptomatic and palliative care for stroke survivors. *Journal of general internal medicine*, 27, 853-860.
- Cunningham, A. L., Lal, H., Kovac, M., Chlibek, R., Hwang, S. J., Díez-Domingo, J., . . . Heineman, T. C. (2016). Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*, 375, 1019-32. doi:10.1056/NEJMoa1603800



- Curhan, S. G., Kawai, K., Yawn, B., Rexrode, K. M., Rimm, E. B., & Curhan, G. C. (2022). Herpes Zoster and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*, 11, e027451.
- Curran, D., Schmidt-Ott, R., Schutter, U., Simon, J., Anastassopoulou, A., & Matthews, S. (2018). Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of Germans aged 50 or above. *BMC Infect Dis*, 18, 496. doi:10.1186/s12879-018-3395-z
- Curran, D., Van Oorschot, D., Matthews, S., Hain, J., Salem, A. E., & Schwarz, M. (2021). Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17, 5296-5303. doi:10.1080/21645515.2021.2002085
- Dalli, L. L., Kim, J., & Kilkenny, M. F. (2021). Vaccination Against Herpes Zoster and the Potential to Reduce the Global Burden of Stroke. *Vaccination Against Herpes Zoster and the Potential to Reduce the Global Burden of Stroke*, 52, 1722–1723. Am Heart Assoc.
- Damm, O., Witte, J., & Greiner, W. (2015). A systematic review of herpes zoster vaccine acceptance. *Value in Health*, 18, A592.
- Ersine, N., Tran, H., Levin, L., Ulbricht, C., Fingerroth, J., Kiefe, C., . . . Singh, S. (2017). A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS One*, 12, e0181565.
- Friedman, M. A., Curtis, J. R., & Winthrop, K. L. (2021). Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*, 80, 1255-1265. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221244
- Gabutti, G., Serenelli, C., Cavallaro, A., & Ragni, P. (2009). Herpes zoster associated hospital admissions in Italy: review of the hospital discharge forms. *Int J Environ Res Public Health*, 6, 2344-53. doi:10.3390/ijerph6092344



- Grose, C. (2018). Heightened risk of ischemic stroke after recent herpes zoster ophthalmicus. *J Med Virol*, 90, 1283-1284. doi:10.1002/jmv.25201
- Hanna, T. P., King, W. D., Thibodeau, S., Jalink, M., Paulin, G. A., Harvey-Jones, E., . . . Aggarwal, A. (2020). Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 371, m4087. doi:10.1136/bmj.m4087
- Harpaz, R. (2021). The Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine: Observations in the Wild. *The Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine: Observations in the Wild*, 73, 957–960. Oxford University Press US.
- Heineman, T. C., Cunningham, A., & Levin, M. (2019). Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Current Opinion in Immunology*, 59, 42-48. doi:https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.009
- Hillebrand, K., Bricout, H., Schulze-Rath, R., Schink, T., & Garbe, E. (2015). Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *Journal of Infection*, 70, 178–186.
- Hitzl, W., Trinkla, E., Seyfang, L., Mutzenbach, S., Stadler, K., Pikija, S., . . . Broussalis, E. (2016). Projected numbers of ischemic strokes recorded in the Austrian stroke-unit registry from 2012 to 2075. *Journal of Clinical Neurology*, 12, 441–445.
- Horev, A., Horev, A., Gordon-Irshai, A., Gordon, M., Andre, N., & Ifergane, G. (2023). Herpes zoster and long-term vascular risk: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 13, 2364.
- Horn, J., Damm, O., Greiner, W., Hengel, H., Kretzschmar, M. E., Siedler, A., . . . Mikolajczyk, R. T. (2018). Influence of demographic changes on the impact of vaccination against varicella and herpes zoster in Germany - a mathematical modelling study. *BMC Med*, 16, 3. doi:10.1186/s12916-017-0983-5
- Hurley, L. P., O'Leary, S. T., Dooling, K., Anderson, T. C., Crane, L. A., Cataldi, J. R., . . . Kempe, A. (2022). Survey of Physician Practices, Attitudes, and Knowledge



Regarding Recombinant Zoster Vaccine. *J Gen Intern Med*, 1-8.
doi:10.1007/s11606-022-07721-z

Ishikawa, Y., Nakano, K., Tokutsu, K., Nakayamada, S., Matsuda, S., Fushimi, K., & Tanaka, Y. (2022). Short-Term Prognostic Factors in Hospitalized Herpes Zoster Patients and Its Associated Cerebro-Cardiovascular Events: A Nationwide Retrospective Cohort in Japan. *Frontiers in Medicine*, 9.
doi:10.3389/fmed.2022.843809

Izurietia, H. S., Wu, X., Forshee, R., Lu, Y., Sung, H. M., Agger, P. E., . . . Dooling, K. (2021). Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*, 73, 941-948. doi:10.1093/cid/ciab125

Johannesdottir Schmidt, S. A., Veres, K., Sørensen, H. T., Obel, N., & Henderson, V. W. (2022). Incident Herpes Zoster and Risk of Dementia: A Population-Based Danish Cohort Study. *Neurology*, 99, e660-8.
doi:10.1212/wnl.0000000000200709

Kim, M.-C., Yun, S.-C., Lee, H.-B., Lee, P. H., Lee, S.-W., Choi, S.-H., . . . Kwon, S. U. (2017). Herpes zoster increases the risk of stroke and myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 295–296.

Lal, H., Cunningham, A. L., Godeaux, O., Chlibek, R., Diez-Domingo, J., Hwang, S.-J., . . . others. (2015). Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine*, 372, 2087–2096.

Lee, Y. H., Choe, Y. J., Lee, J., Kim, E., Lee, J. Y., Hong, K., . . . Kim, Y.-K. (2022). Global varicella vaccination programs. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 65, 555–562.

Li, Y., Li, J., & Cha, M. (2022). Comment on “Herpes zoster in the era of COVID-19: A prospective observational study to probe the association of herpes zoster with COVID-19 infection and vaccination”. *Dermatologic therapy*, 35, n/a.
doi:10.1111/dth.15742



- Lin, T.-Y., Yang, F.-C., Lin, C.-L., Kao, C.-H., Lo, H.-Y., & Yang, T.-Y. (2016). Herpes zoster infection increases the risk of peripheral arterial disease: A nationwide cohort study. *Medicine*, 95.
- Luengo-Fernandez, R., Violato, M., Candio, P., & Leal, J. (2020). Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*, 5, 17-25. doi:10.1177/2396987319883160
- Maia, C. M., Marques, N. P., de Lucena, E. H., de Rezende, L. F., Martelli, D. R., & Martelli-Júnior, H. (2021). Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*, 104, 732-733. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.033
- Marra, F., Ruckenstein, J., & Richardson, K. (2017). A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis*, 17, 198. doi:10.1186/s12879-017-2278-z
- Marra, Y., & Lalji, F. (2022). Prevention of Herpes Zoster: A Focus on the Effectiveness and Safety of Herpes Zoster Vaccines. *Viruses*, 14, 2667. Von <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/12/2667> abgerufen
- Masa-Calles, J., López-Perea, N., Vila Cordero, B., & Carmona-Alferez, R. (2021). Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España.
- Mbinta, J. F., Nguyen, B. P., Awuni, P. M., Paynter, J., & Simpson, C. R. (2022). Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*, 3, e263-e275. doi:10.1016/S2666-7568(22)00039-3
- Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F., & Iwasaki, A. (2022). The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*, 375, 1122-1127. doi:doi:10.1126/science.abm8108
- Morrison, V. A., Johnson, G. R., Schmader, K. E., Levin, M. J., Zhang, J. H., Looney, D. J., . . . others. (2015). Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clinical infectious diseases*, 60, 900–909.



- Nagel, M. A., & Bubak, A. N. (2018). Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *The Journal of Infectious Diseases*, 218, S107-S112. doi:10.1093/infdis/jiy425
- Nakayama, T., Sawada, A., & Ito, T. (2022). Increased Production of Inflammatory Cytokines after Inoculation with Recombinant Zoster Vaccine in Mice. *Vaccines (Basel)*, 10. doi:10.3390/vaccines10081339
- Nielsen, C. M., Ogbe, A., Pedroza-Pacheco, I., Doeleman, S. E., Chen, Y., Silk, S. E., . . . Borrow, P. (2021). Protein/AS01B vaccination elicits stronger, more Th2-skewed antigen-specific human T follicular helper cell responses than heterologous viral vectors. *Cell Reports Medicine*, 2, 100207. doi:https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100207
- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. (2021). *Austria: Country Health Profile 2021, State of Health in the EU*. Paris, Brussels: OECD Publishing/European Observatory on Health.
- Ogunjimi, B., Van Damme, P., & Beutels, P. (2013). Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. *PLoS One*, 8, e66485. doi:10.1371/journal.pone.0066485
- Pan, C. X., Lee, M. S., & Nambudiri, V. E. (2022). Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 10, 25151355221084535. doi:10.1177/25151355221084535
- Parameswaran, G. I., Wattengel, B. A., Chua, H. C., Swiderek, J., Fuchs, T., Carter, M. T., . . . Mergenhagen, K. A. (2022). Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection with Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciac549
- Parikh, R., Widenmaier, R., & Lecrenier, N. (2021). A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines*, 20, 1065-1075. doi:10.1080/14760584.2021.1956906



- Patil, A., Goldust, M., & Wollina, U. (2022). Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*, 14, 192. Von <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/2/192> abgerufen
- Pieters, Z., Ogunjimi, B., Beutels, P., & Bilcke, J. (2022). Cost-Effectiveness Analysis of Herpes Zoster Vaccination in 50- to 85-Year-Old Immunocompetent Belgian Cohorts: A Comparison between No Vaccination, the Adjuvanted Subunit Vaccine, and Live-Attenuated Vaccine. *PharmacoEconomics*, 40, 461-476. doi:10.1007/s40273-021-01099-2
- Préta, L.-H., Contejean, A., Salvo, F., Treluyer, J.-M., Charlier, C., & Chouchana, L. (2022). Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88, 3529-3534. doi:<https://doi.org/10.1111/bcp.15280>
- Qian, J., Lassere, M. N., Heywood, A. E., & Liu, B. (2021). Use of disease-modifying antirheumatic drugs and the subsequent risk of Herpes zoster in older adults. *Rheumatology*, 60, 5042–5051.
- Qian, J., Macartney, K., Heywood, A. E., Sheridan, S., & Liu, B. (2021). Risk of recurrent herpes zoster in a population-based cohort study of older adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85, 611-618. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1013>
- Rampakakis, E., Stutz, M., Kawai, K., Tsai, T. F., Cheong, H. J., Dhitavat, J., . . . Acosta, C. J. (2017). Association between work time loss and quality of life in patients with Herpes Zoster: a pooled analysis of the MASTER studies. *Health Qual Life Outcomes*, 15, 11. doi:10.1186/s12955-017-0588-x
- Sauboin, C., Holl, K., Bonanni, P., Gershon, A. A., Benninghoff, B., Carryn, S., . . . Wutzler, P. (2019). The impact of childhood varicella vaccination on the incidence of herpes zoster in the general population: modelling the effect of exogenous and endogenous varicella-zoster virus immunity boosting. *BMC infectious diseases*, 19, 1–11.



STATISTIK AUSTRIA. (2022). *Krebserkrankungen in Österreich 2022*. Wien.

Sun, Y., Kim, E., Kong, C. L., Arnold, B. F., Porco, T. C., & Acharya, N. R. (2021). Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 73, 949-956. doi:10.1093/cid/ciab121

Tanaka, K., Kimura, E., Oryoji, K., Mizuki, S.-i., Kobayashi, T., Nishikawa, A., . . . Miyake, Y. (2021). Hypertension and dyslipidemia are risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis using a medical information database. *Rheumatology International*, 41, 1633–1639.

Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett*, 225, 31-32. doi:10.1016/j.imlet.2020.06.013

Tsai, M.-C., Cheng, W.-L., Sheu, J.-J., Huang, C.-C., Shia, B.-C., Kao, L.-T., & Lin, H.-C. (2017). Increased risk of dementia following herpes zoster ophthalmicus. *PLoS One*, 12, e0188490. doi:10.1371/journal.pone.0188490

Tseng, H. F., Harpaz, R., Luo, Y., Hales, C. M., Sy, L. S., Tartof, S. Y., . . . Jacobsen, S. J. (2016). Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *The Journal of infectious diseases*, 213, 1872–1875.

Tung, Y. C., Tu, H. P., Wu, M. K., Kuo, K. L., Su, Y. F., Lu, Y. Y., . . . Wu, C. H. (2020). Higher risk of herpes zoster in stroke patients. *PLoS One*, 15, e0228409. doi:10.1371/journal.pone.0228409

Ultsch, B., Köster, I., Reinhold, T., Siedler, A., Krause, G., Icks, A., . . . Wichmann, O. (2013). Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ*, 14, 1015-26. doi:10.1007/s10198-012-0452-1

Vukelić, D., Oroši Končić, D., Prepolec, J., Škrabić, I., Šupe Parun, A., Skuhala, T., & Trkulja, V. (2020). Clinical characteristics of hospitalized adults and adolescents with herpes zoster in Croatia: more than 20 years of a single-center experience. *Croat Med J*, 61, 401-409. doi:10.3325/cmj.2020.61.401



- Wang, L., Verschuuren, E. A., van Leer-Buter, C. C., Bakker, S. J., de Joode, A. A., Westra, J., & Bos, N. A. (2018). Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature. *Front Immunol*, 9, 1632. doi:10.3389/fimmu.2018.01632
- Ward, E. M., Flowers, C. R., Gansler, T., Omer, S. B., & Bednarczyk, R. A. (2017). The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 398-410. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21407
- Wolff, E., Widgren, K., Scalia Tomba, G., Roth, A., Lep, T., & Andersson, S. (2021). Cost-effectiveness of varicella and herpes zoster vaccination in Sweden: An economic evaluation using a dynamic transmission model. *Cost-effectiveness of varicella and herpes zoster vaccination in Sweden: An economic evaluation using a dynamic transmission model*, 16, e0251644. doi:10.1371/journal.pone.0251644
- Wu, P.-H., Chuang, Y.-S., & Lin, Y.-T. (2019). Does Herpes Zoster Increase the Risk of Stroke and Myocardial Infarction? A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 547. Von <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/4/547> abgerufen
- Xia, Y., Zhang, X., Zhang, L., & Fu, C. (2022). Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 13. doi:10.3389/fimmu.2022.978203
- Yawn, B. P., Lindsay, A. C., Yousefi, M., & Wang, C. (2023). Risk of, and risk factors for, vasculopathy associated with acute herpes zoster. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 32, 106891.
- Yu, X., Li, L., Chan, M. T., & Wu, W. K. (2021). Bioinformatic analyses suggest augmented interleukin-17 signaling as the mechanism of COVID-19-associated herpes zoster. *Environ Sci Pollut Res Int*, 28, 65769-65775. doi:10.1007/s11356-021-15567-x





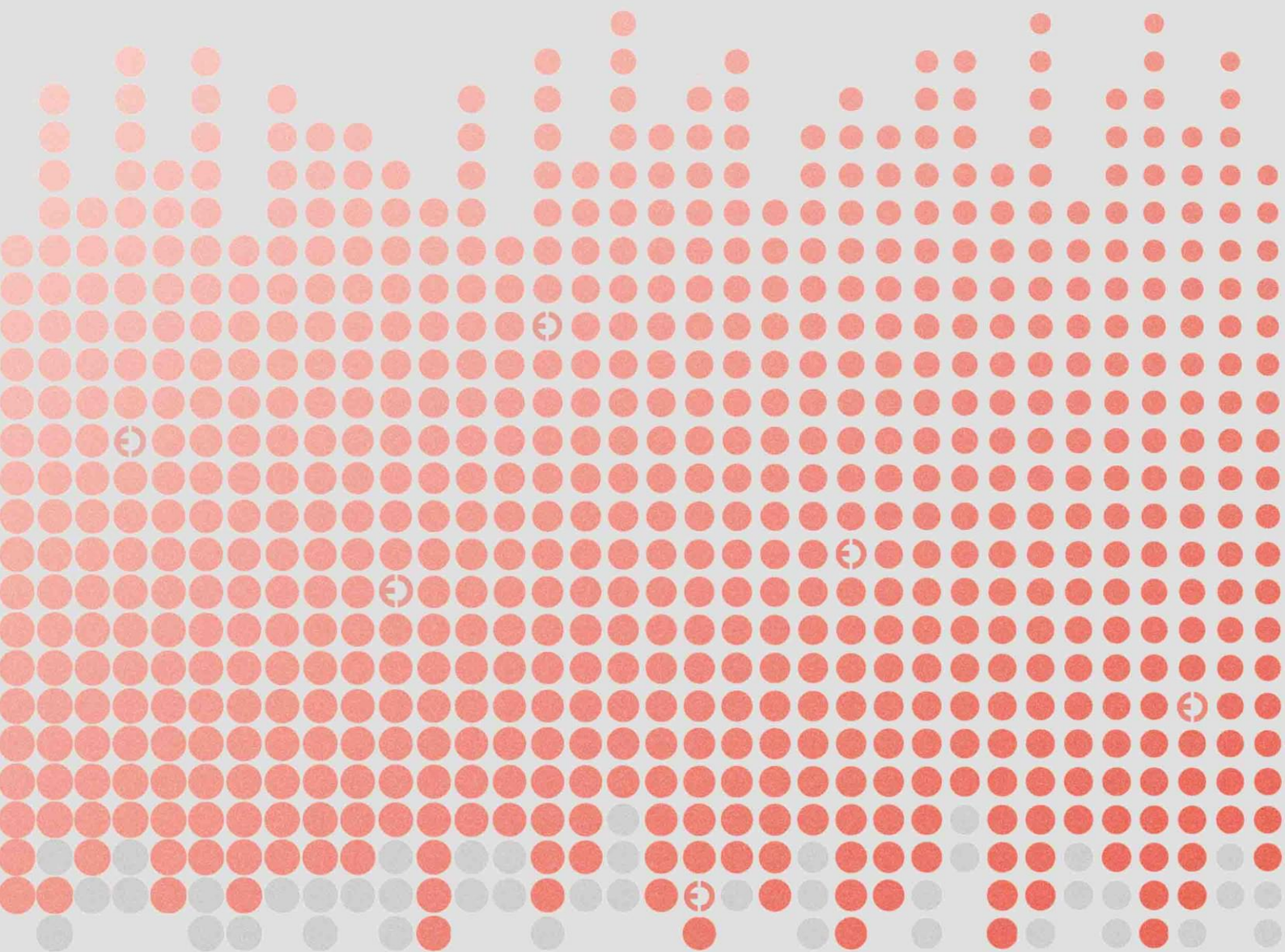
6 Appendix

Quellen und Online-Ressourcen zur Epidemiologie	
HIV	https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:7135b1b2-dfe4-4413-8bb0-136b98d9451c/HIV-AIDS,%20Hepatitis%20B%20und%20C%20in%20%C3%96sterreich.pdf https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:afaac05e-cf9b-40c0-855a-b298edcbcc5d/Kopie%20von%20HIV_Jahresstatistik_1995-2021.pdf https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/cs_hiv_langzeitgesundheit_2.pdf https://wien.orf.at/stories/3132433/ https://www.meinmed.at/gesundheit/hiv-aids-10-fakten/1615 https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/cs_hiv_langzeitgesundheit_2.pdf
Rheumatoide Arthritis	https://www.rheuma-online.at/rol/krankheitsbilder/rheumatoide-arthritis/ https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/load?contentid=10008.750658 https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-010-1634-9#citeas
Kardiovaskuläre Krankheiten	https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:ef1ec0fd-01a7-4047-9828-42ce906a2239/Be-richt__HKE_2020_2021_Mit_Titelbild.pdf
Asthma	https://www.ogp.at/schweres-asthma-oft-nicht-richtig-behandelt/ https://irihs.ihs.ac.at/id/eprint/4663/1/2018-ihs-report-pock-czypionka-reiss-copd-chronic-respiratory-diseases-austria-slovenia.pdf https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Gesundheitsatlas/wido_int_gesundheitsatlas_asthma_1120.pdf https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00103-020-03105-y.pdf?pdf=button%20sticky
COPD	https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00508-020-01722-w.pdf?pdf=button https://irihs.ihs.ac.at/id/eprint/4663/1/2018-ihs-report-pock-czypionka-reiss-copd-chronic-respiratory-diseases-austria-slovenia.pdf
Chronisches Nierenversagen	https://argeniery.at/blog/2022/04/04/unerkannte-volkskrankheit-nierenschwaeche/ https://www.meinmed.at/krankheit/niereninsuffizienz/2454#haufigkeit-von-niereninsuffizienz-und-nierenversagen-47015 https://www.landeskrankenhaus.at/news/weltnierentag2019 https://uploads-ssl.webflow.com/62a1addc5dabff015c15ef63/62b6200f3670274c777b4884_Zukunftsbbericht_Nephrologie.pdf https://www.toppharm.ch/krankheitsbild/chronisches-nierenversagen#:~:text=Chronisches%20Nierenversagen%20ist%20besonders%20unter,H%C3%A4ufigkeit%20steigt%20mit%20dem%20Alter.

Diabetes Typ 1	https://jasmin.goeg.at/327/1/diabetesbericht2017.pdf https://aerztezeitung.at/2020/oaz-artikel/medizin/diabetes-mellitus-bei-kindern-stabil-hohes-niveau/
Diabetes Typ 2	https://www.parlament.gv.at/PAKT/VHG/XXVII/AB/AB_05860/imfname_977430.pdf https://jasmin.goeg.at/327/1/diabetesbericht2017.pdf
Krebs	https://www.krebsreport.at/Krebsreport-2021.pdf
Stammzell- Transplantation	https://jasmin.goeg.at/2247/1/Transplant-Jahresbericht%202021_bf.pdf
Organ- Transplantation	https://jasmin.goeg.at/2247/1/Transplant-Jahresbericht%202021_bf.pdf
Schuppenflechte (Psoriasis)	https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/haut-haare-naegel/psoriasis.html#:~:text=Die%20Psoriasis%20%E2%80%93%20auch%20Schuppenflechte%20genannt,rund%20250.000%20Menschen%20an%20Psoriasis. https://www.meinmed.at/krankheit/schuppenflechte/1770#wie-haufig-tritt-schuppenflechte-auf-43506 https://www.oeadf.at/files/E-Learning/ClinicumDerma_08_052016.pdf

Tabelle 9: Quellenangaben zu „Tabelle 3: Epidemiologische Prävalenz und Entwicklung der Grunderkrankungen in Österreich, die mit erhöhtem Herpes Zoster-Risiko einhergehen“





Ökonomische Effekte der Herpes-Zoster-Impfung in Österreich

© 2023 Economica GmbH
Bürgerspitalgasse 8, A-1060 Wien • T: +43 676 3200-400 • E: office@economica.eu • W: www.economica.eu