

# Abschlussbericht

**Titel:** Wirksamkeit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) bei jungen Frauen in Deutschland – Evaluation erster Erfolge der HPV-Impfempfehlung 10 Jahre nach Einführung

**Förderkennzeichen:** Az BMG: 321-4471-02/158; Az BVA ZMVI1-2516-AUK-710

**Projektleitung:** PD Dr. med. Ole Wichmann

**Projektmitarbeitende:** Robert Koch-Institut (RKI), Abt. 3, FG33: Dr. med. Viktoria Schönfeld, MPH; Dr. Adine Marquis, MPH; Dr. med. Anja Takla, MPH MSc; Dr. med. Thomas Harder, MScE

**Kontaktdaten:** PD Dr. med. Ole Wichmann; Abt. für Infektionsepidemiologie; Fachgebiet 33 Impfprävention; Seestr. 10, 13353 Berlin; Tel. 030-18754-3412; Email: WichmannO@rki.de

**Laufzeit:** 01.10.2016 - 31.12.2020

**Fördersumme:** 457.171,50 für Teilprojekte 1 und 2

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	2
2. Erhebungs- und Auswertungsmethodik.....	6
3. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan .....	9
4. Ergebnisse.....	11
5. Gender Mainstreaming Aspekte.....	19
6. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung.....	19
7. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse .....	22
8. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential) .....	23
9. Publikationsverzeichnis .....	24

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Projektaufbau und -ablauf mit Projektpartnern .....	5
Abbildung 2: Informationen zum Befund für Teilnehmerinnen der HPV-Prävalenzstudie 2017/18 auf der Webseite des RKI .....	6
Abbildung 3: Studienorte aus der 1. und 2. Rekrutierungswelle (rot: 1. Welle; orange: 2. Welle).....	8
Abbildung 4: Arbeits- und Zeitplan.....	10
Abbildung 5: Rekrutierung der Teilnehmerinnen für die HPV-Prävalenzstudie 2017/18 aus 1. und 2. Welle gesamt.....	11
Abbildung 6: Rücklauf aus beiden Rekrutierungswelle nach regionaler Schicht.....	12
Abbildung 7: Anteil der mindestens einmal geimpften Teilnehmerinnen nach Geburtsjahr .....	14
Abbildung 8: Anteil mindestens einmal geimpfter Teilnehmerinnen nach Region.....	15
Abbildung 9: Posterpräsentation Deutscher Krebskongress mit vorläufigen Ergebnissen, Februar 2020 .....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmerinnen (N=1.226).....	13
Tabelle 2: HPV-Prävalenzen von Impfstoff-relevanten Genotypen bzw. weiteren Hochrisiko-HPV-Typen unter allen Teilnehmerinnen (N=1.226) sowie stratifiziert nach ungeimpften (n=377) und geimpften (n=348) Teilnehmerinnen .....	16
Tabelle 3: HPV-Prävalenz und 95%Konfidenzintervall für Impfstoff-relevante HPV-Typen unter ungeimpften Teilnehmerinnen in der Basisstudie 2010-2012 (n=512) und HPV-Prävalenzstudie 2017/2018 (n=377).....	16
Tabelle 4: HPV-Prävalenzen der nicht in den HPV-Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen unter allen Teilnehmerinnen (N=1.226) sowie stratifiziert nach ungeimpften (n=377) und geimpften (n=348) Teilnehmerinnen in der HPV-Prävalenzstudie 2017/2018.....	17
Tabelle 5: Gründe für fehlende Absicht, sich noch gegen HPV impfen zu lassen, unter ungeimpften Teilnehmerinnen (Mehrfachnennungen möglich). .....	18
Tabelle 6: Charakteristika der nicht schwangeren Non-Responder (n=556) .....	19

## 1. Zusammenfassung

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 Voraussetzung für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Seit 2007 wird die HPV-Impfung für Mädchen von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen. Im Jahr 2018 wurde diese Empfehlung auf Jungen ausgeweitet. Da HPV-Infektionen nicht meldepflichtig sind, werden Daten zur HPV-Krankheitslast nicht routinemäßig erhoben. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, aus Routedaten Effekte der HPV-Impfung abzuschätzen bzw. die Effektivität der HPV-Impfung zu evaluieren. In den Jahren 2010-2012 wurde in einer durch das RKI in Kooperation mit der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführten Basisstudie HPV-Prävalenzen bei Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren erhoben. Ziele des Projektes waren 10 Jahre nach Einführung der HPV-Impfempfehlung (i) die Schätzung der HPV-Prävalenz der in den Impfstoffen vorkommenden HPV-Typen sowie weiterer Hoch- und Niedrigrisiko-Typen in einer für Deutschland repräsentativen Population von jungen Frauen sowie (ii) die Bestimmung der Effektivität der HPV-Impfung auf Bevölkerungsebene. Hierzu sollten insgesamt 1.173 Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren über eine zweistufige Stichprobenziehung rekrutiert werden. Bei Rücksendung der Einwilligungserklärung erhielten die Teilnehmerinnen neben einem vaginalen Selbstabnahmeset einen Fragebogen, der schriftlich oder elektronisch ausgefüllt werden konnte. Die von den Frauen eingesandten Abnahmesets wurden beim Kooperationspartner an der Frauenklinik der Charité Berlin auf 18 Hochrisiko- und 9 Niedrigrisiko-HPV-Typen getestet. Da im Rahmen der ersten Rekrutierungswelle im Jahr 2017 nur 751 Frauen eine Abstrichprobe sowie einen ausgefüllten Fragebogen eingesandt hatten, wurde eine zweite Rekrutierungswelle analog zum ersten Stichprobendesign initiiert. Insgesamt wurden durch die zwei Rekrutierungswellen 1.226 Teilnehmerinnen in die Studie eingeschlossen und somit die angestrebte Teilnehmerzahl leicht übertroffen. Denjenigen Frauen, die keine Einwilligung zurückgesandt hatten, wurde ein Kurzfragebogen mit dem Ziel einer deskriptiven Non-Responder-Analyse zugesandt.

Von den 1.134 Teilnehmerinnen mit Angaben zum Impfstatus gaben 66,8% (n=757) an, mindestens einmal geimpft zu sein. 55,1 % (n=676/1.226) aller Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung vollständig geimpft. Ungeimpfte Teilnehmerinnen nannten bei fehlender Absicht für eine zukünftige Impfung als häufige Gründe Angst vor Nebenwirkungen und eine ablehnende Haltung im Umfeld (Freunde/Familie, Ärzteschaft). Im Vergleich zu der Basisstudie 2010-12 halbierte sich unter ungeimpften Teilnehmerinnen die Prävalenz der HPV-Typen HPV11, HPV16, HPV18 und HPV58 in den Jahren 2017/18, wobei nur der Abfall von HPV16 statistisch signifikant war. Dagegen blieb die niedrige Prävalenz von HPV6 relativ stabil. Für den kombinierten Nachweis von HPV16/18 fiel die Prävalenz von 22,5% (2010-12) auf 10,3% (2017/18). Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass erste Herdeneffekte auch unter den ungeimpften Frauen zu erkennen sind. Im Gegensatz dazu zeigte sich für HPV31, HPV33, HPV45 und HPV52 ein Anstieg der Prävalenz im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisstudie. Ob dies für ein Replacement der Genotypverteilung 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% und 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). Diese verhältnismäßig niedrige Impfeffektivität könnte auf verschiedene Gründe

zurückzuführen sein, u.a. kann 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.

10 Jahre nach Aufnahme der HPV-Impfung in die STIKO-Empfehlungen war es mit dieser Studie erstmalig möglich, Effekte der HPV-Impfung in Deutschland zu bestimmen. Aufgrund der für die Entstehung von Zervixkarzinomen (10-30 Jahre) noch zu geringen Zeitspanne von 10 Jahren seit Einführung der HPV-Impfung konnten bisher auch international die für Effektivitäts-Studien zu bevorzugenden Endpunkte höhergradige CIN-Stadien oder Zervixkarzinome nicht ausreichend untersucht werden. In künftigen Studien zur Evaluierung der HPV-Impfempfehlung bei Mädchen sollten auch aufgrund der oben beschriebenen Limitationen für den Endpunkt „HPV-Infektion“ Daten zu diesen Endpunkten erhoben werden.

## 2 Einleitung

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 eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Eine wirksame Präventionsmaßnahme ist die Impfung gegen bestimmte HPV-Typen, wenn sie vor einer möglichen Infektion mit HPV erfolgt. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit 2007 die HPV-Impfung für Mädchen, seit 2014 primär für die Altersgruppe der 9- bis 14-jährigen Mädchen mit der Möglichkeit der Nachholimpfung bis zum 18. Geburtstag. Seit 2018 wird die HPV-Impfung auch für Jungen derselben Altersgruppe empfohlen. Da HPV-Infektionen nicht meldepflichtig sind, werden Daten zur Krankheitslast von HPV nicht routinemäßig erhoben. In den Jahren 2010-2012 wurden in einer durch das RKI in Kooperation mit der Charité Berlin durchgeführten Basisstudie HPV-Prävalenzen bei Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren erhoben. Die Studie zeigte, dass bei 22,5% der untersuchten ungeimpften Frauen mindestens einer der impfpräventablen HPV-Typen 16 oder 18 nachgewiesen werden konnte. Aktuelle Daten für Deutschland, insbesondere für die unter die seit 2007 bestehende STIKO-Impfempfehlung fallenden, nun erwachsenen jungen Frauen liegen nicht vor.

### Ziele des Projekts

Ziel des Projektes war es, den Effekt der HPV-Impfung auf das Vorkommen von HPV bei Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren 10 Jahre nach Aufnahme der HPV-Impfung in die STIKO-Empfehlungen in Deutschland zu bestimmen. Dazu sollten im Einzelnen

- die Prävalenz von den in den Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen bei 20- bis 25-jährigen Frauen zum jetzigen Zeitpunkt sowie im Vergleich zur Basisstudie geschätzt werden,
- die Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Typen bei 20- bis 25-jährigen Frauen zum jetzigen Zeitpunkt sowie im Vergleich zur Basisstudie geschätzt werden,
- die Prävalenz von nicht in den Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen bei 20- bis 25-jährigen Frauen zum jetzigen Zeitpunkt sowie im Vergleich zur Basisstudie geschätzt werden,
- Faktoren, die mit einer HPV-Infektion oder nicht erfolgter Impfung assoziiert sind, identifiziert werden,
- und die Impfeffektivität der HPV-Impfung auf Populationsebene bestimmt werden.

Die Ergebnisse sollten einen Beitrag zur Evaluation der bestehenden HPV-Impfempfehlungen der STIKO leisten und darüber hinaus dazu dienen, diese Impfempfehlungen ggf. zu modifizieren und damit die Prävention des Gebärmutterhalskrebses in Deutschland weiter zu verbessern.

## **Projektstruktur (Projektaufbau, Strukturen, Verantwortlichkeiten)**

### **Projektaufbau**

Es handelte sich um eine bevölkerungsbezogene Querschnittsstudie unter Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren mit Wohnsitz in Deutschland. Für die bevölkerungsbasierte Zufallsstichprobe wurden Einwohnermeldeämter gebeten, zufällig gezogene Adressen von Frauen dieser Altersgruppe mit Erstwohnsitz in ihrer Gemeinde bereitzustellen. Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen erfolgte durch das RKI. Das GESIS - Leibniz Institut für Sozialwissenschaften Mannheim unterstützte bei der Ziehung der Stichprobe. Hierfür wurden den potentiellen Teilnehmerinnen eine Einladung zur Teilnahme, Informationen über die Studie und eine Einwilligungserklärung zugesandt (s. Abbildung 1). Nach schriftlicher Einwilligung in die Studie erfolgte der Versand des Studienmaterials (evaluierte Selbstabnahmesets und Fragebögen sowie Zugangsdaten für Online-Fragebögen) durch das Studienteam am RKI. Den Teilnehmerinnen wurde dabei freigestellt, den Fragebogen entweder auf Papier oder online mittels des in Abteilung 2 des RKI basierten Voxco-Systems auszufüllen. Die Teilnehmerinnen sandten die Studienmaterialien (Abnahmesets und ggf. Papier-Fragebogen) ans RKI zurück, vom RKI erfolgte die Versendung der pseudonymisierten Abstrichproben an den Kooperationspartner in der Frauenklinik an der Charité zur Analyse der Proben auf 18 Hochrisiko- und 9 Niedrigrisiko-HPV-Typen. Der Kooperationspartner erstellte individuelle Befunde, die lediglich durch ein vom RKI vergebenes Pseudonym (Identifikationsnummer, ID) gekennzeichnet waren und übersandte diese an das Studienteam am RKI. Hier wurden die pseudonymisierten Befunde zur Versendung an die Teilnehmerinnen mit den personenbezogenen Daten wieder zusammengeführt und mit zusätzlichen Informationen (s. Abbildung 2 und <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/HPV-Befund/FAQ-Liste.html>) sowie dem Angebot der persönlichen Beratung (per Email oder telefonisch) an die Teilnehmerinnen versandt. Am RKI erfolgten eine doppelte Eingabe der Daten aus den eingesandten Fragebögen in das Dateneingabe-Programm EpiData sowie ein Abgleich der als pdf-Dateien übermittelten Ergebnisse aus den Laboranalysen mit den in einer Excel-Liste aufgeführten Befunden. Anschließend wurden die Daten in das Statistik-Programm Stata exportiert und die Datensätze der Papier- und der Online-Fragebögen mit dem Datensatz der Befundergebnisse über die ID zusammengeführt. Als Incentivierung für die Teilnahme an der Studie wurden 50 Tablet-PCs verlost, die im Oktober 2018 an die aus der Verlosung hervorgegangenen Gewinnerinnen versendet worden sind.

Im Anschluss an die Versendung der Tablets-PCs und den Abschluss der Datenvalidierung erfolgt die Anonymisierung der Daten durch das Studienteam am RKI, so dass eine Rückverfolgung der Studiendaten zu einzelnen Teilnehmerinnen nicht mehr möglich ist.

### **Strukturen und Verantwortliche**

Das Projekt wurde vom HPV-Studienteam in Abteilung 3/Fachgebiet 33 am RKI und dem Kooperationspartner in der Frauenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Ziehung der Stichprobe erfolgte in Kooperation mit dem GESIS - Leibniz Institut für Sozialwissenschaften Mannheim. Unterstützt wurde das HPV-Studienteam am RKI durch

MitarbeiterInnen aus Abteilung 2, die die technische Betreuung und die Extraktion der Daten aus dem im Voxco-System bereitgestellten Online-Fragebogen übernehmen. Die Verantwortlichkeiten der Projektbeteiligten waren wie folgt definiert:

- RKI, Abteilung 3, Fachgebiet 33, Team HPV-Prävalenzstudie: Studienplanung, Ethikantrag und Datenschutzvotum, Ziehung der TeilnehmerInnen-Stichprobe, Rekrutierung der TeilnehmerInnen, Kommunikation mit TeilnehmerInnen (inkl. Versand und Empfang der Studienunterlagen, Weiterleitung der Selbstabnahmesets an das Labor, Versand der Befunde, Befundberatung), Erhebung der Daten bezüglich Demographie, Risikofaktoren und Impfstatus, Zusammenführung aller Daten in einer Datenbank, Pseudonymisierung und Anonymisierung der Daten, Auswertung und Publikation.
- Charité Universitätsmedizin Berlin, Frauenklinik: Studienplanung, Laboranalyse (Erhebung der Labordaten), Publikation.
- RKI, Abteilung 2, Fachgebiet 21: Unterstützung bei der Bereitstellung des elektronischen Fragebogens (entspricht inhaltlich dem Papierfragebogen), technische Betreuung des elektronischen Fragebogens, Bereitstellung der im elektronischen Fragebogen erhobenen Daten
- GESIS - Leibniz Institut für Sozialwissenschaften Mannheim: Konzeption der Stichproben-Ziehung, randomisierte Auswahl der Cluster

Eine Übersicht über den Projektablauf bietet Abbildung 1. Abbildung 2 zeigt die Übersicht von möglichen häufigen Fragen bzw. Erläuterungen zum übermittelten Befund des HPV-Tests an die StudienteilnehmerInnen, die begleitend für die StudienteilnehmerInnen auf der RKI-Webseite bereitgestellt wurden.

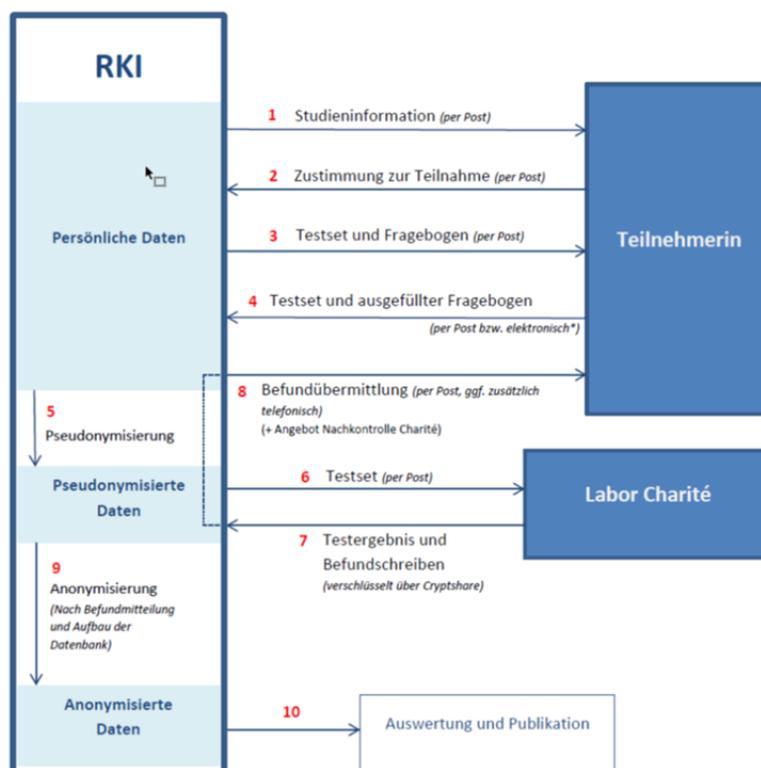


Abbildung 1: Projektaufbau und -ablauf mit Projektpartnern

## Erläuterungen zum Befund Ihres HPV-Tests

Informationen für Teilnehmerinnen der HPV-Prävalenzstudie 2017/18

[Alle öffnen](#)

Wie häufig ist eine HPV-Infektion?	▼
Was macht HPV?	▼
Wie merkt man, dass man HPV hat?	▼
Mein Abstrich-Befund beim Frauenarzt/der Frauenärztin war immer normal. Wie kann das sein, dass ich jetzt HPV habe?	▼
Bei mir wurde eine HPV-Infektion nachgewiesen – was nun?	▼
Was bedeuten die einzelnen HPV-Typen in meinem Befund? Was sind die Unterschiede?	▼
Im Befundbericht steht, dass ich für einen HPV-Typ einen "grenzwertig positiven" Befund habe. Was bedeutet dies?	▼
Im Befund steht, dass für die drei Typen (26, 53, 66) der Status als Hochrisiko-Typ nicht gesichert ist. Was bedeutet das?	▼
Wie habe ich HPV bekommen?	▼
Wie kann ich trotz HPV-Impfung einen positiven oder grenzwertig positiven Befund für einen in der Impfung enthaltenen HPV-Typen (z.B. 6, 11, 16, 18) haben?	▼
Kann man eine HPV-Infektion behandeln?	▼

Infektionskrankheiten A-Z ▼

Gesundheit A-Z ▼

Siehe auch

Informationen zur HPV-Prävalenzstudie 2017/18

Abbildung 2: Informationen zum Befund für Teilnehmerinnen der HPV-Prävalenzstudie 2017/18 auf der Webseite des RKI

## 2. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

### Ziele

Ziele und Teilziele des Projekts waren wie folgt definiert:

- I Datenerhebung
  - a) Rekrutierung von 1.173 Teilnehmerinnen
  - b) Erhebung von Daten bezüglich Demographie, Risikofaktoren und Impfstatus
  - c) Laboranalyse: Testungen mittels Multiplexed Genotyping
- II Datenanalyse
  - a) Zusammenführung der Daten aus dem Fragebogen (Papier und elektronisch) mit den Labortestergebnissen
  - b) Auswertungen der Daten hinsichtlich der Impfeffektivität und HPV-Prävalenzen sowie möglicher Risikofaktoren für HPV-Infektion bzw. das Nicht-Geimpftsein
- III Publikation der Ergebnisse

### Datenerhebung, Datenauswertung

Die Rekrutierung der potentiellen Teilnehmerinnen erfolgte in einer zweistufigen Stichprobenziehung aus Gemeindeflisten und Einwohnermelderegistern und beinhaltete die zufällige Auswahl von 76 Clustern (auf Gemeindeebene, s. Abbildung 3), gefolgt von der zufälligen Auswahl von 61 Frauen zwischen 20 bis 25 Jahren in jedem dieser Cluster. Die Clusterbildung erfolgte geschichtet nach Region (östliche bzw. westliche Bundesländer) und Einwohnerzahl (städtisch >100.000 bzw. ländlich <100.000 Einwohner). Berlin wurde aufgrund der nicht möglichen separaten Berücksichtigung von früheren Ost-

und Westberliner Bezirken für die Zuordnung zu östlichen bzw. westlichen Bundesländern und seiner Einwohnerzahl als feststehender, separater Cluster mit einer Teilstichprobengröße von 400 Frauen festgelegt. Um die erforderliche Stichprobengröße von 1.173 Studienteilnehmerinnen zu erreichen, wurden zunächst 5.029 potentielle Teilnehmerinnen kontaktiert. Diese erhielten postalisch Informationen zur Studie und wurden zur Teilnahme eingeladen. Bei Rücksendung der Einwilligungserklärung erhielten die Teilnehmerinnen neben einem vaginalen Selbstabnahmeset einen Fragebogen, der schriftlich oder elektronisch (mittels Voxco auf einer geschützten Website des RKI) ausgefüllt werden konnte. Die von den Frauen eingesandten Abnahmesets wurden pseudonymisiert an die Frauenklinik der Charité zur Testung auf 18 Hochrisiko- und 9 Niedrigrisiko-HPV-Typen sowie sexuell übertragbare Begleitinfektionen weitergeleitet.

Zur Durchführung der Selbstentnahme wurde die Evalyn Brush (Rover, Oss, The Netherlands) als Test-Kit mit einer Anleitung an die Teilnehmerinnen geschickt. Das von den Teilnehmerinnen aus dem zervikovaginalen Bereich entnommene Zellmaterial sandten diese ans RKI, von wo die pseudonymisierten Proben unter Verwendung einer Identifikationsnummer zur Analyse an die Frauenklinik der Charité geschickt wurden. Zur Bestimmung des HPV- und STI (Sexually transmitted infections)-Status wurde die DNA aus dem Pinselkopf der Evalyn Brush extrahiert. Mittels einer hochsensitiven multiplexed PCR mit einem kommerziellen CE-marked HPV-Test (Optiplex, Diamex, Heidelberg) wurde die HPV-DNA vervielfältigt und ausgewertet. Dieser Test ist durch internationale Ringversuche validiert und dient der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als HPV-Referenztest für epidemiologische Untersuchungen.

Nachdem das HPV-Studienteam am RKI die pseudonymisierten Testergebnisse von der Charité erhielt, informierte es die Teilnehmerinnen über ihre individuellen Befunde und stellte neben allgemeineren Informationen zum Befund bzw. zur Befundinterpretation (siehe Abbildung 2) die Möglichkeit der individuellen Beratung per E-Mail oder am Telefon zur Verfügung.

Da im Rahmen der ersten Rekrutierungswelle nicht genügend Teilnehmerinnen für das Erreichen der geplanten Stichprobengröße gewonnen werden konnten, wurde zusätzlich eine zweite Rekrutierungswelle erforderlich, bei der der zufälligen Auswahl von 76 Clustern (auf Gemeindeebene) die zufällige Auswahl von 40 Frauen zwischen 20 bis 25 Jahren in jedem dieser Cluster folgte. Ein weiteres Cluster bestand aus 501 zufällig ausgewählten Frauen aus Berlin.

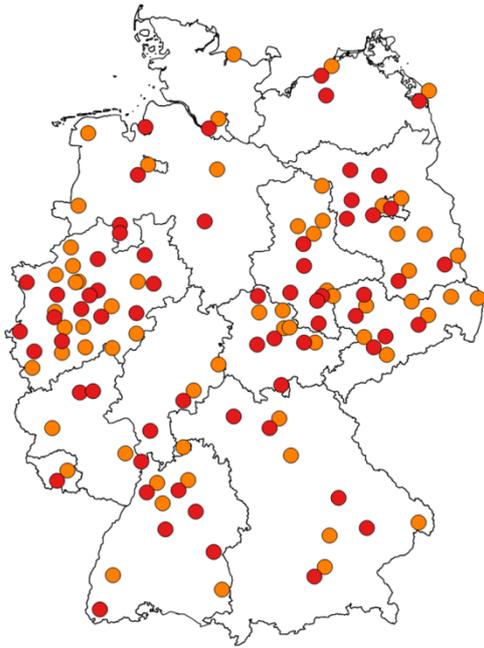


Abbildung 3: Studienorte aus der 1. und 2. Rekrutierungswelle (rot: 1. Welle; orange: 2. Welle)

Die von den Teilnehmerinnen ans RKI zurückgesandten Fragebögen und Proben wurden durch die Vergabe einer Identifikationsnummer pseudonymisiert, eine Zusammenführung mit den persönlichen Angaben war nur durch das Studienteam am RKI möglich.

Um Fehler bei der Dateneingabe zu vermeiden, wurde am RKI eine Doppeleingabe der Fragebögen durchgeführt.

Der Datensatz des elektronischen Fragebogens wurde dem Studienteam von der Abteilung 2 übermittelt. Es erfolgte eine erste Bereinigung des Datensatzes (Teilnehmerinnen, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten), die Daten wurden auf Plausibilität geprüft und in das Statistikprogramm Stata exportiert. Anschließend wurden diese Datensätze mit den Datensätzen des Papier-Fragebogens zusammengeführt.

Die Befunde der Abstrichproben wurden als Excel-Datenbank von der Frauenklinik der Charité an das Studienteam am RKI übergeben und am RKI manuell mit den an die Teilnehmerinnen versendeten Befundmitteilungen abgeglichen. Anschließend erfolgte eine Überarbeitung und Plausibilitätsprüfung des Datensatzes, der Export der Daten in Stata und ein Zusammenführen der Befunddatenbank mit der Datenbank aus dem Papier- und dem Online-Fragebogen.

Personen, die keine Einwilligung zurücksandten und bei denen keine Rückmeldung der Post vorlag, aus der sich schließen ließ, dass die Person unbekannt verzogen war, erhielten einen Kurzfragebogen mit dem Ziel einer deskriptiven Non-Responder-Analyse (eventuelle demographische, regionale oder sozioökonomische Unterschiede zu den Teilnehmerinnen) sowie zur Identifizierung einer eventuellen Schwangerschaft als Ausschlusskriterium.

Nach Abschluss der Teilnehmerinnenrekrutierung sowie der Eingabe der Fragebögen und Befundergebnisse wurden in der statistischen Datenanalyse Prävalenzschätzungen, Vergleiche zur

Basisstudie (zu in den Impfstoffen vorkommenden HPV-Typen sowie weiterer Hoch- und Niedrigrisiko-Typen) und Impfeffektivitätsberechnungen durchgeführt.

Da in ersten orientierenden Auswertungen auffiel, dass bei einem deutlich höheren Anteil der Teilnehmerinnen aus der ersten Rekrutierungswelle im Vergleich zur zweiten Rekrutierungswelle sowohl der HPV-Typ 16 als auch andere Typen nachgewiesen worden waren, wurde vom Studienteam untersucht, ob es für diese Ergebnisse methodische Ursachen geben könnte. Tatsächlich wurde nach der ersten Rekrutierungswelle das Testverfahren beim Kooperationspartner Charité gewechselt, da der Hersteller die entsprechenden Testkits, die in der ersten Erhebungswelle verwendet wurden, nicht mehr lieferfähig waren. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden die Proben aus der ersten Rekrutierungswelle mit dem in der zweiten Erhebungswelle verwendeten Testverfahren, das standardmäßig in der Routine-Diagnostik in der Charité verwendet wird, nachgetestet und ausschließlich diese Ergebnisse für die nachfolgenden Datenauswertungen verwendet.

Parallel zur Vorbereitung der Non-Responder-Analyse der zweiten Rekrutierungswelle erfolgte eine zufällige Auswahl von 50 Studienteilnehmerinnen mit separater Einwilligung in die Verlosung, die als Gewinnerinnen von je einem von 50 Tablet-PCs aus der Verlosung hervorgingen. Der Versand der Tablet-PCs an die Teilnehmerinnen erfolgte im Oktober 2018.

Nach Abschluss der Verlosung und Datenvalidierung erfolgte die Anonymisierung der Daten, in dem die ID von den jeweiligen Einwilligungserklärungen manuell abgetrennt wurde. Damit war eine Rückverfolgung der Daten zu einzelnen Personen nicht mehr 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. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan**

In Abbildung 4 ist detailliert der Arbeits- und Zeitplan für die Durchführung der beiden Teilprojekte dargestellt. Eine Verzögerung ergab sich aufgrund der geringeren Response bei der Rekrutierung als erwartet. Dieses Problem konnte mit einer zweiten Rekrutierungswelle gelöst werden, bei der es gelang, die geplante Teilnehmerinnenzahl zu erreichen. Da die Stelle des Epidemiologen bzw. der Epidemiologin im Projekt zeitweise unbesetzt war, kam es bei der Datenanalyse in 2018 und 2019 zu Verzögerungen, die durch kostenneutrale Projektverlängerungen kompensiert werden konnten. Aufgrund der oben beschriebenen notwendig gewordenen Re-Testungen der Abstrichproben sowie mangelnder Kapazitäten aufgrund der Corona-Pandemie kam es erneut zu einer Verzögerung bei der Datenauswertung, so dass eine Einreichung der Publikation erst im Jahr 2023 möglich war<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Manuskript wurde im März 2023 eingereicht, siehe 9. Publikationsverzeichnis



## 4. Ergebnisse

Bis Studienende waren von 1.226 Teilnehmerinnen ausgefüllte Fragebögen und Abstrichproben am RKI eingegangen, die in die Datenauswertung gingen. Damit wurde die erforderliche Stichprobengröße von 1.173 Studienteilnehmerinnen sogar leicht übertroffen. Von allen Studienteilnehmerinnen wurden die Abstrichproben an der Charité analysiert und die Befunde den Teilnehmerinnen mitgeteilt (Ziele I a, I b und I c).

Nachdem in der ersten Rekrutierungswelle von 5.029 angeschriebenen Frauen nur 751 Frauen (14,9 %) eine Abstrichprobe und einen ausgefüllten Fragebogen zurückgeschickt hatten und damit nur 64% der geplanten Teilnehmerinnen (n = 1.176) rekrutiert werden konnten, wurde von November 2017 bis Januar 2018 eine zweite Rekrutierungswelle durchgeführt. In der zweiten Rekrutierungswelle wurden 3.368 Frauen zur Teilnahme eingeladen, von diesen sandten insgesamt 475 Teilnehmerinnen (14,1 %) einen ausgefüllten Fragebogen und eine Abstrichprobe ein. Alle Abstrichproben wurden an der Charité analysiert und befundet. Insgesamt nahmen also 1.226 Teilnehmerinnen an der Studie teil. Abbildung 5 stellt die Rekrutierung der Teilnehmerinnen aus erster und zweiter Welle gemeinsam dar. Der Rücklauf betrug damit insgesamt 15,6 %, variierte jedoch nach Region (Spanne: 10,4 % für Berlin und 18,3% für städtische Regionen in den östlichen Bundesländern) (s. Abbildung 6).

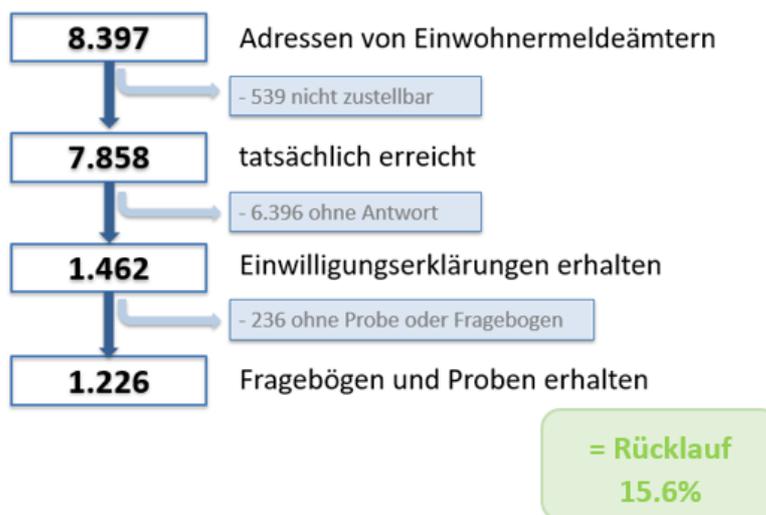


Abbildung 5: Rekrutierung der Teilnehmerinnen für die HPV-Prävalenzstudie 2017/18 aus 1. und 2. Welle gesamt

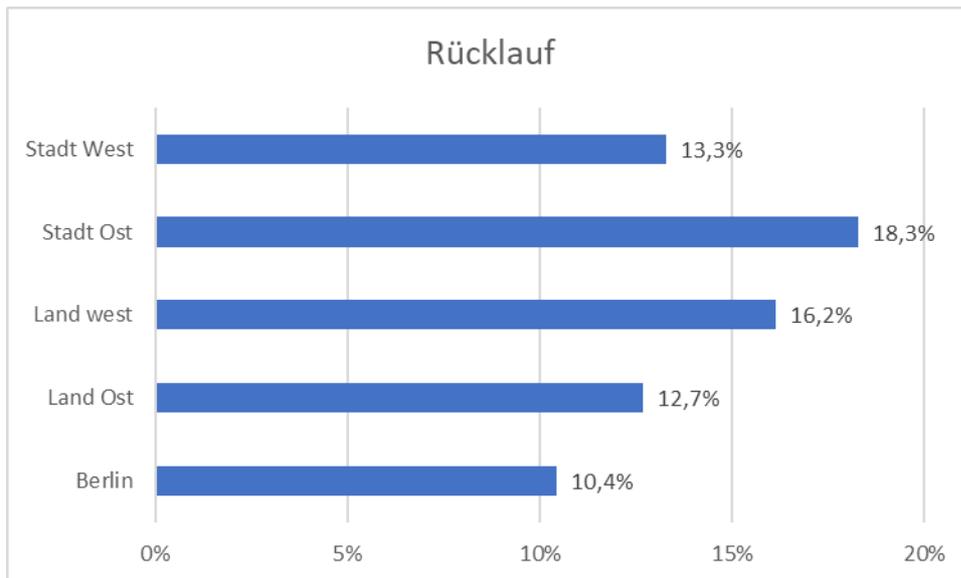


Abbildung 6: Rücklauf aus beiden Rekrutierungswelle nach regionaler Schicht

## Demographie

Entsprechend der geplanten Rekrutierung von 20- bis 25-jährigen Frauen konnten mit Ausnahme von den 20-jährigen Frauen etwa jeweils 200 Teilnehmerinnen pro Altersjahr rekrutiert werden (s. Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmerinnen (N=1.226)), die 20-Jährigen waren somit leicht unterrepräsentiert. Es wurden zudem einige 26-jährige Frauen rekrutiert, da diese in der Zeit zwischen Kontaktierung der Einwohnermeldeämter und Einwilligung in die Studienteilnahme 26 Jahre alt wurden. Der Mittelwert für das Alter zum Studienzeitpunkt lag bei 22,8 Jahren, der Median bei 23 Jahren. Fast alle Teilnehmerinnen gaben eine deutsche Staatsangehörigkeit an (97%). Mehr als drei Viertel der Teilnehmerinnen verfügten über einen hohen Bildungsabschluss (Abitur oder höher), lediglich 2,4 % gaben einen Hauptschulabschluss oder keinen Schulabschluss an. Etwa die Hälfte der Teilnehmerinnen gab an, bereits mindestens einmal eine gynäkologische Krebsvorsorge in Anspruch genommen zu haben, 78% der Teilnehmerinnen gaben an, nicht oder nicht mehr zu rauchen; 2,5% berichteten eine immunsupprimierende Erkrankung oder Medikation. Von den Teilnehmerinnen gaben 55 (5%) an, schon einmal die Diagnose einer zervikalen Dysplasie erhalten zu haben und 15 Frauen (1,2%) hatten eine Behandlung wegen Genitalwarzen durchlaufen.

Insgesamt 846 (69%) der Teilnehmenden gaben an, zurzeit in einer festen Beziehung zu sein. Die durchschnittliche Anzahl der bisherigen Sexualpartner betrug 4 (Interquartilsabstand 1-7). Innerhalb der letzten 12 Monate hatte die Mehrheit (n=667) einen Sexualpartner, etwa ein Fünftel hatten keinen. 5% (n=60) der Frauen hatten zum Zeitpunkt der Befragung noch keinen Geschlechtsverkehr gehabt, während etwa 16% (N=194) zum Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs 14 Jahre oder jünger waren. Die deutliche Mehrheit der Teilnehmerinnen (86%; n=1.050) nutzen orale Kontrazeptiva zur Verhütung.

<b>Demographie</b>			
	<b>Kategorien</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Alter in Jahren	20	128	10,4
	21	218	17,8
	22	188	15,3
	23	212	17,3
	24	243	19,8
	25	221	18,0
	26	16	1,3
Nationalität Deutsch	Nein	32	2,6
	Ja	1.170	95,4
	Keine Angaben	24	2,0
Region	Berlin	94	7,7
	Ost Land	243	19,8
	Ost Stadt	349	28,5
	West Land	290	23,7
	West Stadt	250	20,4
<b>Sozioökonomische Merkmale</b>			
Bildungsabschluss	Niedrig	29	2,4
	Mittel	202	16,5
	Hoch	967	78,9
	Keine Angaben	28	2,3
<b>Vorerkrankungen</b>			
Immunsuppressive Erkrankung <i>(inkl. Psoriasis n=7, nicht näher bezeichnete Stoffwechselerkrankung n=2, rheumatische Erkrankungen n=10, Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten)</i>	Nein	1.160	94,6
	Ja	30	2,5
	Keine Angaben	36	2,9
<b>Gesundheitsverhalten</b>			
Rauchen	Nein/Nicht mehr	955	77,9
	Ja	245	20,1
	Keine Angaben	26	2,0
Teilnahme Zervixkarzinomscreening	Noch nie	420	34,3
	Ja (mindestens 1-mal)	611	49,8
	Keine Angaben	195	15,9

Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmerinnen (N=1.226)

### Impfstatus

Von den 1.226 Teilnehmerinnen machten 1.134 (92,5%) Angaben zum Impfstatus; von 32 (2,6%) Teilnehmerinnen wurden keine Angaben gemacht und 60 (4,9%) Teilnehmerinnen gaben an, diesen nicht zu kennen. Von den 1.134 Teilnehmerinnen mit Angaben zum Impfstatus gaben 66,8% (n=757) an, mindestens einmal geimpft zu sein: davon hatten 8,3% (n=63) der Frauen den Impfstoff Cervarix®, 83,4% (n=632) Gardasil® und 1,2% (n=9) Gardasil9® erhalten. 55,1 % (n=676/1.226) aller Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung vollständig geimpft. Entsprechend der aktuell gültigen STIKO-Empfehlungen (Impfung im Alter von 9-14 Jahren) waren 28% (n=348) geimpft,

während 48% (n=332) der Frauen ihre erste Impfdosis im Alter von 15 Jahren oder älter erhalten hatten.

Bei 348 (30,7 %) der 1.134 Teilnehmerinnen mit Angaben zum Impfstatus wurden die Impfabstände gemäß Fachinformation eingehalten und die Impfserie vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen; bei 508 (44,8 %) der Frauen erfolgte zumindest die 1. Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr. Der Median für das Alter, in dem die HPV-Impfserie begonnen wurde, lag für alle geimpften Teilnehmerinnen (n=757) bei 14 Jahren, die Altersspanne betrug dabei 10 bis 26 Jahre.

In der Analyse nach Geburtsjahr zeigte sich, dass die Impfquote (mindestens einmal geimpft) unter den Teilnehmerinnen für jedes Geburtsjahr über 60 % lag, ein eindeutiger zeitlicher Trend war nicht zu erkennen (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

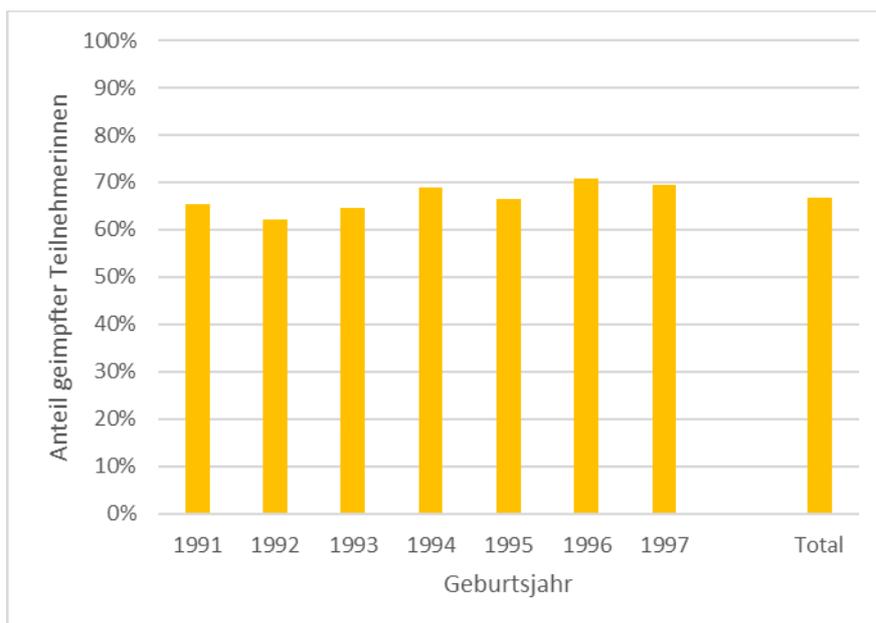


Abbildung 7: Anteil der mindestens einmal geimpften Teilnehmerinnen nach Geburtsjahr

Die Impfquote (mindestens einmal geimpft) variierte nach Region: sowohl in den Clustern Stadt (71,4%) als auch Land (73,3%) waren die Impfquoten in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern (64,9% bzw. 59,1% oder in Berlin (60,7%), s. hierfür Abbildung 8.

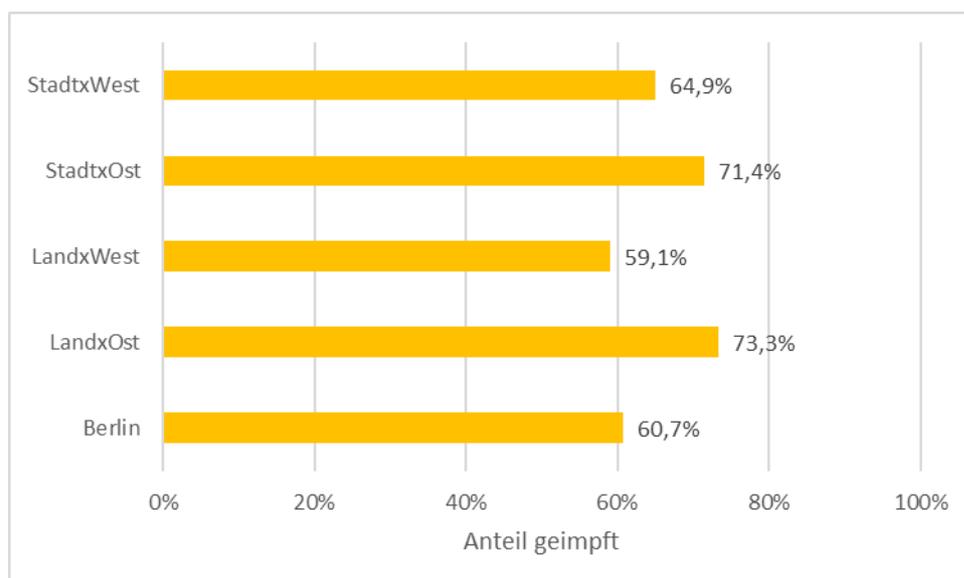


Abbildung 8: Anteil mindestens einmal geimpfter Teilnehmerinnen nach Region

Nur 6 von 23 Teilnehmerinnen (26,1 %) mit niedrigem Bildungsabschluss gaben an, geimpft zu sein, während jeweils zwei Drittel der Teilnehmerinnen mit mittlerem (67,2 %; 121 von 180) oder hohem (67,7 %; 628 von 927) Bildungsabschluss eine HPV-Impfung angaben. Teilnehmerinnen ohne deutsche Staatsangehörigkeit gaben seltener an, geimpft zu sein als Teilnehmerinnen mit deutscher Staatsangehörigkeit: 24,1 % vs. 67,9 % (n= 29 bzw. n= 1.105). Da in der Stichprobe nur wenige Teilnehmerinnen mit niedrigem Bildungsabschluss oder ohne deutsche Staatsangehörigkeit eingeschlossen waren, sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden.

### Nachweis von HPV-Infektionen

#### Prävalenzen von in HPV-Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen und weiteren Hochrisiko-HPV-Typen

Die Prävalenz der impfstoffrelevanten HPV-Typen lag zwischen 0% für HPV11 und 7,6% für HPV52 (siehe Tabelle 2). Die HPV-Prävalenz für die Hochrisiko-Typen HPV16 und HPV18 betrug 7,0% bzw. 0,8%. Im Vergleich dazu wurden die Niedrigrisiko-Typen HPV6 und HPV11 mit 0,4% bzw. 0% selten nachgewiesen. Mit Ausnahme von HPV58 traten alle anderen untersuchten HPV-Typen seltener unter den geimpften als unter den ungeimpften Teilnehmerinnen auf. HPV16/18 wurde bei 4,9% der Geimpften und 10,3% der Ungeimpften nachgewiesen.

HPV-Typen	Gesamt (N=1.226)		Ungeimpfte (n=377)		Geimpfte (n=348)		p-Wert
	n	% (95%KI)	n	% (95%KI)	n	% (95%KI)	
<b>Impfstoff-relevante Genotypen (in Cervarix® bzw. Gardasil® enthalten)</b>							
HPV-6	5	0,4 (0,1-0,9)	4	1,1 (0,3-2,7)	0	0 (0-1,1)	<b>0,04502</b>
HPV 11	1	0 (0,0-0,5)	1	0,3 (0-1,5)	0	0 (0-1,1)	0,31700
HPV6/11	6	1,3 (0,4-3,1)	5	1,3 (0,4-3)	0	0 (0-1,1)	<b>0,02490</b>
HPV 16	86	7 (5,6-8,6)	31	8,2 (5,7-11,5)	17	4,9 (2,9-7,7)	0,06830
HPV 18	10	0,8 (0,4-1,5)	10	2,7 (1,3-4,8)	0	0 (0-1,1)	<b>0,00150</b>
HPV16/18	94	7,7 (6,2-9,3)	39	10,3 (7,5-13,9)	17	4,9 (2,9-7,7)	<b>0,00530</b>
HPV6/11/16/18	97	7,9 (6,5-9,6)	42	11,1 (8,1-14,7)	17	4,9 (2,9-7,7)	<b>0,00180</b>
<b>weitere Hochrisiko-HPV-Typen (in Gardasil9® enthalten)</b>							

HPV 31	18	1,5 (0,9-2,3)	10	2,7 (1,3-4,8)	2	0,6 (0,1-2,1)	<b>0,02460</b>
HPV 33	18	1,5 (0,9-2,3)	8	2,1 (0,9-4,1)	3	0,9 (0,2-2,5)	0,15860
HPV 45	31	2,5 (1,7-3,6)	11	2,9 (1,5-5,2)	7	2,0 (0,8-4,1)	0,43000
HPV 52	93	7,6 (6,2-9,2)	33	8,8 (6,1-12,1)	21	6,0 (3,8-9,1)	0,16080
HPV 58	12	1,0 (0,5-1,7)	1	0,3 (0-1,5)	5	1,4 (0,5-3,3)	0,09050

**Tabelle 2: HPV-Prävalenzen von Impfstoff-relevanten Genotypen bzw. weiteren Hochrisiko-HPV-Typen unter allen Teilnehmerinnen (N=1.226) sowie stratifiziert nach ungeimpften (n=377) und geimpften (n=348) Teilnehmerinnen**

Ein Vergleich mit der Basisstudie von 2010-12 lässt sich nur bei den ungeimpften Teilnehmerinnen ziehen, dabei liegen für 512 ungeimpfte Teilnehmerinnen in der Basisstudie und für 377 in der hier beschriebenen Studie Angaben vor (s. Abbildung 7: Anteil der mindestens einmal geimpften Teilnehmerinnen nach Geburtsjahr). Während die Prävalenz von HPV6 relativ stabil blieb, halbierte sich die Prävalenz von den HPV-Typen HPV11, HPV16, HPV18 und HPV58 2017/18 gegenüber den Jahren 2010-12, wenngleich nur der Abfall von HPV 16 statistisch signifikant war. Für den kombinierten Nachweis von HPV16/18 fiel die Prävalenz 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.

HPV Typen	2010-2012 (N=512)		2017/2018 (N = 377)		p-Wert*
	n	% (95% KI)	n	% (95% KI)	
<b>Impfstoff-relevante Genotypen (in Cervarix® bzw. Gardasil® enthalten)</b>					
HPV6	5	1,0 (0,3-2,3)	4	1,1 (0,3-2,7)	0,9011
HPV11	4	0,8 (0,1-2,0)	1	0,3 (0-1,5)	0,3093
HPV16	100	19,5 (16,2-23,2)	31	8,2 (5,7-11,5)	<b>&lt;0,0001</b>
HPV18	26	5,1 (3,3-7,3)	10	2,7 (1,3-4,8)	0,0698
HPV16/18	115	22,5 (19,0-26,3)	39	10,3 (7,5-13,9)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>weitere Hochrisiko-HPV-Typen (in Gardasil9® enthalten)</b>					
HPV31	2	0,4 (0,1-1,4)	10	2,7 (1,3-4,8)	<b>0,0039</b>
HPV33	3	0,6 (0,1-1,7)	8	2,1 (0,9-4,1)	<b>0,0406</b>
HPV45	1	0,2 (0,0-1,0)	11	2,9 (1,5-5,2)	<b>0,0005</b>
HPV52	11	2,2 (1,1-3,8)	33	8,8 (6,1-12,1)	<b>&lt;0,0001</b>
HPV58	5	1,0 (0,3-2,3)	1	0,3 (0-1,5)	0,2005

\*p-value for test of proportion difference

**Tabelle 3: HPV-Prävalenz und 95%Konfidenzintervall für Impfstoff-relevante HPV-Typen unter ungeimpften Teilnehmerinnen in der Basisstudie 2010-2012 (n=512) und HPV-Prävalenzstudie 2017/2018 (n=377).**

### Prävalenzen von nicht in den HPV-Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen

Nachfolgend in Tabelle 4 finden sich einer Darstellung der gemessenen HPV-Prävalenzen der nicht in den HPV-Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen im Rahmen der HPV-Prävalenzstudie 2017/18.

HPV-Typ	Gesamt (N=1.226)	Ungeimpft (n=377)	Geimpft (n=348)
	n (Anteil)	n (Anteil)	n (Anteil)
HPV 26	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

HPV 35	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
HPV 39	35 (2,9%)	11 (2,9%)	8 (2,3%)
HPV 42	93 (7,6%)	25 (6,6%)	21 (6,0%)
HPV 43	16 (1,3%)	3 (0,8%)	2 (0,6%)
HPV 51	74 (6,0%)	22 (5,8%)	25 (7,2%)
HPV 53	63 (5,1%)	13 (3,4%)	15 (4,3%)
HPV 54	36 (2,9%)	11 (2,9%)	10 (2,9%)
HPV 56	44 (3,6%)	13 (3,4%)	12 (3,4%)
HPV 57	1 (0,1%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
HPV 59	56 (4,6%)	19 (5,0%)	14 (4,0%)
HPV 66	61 (5,0%)	20 (5,3%)	14 (4,0%)
HPV 68	16 (1,3%)	8 (2,1%)	7 (2,0%)
HPV 70	9 (0,7%)	4 (1,1%)	0 (0,0%)
HPV 72	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
HPV 73	32 (2,6%)	12 (3,2%)	10 (2,9%)
HPV 82	41 (3,3%)	14 (3,7%)	14 (4,0%)
HPV 90	45 (3,7%)	12 (3,2%)	10 (2,9%)

**Tabelle 4: HPV-Prävalenzen der nicht in den HPV-Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen unter allen Teilnehmerinnen (N=1.226) sowie stratifiziert nach ungeimpften (n=377) und geimpften (n=348) Teilnehmerinnen in der HPV-Prävalenzstudie 2017/2018.**

#### **Faktoren, die mit einer HPV-Infektion assoziiert sind**

Mögliche Einflussfaktoren, die mit einem höheren oder geringeren Risiko einer Infektion mit HPV-16/18 einhergehen, wurden zunächst in univariaten Analysen untersucht. Teilnehmerinnen, die HPV16/18-positiv waren, lebten weniger oft in einer festen Beziehung (58% vs. 71%, p-Wert: 0,026), hatten bisher mehr Sexualpartner (im Mittel 9 vs. 3, p-Wert: <0,001) oder mehr Sexualpartner in den letzten 12 Monaten (> 1 Sexualpartner: 61% vs. 21%; p-Wert: <0,001) gehabt oder weniger häufig Kondome in Beziehungen benutzt (37% vs. 54%; p-Wert: 0,007). Darüber hinaus waren Teilnehmerinnen mit einer HPV16/18-Infektion häufiger ungeimpft (43% vs. 31%; p-Wert: 0,015).

#### **Faktoren, die mit einer Nicht-Impfung assoziiert sind**

Die Untersuchungen bzgl. Faktoren, die mit einer Nicht-Impfung assoziiert sind, bestätigten größtenteils die bereits bekannten Faktoren. In der Analyse nach Geburtsjahr zeigte sich kein eindeutiger zeitlicher Trend, d.h. spätere Jahrgänge waren nicht zwangsläufig zu einem höheren Anteil geimpft. In den östlichen Bundesländern war unabhängig vom städtischen oder ländlichen Wohnort ein höherer Anteil der Teilnehmerinnen geimpft. Teilnehmerinnen mit niedrigem Bildungsabschluss und Teilnehmerinnen ohne deutsche Staatsangehörigkeit gaben seltener an, geimpft zu sein als Teilnehmerinnen mit hohem Bildungsabschluss bzw. deutscher Staatsangehörigkeit. Diese Daten sollten jedoch aufgrund der niedrigen Anzahl von Teilnehmerinnen in den jeweiligen Gruppen mit Vorsicht interpretiert werden.

Teilnehmerinnen, die angaben, ungeimpft zu sein (n=377), wurden gefragt, ob sie sich noch impfen lassen möchten. Von diesen 377 Frauen gaben 199 an, sich nicht impfen lassen zu wollen, 41 wollten dies noch tun und 117 waren unentschlossen, 20 Frauen machten dazu keine Angabe. Die Frauen ohne die Absicht sich impfen zu lassen, wurden nach den Gründen hierfür gefragt. Dabei war eine Mehrfachauswahl möglich. Die angegebenen Gründe sind in Tabelle 5 dargestellt.

Grund für Nicht-Impfen	Anzahl der Nennungen
Nebenwirkungen	73
in meinem Alter nicht mehr wirksam	65
Familie/Freunde ablehnend	58
weiß zu wenig über HPV/HPV-Impfung	56
fehlende Erstattung	42
negative Berichte in den Medien	35
der Arzt hat abgeraten	31
Angst vor Spritzen	15
organisatorisch zu aufwendig	12
lehne Impfungen grundsätzlich ab	12
negative Posts im Internet	5
HPV ungefährlich	4
weiß nicht	12

**Tabelle 5: Gründe für fehlende Absicht, sich noch gegen HPV impfen zu lassen, unter ungeimpften Teilnehmerinnen (Mehrfachnennungen möglich).**

Dabei zeigte sich, dass nur wenig der Teilnehmerinnen Impfungen grundsätzlich ablehnten. Der häufigste genannte Grund war die Angst vor möglichen Nebenwirkungen. Eine ablehnende Haltung im Umfeld (Familie/Freunde, Ärzteschaft und Medienberichterstattung) wurde häufig angegeben. Viele Teilnehmerinnen gaben an, dass die Impfung in ihrem Alter nicht mehr wirksam sei und/oder dass die Kosten für die Impfung nicht mehr von den Krankenkassen übernommen werden. Bei diesen Personen hätte man wahrscheinlich mit einem zeitgerechten Impfangebot entsprechend der STIKO-Empfehlung eine Impfung ermöglichen können.

### Impfeffektivität

Berechnet wurde die Impfeffektivität gegen eine HPV-Infektion mit den Typen 16 und/oder 18, da diese HR-HPV-Typen am häufigsten mit der Entstehung eines Zervixkarzinoms assoziiert sind und da beide Typen in den für die Impfung dieser Geburtskohorten in Deutschland verwendeten Impfstoffen enthalten waren. Nach Adjustierung für mögliche Confounder<sup>2</sup> lag die berechnete Impfeffektivität gegen HPV16/18 bei 46,4% (95%KI 4,2-70,1) bei vollständig geimpften Teilnehmerinnen, die entsprechend der STIKO-Empfehlung<sup>3</sup> geimpft wurden. Die Impfeffektivität (nach Adjustierung für mögliche Confounder<sup>2</sup>) gegen eine Infektion mit HPV6/11/16/18 lag bei 49,1% (95%KI 8,2-71,8).

### Beschreibung der Non-Responder

Zur Charakterisierung der Non-Responder (Ergebnisse aus der Analyse der Kurzfragebögen, die an die nicht teilnehmenden Personen ausgesandt wurden) wurde eine deskriptive Analyse des Kurzfragebogens durchgeführt. Insgesamt sandten 607 von 6.409 Personen (9,5%) den

<sup>2</sup> Alter, Nationalität deutsch/ nicht deutsch), Bildungsabschluss (niedrig, mittel, hoch), Rauchen (nein bzw. nicht mehr/ ja), Vorliegen einer Immunsuppression (med. Erkrankung, Medikamenteneinnahme) und Anzahl Sexualpartner in den letzten 12 Monaten

<sup>3</sup> abgeschlossene Impfschritte vor dem ersten Geschlechtsverkehr, Impfung vor dem 18. Geburtstag und Impfschema wie vom Hersteller empfohlen

Kurzfragebogen zurück. Eine Schwangerschaft (Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme) gaben 7,7% (n=47/607) der Non-Responder an, 4 (0,7%) machten keine Angabe dazu. Für die 556 nicht schwangeren Non-Responder sind soziodemographische Merkmale in Tabelle 6 dargestellt. Die Non-Responder waren etwas älter als die Teilnehmerinnen (mittleres Alter 23,2 Jahre vs. 22,8 Jahre), hatten seltener die deutsche Staatsangehörigkeit (90,3 % vs. 98,4 % %) und gaben häufiger einen niedrigen Bildungsabschluss an (4,9% vs. 2,4%).

<b>Demographie</b>			
	<b>Kategorien</b>	<b>n (N=556)</b>	<b>%</b>
Alter in Jahren	20	11	2
	21	110	19,8
	22	87	15,7
	23	104	18,7
	24	81	14,6
	25	102	18,4
	26	59	10,6
	27	1	0,2
	Keine Angabe	1	0,2
Nationalität Deutsch	Nein	47	8,5
	Ja	502	90,3
	Keine Angabe	7	1,3
<b>Soziodemographische Merkmale</b>			
Bildungsabschluss	Niedrig	27	4,9
	Mittel	77	13,8
	Hoch	434	78,1
	anderer und keine Angabe	18	3,2

Tabelle 6: Charakteristika der nicht schwangeren Non-Responder (n=556)

## 5. Gender Mainstreaming Aspekte

In Deutschland wurde die HPV-Impfung von der STIKO bis Juni 2018 nur für Mädchen und weibliche Jugendliche empfohlen, erst seit Juni 2018 gilt die Empfehlung auch für Jungen bzw. männliche Jugendliche. 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 dieser Studie nur Frauen untersucht.

## 6. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

*Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der im Antrag formulierten Projektziele (ggf. unter Berücksichtigung von Auflagen/Empfehlungen); Soll-Ist-Vergleich anhand der Auflistung unter Pkt. 5: In welchem Ausmaß wurden die ursprünglichen Vorhabensziele und -teilziele tatsächlich erreicht? Gab es wesentliche Änderungen? Wenn ja, wodurch und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für das Projekt?*

Die Ziele und Teilziele des Projekts waren wie folgt definiert:

- I Datenerhebung
  - a) Rekrutierung von 1.173 Teilnehmerinnen
  - b) Erhebung der Daten bezüglich Demographie, Risikofaktoren und Impfstatus
  - c) Laboranalyse: Testungen mittels Multiplexed Genotyping
- II Datenanalyse
  - a) Zusammenführung der Daten aus dem Fragebogen (Papier und elektronisch) mit den Labortestergebnissen
  - b) Auswertungen der Daten hinsichtlich der Impfeffektivität und HPV-Prävalenzen sowie möglicher Risikofaktoren für HPV-Infektion bzw. das Nicht-Geimpftsein
- III Publikation der Ergebnisse

Mit insgesamt 1.226 Teilnehmerinnen konnte das avisierte Ziel von 1.173 teilnehmenden Frauen sogar leicht übertroffen werden. Fast alle Frauen machten demographische Angaben bzw. Angaben zu Risikofaktoren; der Anteil ohne Angaben lag für die Bereiche Nationalität, Bildungsabschluss, Vorerkrankungen und Rauchen bei weniger als 3%. Ob eine gynäkologische Krebsvorsorge in Anspruch genommen wurde, wurde von 16% der Teilnehmerinnen nicht beantwortet; dies könnte auf eine Wissenslücke zurückzuführen sein, welche kostenlosen medizinischen Untersuchungen zu den gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen gehören. Zum Impfstatus konnten 92,5% der Teilnehmerinnen Angaben machen. Alle eingesandten Proben wurden mittels Multiplexed Genotyping getestet. Das Projektziel der Datenerhebung konnte damit erfüllt werden. Da die Responserate in der ersten Erhebungswelle nicht so hoch war wie erwartet, wurde eine zweite Erhebungswelle notwendig, um die avisierte Teilnehmerinnenzahl von 1.176 zu erreichen. Ursache für die niedrige Responserate könnte die in dieser Altersgruppe aufgrund von Ausbildung bzw. Studium hohe Mobilität sein, so dass diese Altersgruppe per se schwierig zu erreichen ist. Darüber hinaus könnten weitere mögliche Erklärungen für die niedrige Responserate in als sensibel wahrgenommenen Fragen zum Sexualverhalten als auch in der Notwendigkeit der Selbstabnahme einer vaginalen Probe liegen. Dazu zeigen Befragungen (z.B. BZgA, IGES-Bericht), dass das Wissen über HPV und deren Bedeutung für die Krebsentstehung in der Bevölkerung weiter gering ist, so dass eine Teilnahme an einer Studie zu HPV möglicherweise von den Frauen als nicht so interessant wahrgenommen wurde. Erreicht wurden in der Befragung vor allem Frauen mit deutscher Staatsangehörigkeit (95%) und hohem Bildungsabschluss (79% Fachhochschulreife oder höher) mit wahrscheinlich eher hohem Gesundheitsbewusstsein, so dass die Repräsentativität der Projektergebnisse eingeschränkt ist.

Nach Zusammenführung der Fragebogendaten mit den Laborergebnissen konnten Analysen entsprechend den definierten Projektzielen durchgeführt werden. Die Prävalenz der in den Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen (Typen 6, 11, 16, 18) bei 20- bis 25-jährigen geimpften und ungeimpften Frauen lag insgesamt bei 7,9 %, die Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Typen (Typen 16 und/oder 18) bei 7,7%. Ein Vergleich mit der Basisstudie von 2010-12 lässt sich nur bei den ungeimpften Teilnehmerinnen ziehen, da Analysen hierzu damals nur für diese Gruppe durchgeführt worden waren. Im Vergleich zu den Ergebnissen von 2010-12 nahm die Prävalenz der Typen 16 und/oder 18 von 22,5% statistisch signifikant auf 10,3% ab. Dies könnte dafür sprechen, dass trotz der niedrigen Impfquote möglicherweise erste Herdeneffekte auch bei Ungeimpften zu erkennen sind.

Gleichzeitig wurde 2017/18 ein signifikanter Anstieg der Prävalenzen von HPV31, HPV33, HPV45 und HPV52 gegenüber 2010-12 beobachtet. Ob dies für ein Typen-Replacement spricht, ist unklar. Es ist jedoch bekannt, dass der bivalente Impfstoff Cervarix® zu einer höheren Kreuzprotektivität gegenüber HPV31, HPV33 und HPV45 führt als der quadrivalente Impfstoff Gardasil®. Unter den Teilnehmerinnen 2017/18 waren 83% mit Gardasil® und 8% mit Cervarix® geimpft. Von den 1.134 Teilnehmerinnen mit Angaben zum Impfstatus gaben 66,8% (n=757) an, mindestens einmal geimpft zu sein; 55,1 % (n=676/1.226) aller Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Befragung vollständig geimpft. Häufige Gründe bei ungeimpften Teilnehmerinnen waren Angst vor Nebenwirkungen und eine ablehnende Haltung im Umfeld (Freunde/Familie, Ärzteschaft).

Die Impfeffektivität gegen die HPV-Typen 16 und/oder 18 lag bei vollständig geimpften Teilnehmerinnen mit einer abgeschlossenen Impfschere 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). Dieser Wert ist niedriger als erwartet im Vergleich mit den gemessenen Impfeffektivitäten von 80-90% gegen transiente und persistierende Infektionen in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass Beobachtungsstudien, wie die hier von uns beschriebene, im Gegensatz zu RCTs unter „real-life“ Bedingungen durchgeführt werden. Es konnte daher nicht verifiziert werden, 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 konnte aufgrund des verwendeten Studiendesigns nicht zwischen transienten und persistierenden HPV-Infektionen unterschieden werden, was zu einer Ungenauigkeit des Effektschätzers geführt haben könnte. Gleichzeitig lassen die weiten gemessenen Konfidenzintervalle die Option zu, dass die „wahre“ Impfeffektivität bei etwa 70% liegt. Schließlich wurde in mindestens einer weiteren Studie aus den USA, die den NHANES Datensatz genutzt hat, eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Impfeffektivität von 46% errechnet. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der NHANES-Studie bei einer erneuten Berechnung mit dem aktualisierten Datensatz.

Bezüglich des Ziels „Publikation der Ergebnisse“ wurde das Projektvorhaben bzw. erste Ergebnisse der Studie bereits im Verlauf auf verschiedenen nationalen und internationalen Konferenzen vorgestellt (siehe 9. Publikationsverzeichnis). Die Ergebnisse der Studie wurden im März 2023 in einer peer-reviewten internationalen Fachzeitschrift mit open-access zur Publikation eingereicht.

10 Jahre nach Aufnahme der HPV-Impfung in die STIKO-Empfehlungen war es mit dieser Studie erstmalig möglich, Effekte der HPV-Impfung in Deutschland zu bestimmen. Im Vergleich zur Basisstudie lässt sich eine deutliche Abnahme der Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 unter den ungeimpften 20- bis 25-Jährigen beobachten. Für die verhältnismäßig niedrige Impfeffektivität von etwa 50% im Vergleich mit den Impfeffektivitäten aus RCTs könnte es verschiedene Ursachen geben (siehe oben). Da bei dem Endpunkt „HPV-Infektion“ nicht unterschieden werden kann, ob es sich um eine transiente oder persistierende Infektion handelt, kann es zu einer generellen Überschätzung der HPV-Prävalenzen und einer Unterschätzung der Impfeffektivität kommen. Aufgrund der für die Entstehung von Zervixkarzinomen (10-30 Jahre) noch zu geringen Zeitspanne von 10 Jahren seit Einführung der HPV-Impfung war eine Erhebung von für eine Effektivitäts-Studie zu bevorzugenden Endpunkten wie höhergradige CIN-Stadien oder Zervixkarzinome zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll. Für nachfolgende Studien zur Evaluierung der HPV-Impfempfehlung bei Mädchen sollten dies jedoch in Erwägung gezogen werden.

## **7. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse**

*Verbreitung: Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichung der Ergebnisse sowie der Öffentlichkeitsarbeit für Fach- und Laienpublikum (Beiträge auf Kongressen, Publikationen, Pressemitteilungen, Internet etc.); Darstellung der Zugänglichkeit der Ergebnisse für mögliche Nutzerinnen und Nutzer (Verfügbarkeit über Internet, Manual, Buch, etc.)*

Das Projektvorhaben wurde in Posterpräsentationen auf vier nationalen und internationalen Konferenzen vorgestellt (5. und 6. Nationale Impfkongferenz (2017, 2019), EUROGIN (internationaler multidisziplinärer HPV-Kongress, 2017) sowie Deutscher Krebskongress (2020)) (Beispiel s. 9. Publikationsverzeichnis). Die Einreichung einer Veröffentlichung der Ergebnisse in einer internationalen Fachzeitschrift mit peer-review-Verfahren ist im März 2023 als open-access-Artikel erfolgt.

Um die Ärzteschaft zu informieren, bei denen sich die Studienteilnehmerinnen teilweise nach Befundmitteilung (beispielsweise zur Verlaufskontrolle bei positivem HPV-Befund) vorstellten, wurde eine Studienbeschreibung in der deutschen Fachzeitschrift „Frauenarzt“ veröffentlicht (Frauenarzt, 2018).

## Human papillomavirus infections (HPV) in young women ten years after the introduction of HPV vaccination in Germany: The nation-wide HPV prevalence study

Viktoria Schönfeld<sup>1</sup>, Adine Marquis<sup>1</sup>, Sarah Thies<sup>2</sup>, Amrei Krings<sup>1</sup>, Miriam Wiese-Posselt<sup>1</sup>, Ole Wichmann<sup>1</sup>, Andreas M. Kaufmann<sup>2</sup>, Thomas Harder<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immunisation Unit, Department for Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Clinic for Gynaecology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

### Background

- Cervical cancer in Germany: 4.500 cases and 1.500 deaths per year
- Causative for nearly 100% of cervical cancer: persisting infection with high-risk human papillomavirus (HPV)
- No routine surveillance of HPV-infection in Germany
- In 2010/11 first population-based cross-sectional study on HPV-prevalence in women aged 20-25 years
- Recommendation for HPV-vaccination by the Standing Committee on vaccination (STIKO) since 2007 for girls und since 2018 for boys
- HPV-vaccines protect against two - seven high-risk HPV-genotypes

### Research questions

- What is the prevalence of vaccine and non-vaccine HPV-genotypes among 20-25 year old women in Germany currently and compared to prevalence estimates from the first HPV-prevalence study in 2010/11?
- Does HPV-prevalence differ between vaccinated and non-vaccinated women?
- What is the HPV-vaccine effectiveness on population level?
- Which factors are associated with a higher likelihood to get infected by HPV or to get vaccinated against HPV?

### Methods

- Nation-wide representative cross-sectional study using a two-step stratified sampling design
- Recruitment from population registries in Germany of at least 1,173 women aged 20 to 25 years
- Testing of self-collected cervico-vaginal samples (Evalyn brush; Rovers, Netherlands) for 18 high-risk (incl. high-risk HPV-types 16, 18, 31 und 45) und 8 low-risk HPV-genotypes (incl. low-risk HPV-types 6 and 11) using genotyping HPV-Test Optiplex; Diamedx, Heidelberg
- Questionnaire on sociodemographic factors, risk factors for HPV-infection, HPV-vaccination status, willingness to get vaccinated against HPV

### Results

Study population: N=1.226 women

Table 1: Description of the study population

Characteristic	Categories	n/N	%
Region	Berlin	94/1226	7.7
	Rural / East	243/1226	19.8
	Rural / West	290/1226	23.6
	Urban / East	349/1226	28.5
	Urban / West	250/1226	20.4
Level of education	School certificate after 8 years at school	26/1226	2.1
	Secondary school certificate	202/1226	16.5
	Technical college certificate or higher	967/1226	78.9
	Other school certificate	4/1226	0.3
	No school certificate	3/1226	0.2
Smoking	No information	24/1226	2.0
	No	854/1226	69.7
	Yes	245/1226	20.0
	Not anymore	101/1226	8.2
Participation in cervical cancer screening	No information	26/1226	2.1
	Never	420/1226	34.3
	At least one time	611/1226	48.9
Number of sexual partners during the last 12 months	Don't know	170/1226	13.9
	No information	25/1226	2.0
	0 partner	238/1226	19.4
	1 partner	667/1226	54.4
Age (years) at first sexual intercourse	2-5 partners	263/1226	21.5
	> 5 partners	30/1226	2.4
	No information	28/1226	2.3
	< 15 years	60/1226	4.9
intercourse	≥ 15 years	194/1226	15.8
		946/1226	77.2

### HPV-vaccination status

- At least one vaccination against HPV: 61.7% (757/1226)
- HPV-vaccination started before the first sexual intercourse: 67.1% (508/757)
- HPV-vaccination completed before first sexual intercourse: 72.6% (369/508)

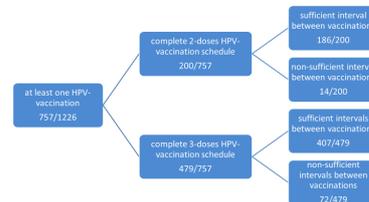


Figure 1: Distribution of HPV-vaccination schedules

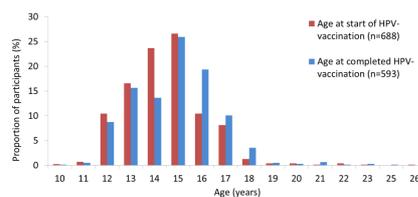


Figure 2: Age at start and at completion of HPV-vaccination

### Discussion & Outlook

- Required sample size reached
- HPV-vaccination coverage and level of education higher than in the general population
- Currently ongoing weighted analysis of HPV-vaccine effectiveness and population-based HPV-prevalence

HPV-prevalence study 2017/18 :

[www.rki.de/hpv-studie](http://www.rki.de/hpv-studie)



Gefördert durch:



Förderkennzeichen 321-4471-02/158

No conflicts of interests. kontakt: MarquisA@rki.de

Abbildung 9: Posterpräsentation Deutscher Krebskongress mit vorläufigen Ergebnissen, Februar 2020

## 8. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Welche Erfahrungen/Ergebnisse sind für den Transfer, ggf. für die Vorbereitung und Begleitung der Gesetzgebung des BMG geeignet?

Wie wirken sich die Projektergebnisse auf die Gesundheitsversorgung/Pflege aus?

Was wird nach Projektende mit den aufgebauten Strukturen passieren?

Weitere Implikationen der Ergebnisse (z.B. für weiterführende Fragestellungen)?

Die Ergebnisse leisten durch die Möglichkeit, die Effekte der 2007 eingeführten HPV-Impfung für Mädchen zu quantifizieren, einen wesentlichen Beitrag zur Evaluation der bestehenden HPV-Impfempfehlungen der STIKO. Zum ersten Mal ist eine verlässliche, populationsbezogene Bestimmung der Effektivität der HPV-Impfung in Deutschland nach Einführung der Impfung verfügbar. Eindeutige Hinweise auf eine notwendige Änderung von bestehenden Impfempfehlungen können aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Deutlich wird jedoch, dass die bestehenden Empfehlungen noch besser umgesetzt werden könnten. Studienergebnisse zu Impfeffekten sind nicht nur für die STIKO bei der Erstellung oder Änderung von Impfempfehlungen wichtig, sondern auch für impfende Ärztinnen und Ärzte, die diese Ergebnisse bei der Impfberatung ihrer Patientinnen und Patienten sowie deren Sorgeberechtigten verwenden können. Dies betrifft nicht nur die im Vergleich mit anderen Impfungen geringe Impfquote (etwa die Hälfte aller Mädchen und der Großteil aller Jungen war 2020 im Alter von 15 Jahren nicht vollständig geimpft), sondern auch das Einhalten des primär von der STIKO empfohlenen Impfalters: in der oben beschriebenen Studie gaben 16 % aller jungen Frauen an, dass der erste Geschlechtsverkehr vor dem 15. Geburtstag stattgefunden hat. Auf diese Tatsache sollte besonderer Augenmerk gelegt werden, wenn eher das Ende der von der STIKO empfohlenen Altersspanne für die Impfung gewählt wird, denn viel mehr Mädchen (und wahrscheinlich auch Jungen) könnten vom Schutz der Impfung profitieren, wenn sie eher zum Beginn dieser Altersspanne geimpft werden würden. Ein Schritt dazu könnte sein, die HPV-Impfserie noch in der kinderärztlichen Praxis abzuschließen, bevor die Jugendlichen bei Gynäkologinnen oder Gynäkologen vorstellig werden oder in die allgemeinärztliche Betreuung wechseln. Bezogen auf den für die Studie gewählten Endpunkt „HPV-Infektion“ sollten jedoch zukünftige Studien aufgrund der oben beschriebenen Limitationen auf spezifischere, auf die von der STIKO definierten Impfziele abgestimmte Endpunkte (Verhinderung von HPV-bedingten Tumoren) fokussieren, insbesondere da in den nächsten Jahren ein Effekt der 2007 eingeführten Impfung in Deutschland zu erwarten sein sollte (Dauer Infektionszeit bis Entstehung Tumor beim Zervixkarzinom 10-30 Jahre). Gerade Ergebnisse zum Endpunkt Verhinderung von HPV-bedingten Tumoren sind im ärztlichen Aufklärungsgespräch mit impfskeptischen Eltern bzw. Sorgeberechtigten und in Kommunikationsmaterialien rund um die HPV-Impfung von großer Relevanz.

## 9. Publikationsverzeichnis

TAKLA, A., HARDER, T., KAUFMANN, A.M., KRINGS, A., LOENENBACH, A., WICHMANN, O., WIESE-POSSELT, M. (2017). HPV-Prävalenzen 10 Jahre nach Einführung der Impfung – Vorstellung der bundesweiten HPV-Prävalenzstudie 2017/18 unter 20-25 jährigen Frauen in Deutschland.

Posterpräsentation auf der 5. Nationalen Impfkonzferenz, Oldenburg.

TAKLA, A., HARDER, T., KAUFMANN, A.M., KRINGS, A., LOENENBACH, A., THIES S., WICHMANN, O., WIESE-POSSELT, M. (2017). HPV prevalence 10 years after vaccine introduction in Germany – design of a population-based study in 20-25 year-old women. Poster presented at EUROGIN, Amsterdam.

SCHÖNFELD, V., THIES, S., KRINGS, A., TAKLA, A., WIESE-POSSELT, M., WICHMANN, O., FREITAG, U., KAUFMANN, A., HARDER, T. (2018). HPV-Prävalenzen bei jungen Frauen 10 Jahre nach Einführung der Impfung. Vorstellung der aktuellen bundesweiten HPV-Prävalenzstudie 2017/18 von Robert Koch-Institut und Charité. *Frauenarzt*. 2018;59(4):278-82.

SCHÖNFELD, V., TAKLA, A., THIES, S., KRINGS, A., LOENENBACH, A., WIESE-POSSELT, M., WICHMANN, O., KAUFMANN, A.M., HARDER, T. (2019). HPV-Prävalenzen bei 20- bis 25-jährigen Frauen in

Deutschland 10 Jahre nach Einführung der Impfung - Vorstellung der bundesweiten HPV-Prävalenzstudie 2017/18. Posterpräsentation auf der 6. Nationalen Impfkongferenz, Hamburg.

SCHÖNFELD, V., MARQUIS, A., THIES, S., KRINGS, A., WIESE-POSSELT, M., WICHMANN, O., KAUFMANN, A.M., HARDER, T. (2020). HPV-Prävalenzen bei 20- bis 25-jährigen Frauen in Deutschland 10 Jahre nach Einführung der Impfung - Vorstellung der bundesweiten HPV-Prävalenzstudie 2017/18. Posterpräsentation auf dem Deutschen Krebskongress, Berlin.

LOENENBACH A., SCHÖNFELD V., TAKLA A., WIESE-POSSELT M., MARQUIS A., THIES S., SAND M., KAUFMANN A.M., WICHMANN O., HARDER T. (2023). Human Papillomavirus (HPV) prevalence and vaccine effectiveness in a nation-wide cohort of young women in Germany, 2017/2018. *Eingereicht zur Publikation.*

## 10. 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:



aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages