

## Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhaben

Vorhabentitel	Wirksamkeit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) bei jungen Frauen in Deutschland – Evaluation erster Erfolge der HPV-Impfempfehlung 10 Jahre nach Einführung
Schlüsselbegriffe	Prävention, HPV, Impfempfehlung, Evaluation, Prävalenz, Impfeffektivität
Vorhabendurchführung	Robert Koch-Institut (RKI)
Vorhabenleitung	PD Dr. med. Ole Wichmann
Autor(en)/Autorin(nen)	Robert Koch-Institut (RKI), Abt. 3, FG33: Dr. med. Viktoria Schönfeld, MPH; Dr. med. Adine Marquis, MPH; Dr. med. Anja Takla, MPH MSc; Dr. med. Thomas Harder, MScE
Vorhabenbeginn	01.10.2016
Vorhabenende	31.12.2020

### 1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 4.600 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, ca. 1.500 Frauen versterben jährlich an den Folgen der Erkrankung. Eine Infektion mit dem humanen Papillomvirus (HPV) ist die Voraussetzung für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit 2007 die HPV-Impfung für Mädchen. Im Jahr 2018 wurde die Empfehlung auf Jungen ausgeweitet. Da HPV-Infektionen nicht meldepflichtig sind, werden Daten zur Krankheitslast von HPV nicht routinemäßig erhoben.

Ziele des Projektes waren (i) die Schätzung der HPV-Prävalenz der in den Impfstoffen vorkommenden HPV-Typen sowie weiterer Hoch- und Niedrigrisiko-Typen, sowie (ii) die Bestimmung der Effektivität der HPV-Impfung auf Bevölkerungsebene. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte eine Evaluation der seit 10 Jahren bestehenden HPV-Impfempfehlungen vorgenommen werden. Für die Studie sollten 1.173 Frauen im Alter von 20-25 Jahren rekrutiert werden. Von den Teilnehmerinnen sollten in einer Befragung Angaben zur Demographie, zu Risikofaktoren und erhaltenen Impfungen erhoben werden sowie mittels eines evaluierten Testsets zur vaginalen Selbstabnahme eine eventuelle HPV-Infektion bestimmt werden. Die so erhobenen HPV-Prävalenzen bei ungeimpften Teilnehmerinnen sollten zusätzlich mit einer durch das RKI in Kooperation mit der Berliner Charité durchgeführten Basisstudie aus den Jahren 2010-2012 verglichen werden. Der Vergleich der Prävalenzen bei Ungeimpften aus den Jahren 2017/18 mit

denen von 2010-12 dient als Basis für Aussagen zu Impfeffekten auf die HPV-Prävalenz und -Typenverteilung für Deutschland. Daneben war zum ersten Mal seit Einführung der HPV-Impfung in Deutschland eine populationsbasierte Schätzung der HPV-Impfeffektivität möglich.

## **2. Durchführung, Methodik**

Die Studie ist eine bevölkerungsbezogene Querschnittsstudie unter Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren in Deutschland. Die Frauen, die im Zuge der Stichprobenziehung ausgewählt wurden, erhielten postalisch Informationen zur Studie und wurden zur Teilnahme eingeladen. Bei Rücksendung einer Einwilligungserklärung erhielten die Teilnehmerinnen neben einem Selbstabnahmeset einen Fragebogen, der schriftlich oder elektronisch (auf einer geschützten Website des RKI) ausgefüllt werden konnte. Als Incentivierung wurde die Teilnahme an einer Verlosung von Tablet-PCs angeboten. Die von den Frauen eingesandten Abnahmesets wurden pseudonymisiert zur Testung von 18 Hochrisiko- und 9 Niedrigrisiko-HPV-Typen an den Kooperationspartner an der Charité weitergeleitet, der die pseudonymisierten Testergebnisse an das RKI zurücksendete. Das RKI informierte die Teilnehmerinnen über ihre individuellen Testergebnisse und stellte neben Informationen zum Befund die Möglichkeit einer telefonischen Beratung dazu zur Verfügung. In der anschließenden statistischen Datenanalyse wurden Prävalenzschätzungen, Vergleiche zur Basisstudie und Impfeffektivitätsberechnungen durchgeführt.

Die Fragebögen und Proben wurden pseudonymisiert, die Zusammenführung mit den persönlichen Angaben war nur für die Studienleitung möglich. Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité, des Datenschutzbeauftragten des RKI und der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit vor.

## **3. Gender Mainstreaming**

In Deutschland wurde die HPV-Impfung von der STIKO bis Juni 2018 nur für Mädchen empfohlen, erst seit Juni 2018 gilt die Empfehlung auch für Jungen. Da in der vorliegenden Studie die Auswirkungen der seit 2007 empfohlenen HPV-Impfung auf die Prävalenz der in den Impfstoffen enthaltenen sowie weiterer HPV-Typen untersucht und die Impfeffektivität 10 Jahre nach Einführung der Impfung in Deutschland berechnet werden sollten, wurden in diese Studie nur Frauen eingeschlossen.

## **4. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung**

Es sandten 1.226 Frauen eine Abstrichprobe sowie einen Fragebogen an das RKI ein. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 15,6 %. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen lag bei 22,8 Jahren, 97% gaben eine deutsche Staatsangehörigkeit an und 78,9 % einen hohen Bildungsabschluss (Fachhochschulreife oder höher). Die 607 Non-Responder, die nicht an der Studie teilnahmen, aber einen Kurzfragebogen zu demografischen Angaben ausfüllten (Rücklauf 9,5 %), waren geringfügig älter (im Mittel 23,2 Jahre), hatten seltener eine deutsche Staatsangehörigkeit (90,3 %) und häufiger

einen niedrigen Bildungsabschluss (4,9 % vs. 2,4 %) als die Teilnehmerinnen. Insgesamt ergibt sich eine eingeschränkte Repräsentativität der Studienergebnisse, da v.a. Frauen mit deutscher Staatsangehörigkeit, hohem Bildungsabschluss und damit wahrscheinlich eher hohem Gesundheitsbewusstsein erreicht werden konnten.

92,5% der Teilnehmerinnen machte Angaben zum Impfstatus; von diesen gaben 66,8% an, mindestens einmal geimpft zu sein. 55,1 % aller Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung vollständig geimpft. 28% der Teilnehmerinnen waren entsprechend der aktuell gültigen STIKO-Empfehlungen (Impfempfehlung im Alter von 9-14 Jahren) geimpft, während 48% der Frauen ihre erste Impfdosis im Alter von 15 Jahren oder älter erhalten hatten. Häufige Gründe bei ungeimpften Teilnehmerinnen waren Angst vor Nebenwirkungen und eine ablehnende Haltung im Umfeld (Freunde/Familie, Ärzteschaft).

Unter den ungeimpften Teilnehmerinnen halbierte sich im Vergleich zu der Basisstudie 2010-12 die Prävalenz der HPV-Typen HPV11, HPV16, HPV18 und HPV58 in den Jahren 2017/18, wobei nur der Abfall von HPV16 statistisch signifikant war. Für den kombinierten Nachweis von HPV16/18 fiel die Prävalenz unter Ungeimpften von 22,5% (2010-12) auf 10,3% (2017/18). Im Gegensatz dazu zeigte sich für HPV31, HPV33, HPV45 und HPV52 ein Anstieg der Prävalenz im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisstudie. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass erste Herdeneffekte auch unter den Ungeimpften zu erkennen sind. Ob dies gleichzeitig für ein Replacement spricht, ist unklar. Es ist jedoch bekannt, dass der bivalente Impfstoff (8% der geimpften Studienteilnehmerinnen) zu einer höheren Kreuzprotektivität gegenüber HPV31, HPV33 und HPV45 führt als der quadrivalente Impfstoff (83% der geimpften Teilnehmerinnen). Die Impfeffektivität gegen die HPV-Typen 16 und/oder 18 lag bei vollständig geimpften Teilnehmerinnen mit einer abgeschlossenen Impfserie vor dem ersten Geschlechtsverkehr und vor dem 18. Geburtstag sowie einem verabreichten Impfschema wie vom Hersteller empfohlen nach Adjustierung für mögliche Confounder bei 46,4% bzw. gegen HPV6/11/16/18 bei 49,1%, wenn auch jeweils mit weiten Konfidenzintervallen (95%KI 4,2-70,1 bzw. 8,2-71,8). Ursache für die weiten Konfidenzintervalle sind die eher kleine Anzahl von Teilnehmerinnen, die die beschriebenen Kriterien (abgeschlossene vollständige Impfserie vor dem ersten Geschlechtsverkehr) erfüllten.

Der Wert für die Impfeffektivität ist niedriger als der in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ermittelte Schätzer von 80-90% gegen transiente (vorübergehende) und persistierende (fortlaufend bestehende) Infektionen. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass nicht verifiziert werden konnte, ob die Teilnehmerinnen z.B. HPV-naiv vor Impfung waren. Aus weiteren Studien ist bekannt, dass die Impfeffektivität deutlich sinkt, wenn Frauen unabhängig von ihrem HPV-Status geimpft werden. Darüber hinaus kann wie in der hier vorliegenden Studie u.a. bei dem Endpunkt „HPV-Infektion“ nicht unterschieden werden, ob es sich um eine transiente oder persistierende Infektion handelt, so dass es zu einer generellen Überschätzung der HPV-Prävalenzen und einer Unterschätzung der Impfeffektivität kommen kann.

Mit dieser Studie war es 10 Jahre nach Einführung der HPV-Impfung in Deutschland zum ersten Mal möglich, Effekte der HPV-Impfung in Deutschland zu ermitteln. Aufgrund der für die Entstehung von Zervixkarzinomen (i.d.R. innerhalb von 10-30 Jahren) noch zu geringen Zeitspanne von 10 Jahren seit Einführung der HPV-Impfung in Deutschland konnten bisher zu bevorzugenden Endpunkte höhergradige CIN-Stadien oder Zervixkarzinome nicht ausreichend untersucht werden. Zukünftige Studien sollten sich deshalb auf diese, spezifischer auf die Impfziele abgestimmten Endpunkte fokussieren.

## 5. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Studienergebnisse liefern einen wichtigen Beitrag zur Evaluation der bestehenden HPV-Impfempfehlungen der STIKO und einen Ausgangspunkt für möglicherweise zukünftige Effektivitäts-Studien zu Endpunkten wie höhergradige CIN-Stadien oder Zervixkarzinomen. Darüber hinaus können die Ergebnisse von impfenden Ärztinnen und Ärzten in der Impfberatung ihrer Patientinnen und Patienten sowie deren Sorgeberechtigten verwendet werden.

## 6. Verwendete Literatur

DELERÉ, Y., REMSCHMIDT, C., LEUSCHNER, J., SCHUSTER, M., FESENFELD, M., SCHNEIDER, A., WICHMANN, O., KAUFMANN, A. M. (2014). Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*, 14, 87. doi:10.1186/1471-2334-14-87

DELERÉ, Y., SCHUSTER, M., VARTAZAROWA, E., HANSEL, T., HAGEMANN, I., BORCHARDT, S., OERLITZ, H., SCHNEIDER A., REITER, S., KAUFMANN, A. M. (2011). Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. *J Clin Microbiol*, 49(10), 3519-3522. doi:10.1128/jcm.01026-11

RIECK T, FEIG M, WICHMANN O, SIEDLER A: Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2020;32/33:9–27 | DOI 10.25646/7027.4

AG HPV DER STÄNDIGEN IMPFKOMMISSION (STIKO): Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epid Bull* 2018;26:233–250 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-032.1

Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages