



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

# Erste Hinweise auf einen möglichen Effekt der HPV-Impfung auf die Inzidenz der Zervixkarzinome in Deutschland

eine Analyse auf Grundlage von Daten aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern

---

A. Waldmann, P. Grieger, F. Hammersen, N. Eisemann, C. Rudolph, A. Katalinic

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universität zu Lübeck



# Interessenskonflikte

---

Keine





# Einleitung

## HPV-Impfung

- WHO-Positionspapier (2009)
  - Impfung vor dem ersten Sexualkontakt präventiv gegen Infektion & assoziierte Folge-Erkrankungen
  - Mädchen, 9-14 Jahre, 2 Dosen im Abstand von mind. 6 Monaten
- Weltweit zeigt sich nach der Einführung der HPV-Impfung ein geringeres Risiko für anogenitale Warzen und zervikale intraepitheliale Neoplasien/präkanzeröse Läsionen.



# Einleitung

## HPV-Impfung

- Impfung in Deutschland
  - 2007: Mädchen 12-17 Jahre
  - 2014: Mädchen 9-14 Jahre
  - (2018: zusätzlich Jungen)
- 2018 sind (zuvor / aktuell) impf-berechtigte Frauen 12-28 Jahre alt

Geburtsjahr

(Diagnose-)Jahr

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
2006	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2005	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2004	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2003	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2002	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2001	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
2000	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1999	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1998	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1997	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1996	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1995	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1994	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1993	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1992	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
1991	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1990	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1989	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
1988	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1987	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1986	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32



# Material und Methode I

## Datenkörper: Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD)

- Diagnosejahre 2004 bis 2018, Zervixkarzinome (ICD-O-3: C53.0, C53.1, C53.8, C53.9), in situ / invasiv (Dignität 2 oder 3), ausgewählte Morphologie-Codes (8010-8671, 8940 und 8941)\*
- Einschlusskriterien: Bei Diagnose...
  - Weibliches Geschlecht
  - Alter bis maximal 120 Jahre
  - Wohnsitz in Bayern, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Saarland, Schleswig-Holstein oder dem Regierungsbezirk Münster (36 % der Bevölkerung)
- Ausschluss von DCO-Fällen (0 Tage Überleben; wenig klinisch-relevante Angaben)
- >1 Tumor pro Person: berücksichtigt wurde der zeitlich erste bzw. wenn zeitgleich, dann der invasive Tumor

\* Watson et al. (2008): Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the united states: Overview of methods. *Cancer* , 113, 2841-2854.



# Material und Methode II

## Inzidenz, Joinpoint-Analysen

- Inzidenz: Fallzahlen, altersspezifische und altersadjustierte Raten (Europastandard 2013)
- Trendanalysen für Inzidenzverläufe: Joinpoint-Analysen
  - Software (Download) des US National Cancer Institute\*
  - Log-lineare Joinpoint-Regressionsmodelle
  - **Annual Percentage Change (APC)**  
schätzt die **durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der Inzidenzrate** (= Periodeneffekt), wobei mögliche Trendänderungen (= Änderung der APC) erlaubt sind

\* <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>



# Material und Methode III

## Alters-Perioden-Kohorten-Modelle

- R-basiertes Webtool des US National Cancer Institute\*
- Mögliche Impfeffekte würden sich in Form von Kohorteneffekten zeigen (Geburtskohorten altern gemeinsam und sind den gleichen äußeren Einflüssen ausgesetzt)
- Datenaggregation: 3 Jahre

Altersgruppen: 9-11, 12-14, ... (Referenz: 18-20; nie impfberechtigt);

Diagnosejahre: 2004-2006, 2007-2009, ... (Referenz: 2007-2009; erstes Jahr mit Impfangebot)

- **Nettodrift**

schätzt die durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der **altersadjustierten Inzidenzrate** unter Bereinigung des Perioden- und des Kohorteneffekts (ein Schätzer für den gesamten Zeitraum)

- **Kohorten-Ratenverhältnisse** / Relative Risiken (RR) der Kohorten

beschreiben die Inzidenz einer Kohorte im Verhältnis zur Inzidenz einer Referenzkohorte (= 1989)

\* <https://analysistools.cancer.gov/apc/>





# Ergebnisse: Fallzahlen und Raten

Insgesamt 17.820 Zervixkarzinome p.a.  
(Anteil in situ: 13.520 / invasiv: 4.300)

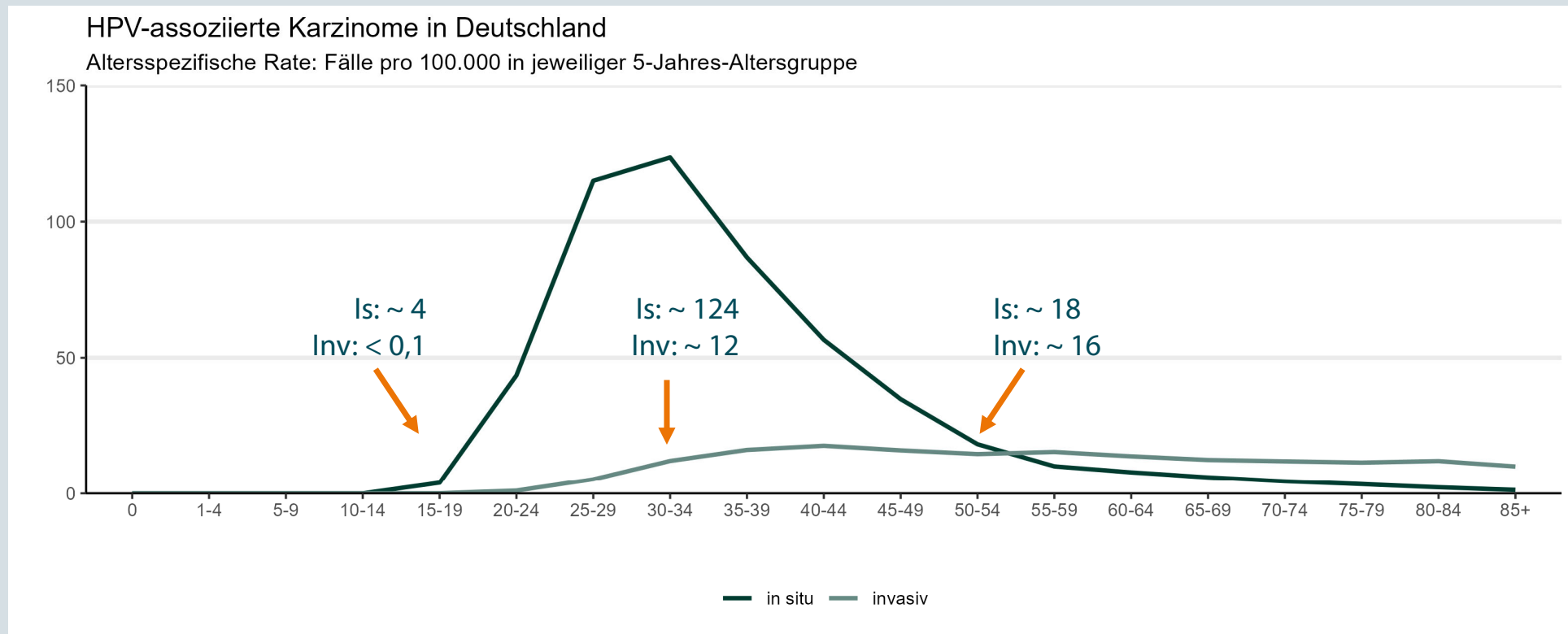
- Altersstandardisierte Rate (nach Europastandard 2013)  
alle Diagnosejahre gemeinsam, ohne Berücksichtigung zeitlicher Trends:
  - gesamt: 43,2 / 100.000
  - In situ: 33,4 / 100.000
  - Invasiv: 9,8 / 100.000

Verhältnis = 3:1



# Ergebnisse: Altersspezifische Raten

Nach 5-Jahres-Altersgruppen und nach in situ & invasiv

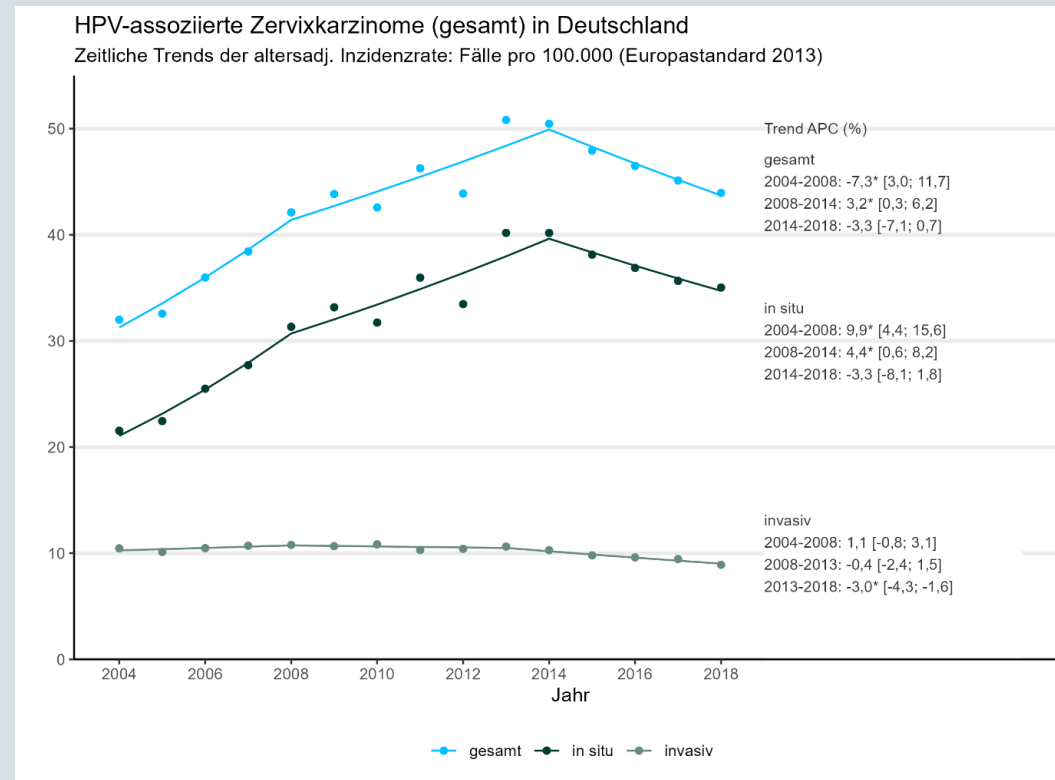




# Ergebnisse: Zeitliche Trends der Inzidenz („Joinpoint“)

## Gesamt, nach in situ & invasiv

- **Gesamt:** zunächst signifikante Zunahme (7,3 %\*),  
ab 2008 rund 3 %\*,  
ab 2014 Abnahme -3 % p.a.
- **In situ:** zunächst signifikante Zunahme (10 %\*),  
ab 2008 rund 4 %\*,  
ab 2014 Abnahme -3 % p.a.
- **Invasiv:** zunächst Zunahme (1,1 %),  
ab 2008 Abnahme rund -0,4 %,  
ab 2013 signifikante Abnahme -3 %\* p.a.





# Ergebnisse: Inzidenz (gesamt)

## Inzidenz – Jährliche Fallzahlen (N) & altersspezifische Raten (ASR) in 3-Jahres-AG

- Junge Frauen = niedrige Inzidenz
  - 15-17: <10 Fälle
  - 18-20: <100 Fälle
- In den Altersgruppen steigt die Inzidenz an, bis zuvor impfberechtigte Frauen erstmals voll die jeweilige Gruppe bilden

Alter	Diagnosejahre									
	2004-2006		2007-2009		2010-2012		2013-2015		2016-2018	
	N	ASR	N	ASR	N	ASR	N	ASR	N	ASR
0-8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
9-11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12-14	0	0	1	0,1	0	0	1	0,1	0	0
15-17	6	0,4	5	0,4	9	0,8	8	0,6	2	0,2
18-20	91	6,3	81	5,5	80	6,2	68	5,4	55	4,2
21-23	285	19,6	391	26,6	467	31,6	308	22,4	284	20,8
24-26	624	41,7	835	56,6	1037	70,0	1102	70,9	619	41,8
27-29	753	52,7	1313	87,6	1432	97,2	1858	120,2	1430	87,3
30-32	859	60,5	1290	90,4	1469	99,1	1900	125,1	1801	112,0
33-35	1013	59,8	1104	78,1	1263	89,7	1678	110,8	1572	100,3

Dunkel eingefärbt = impfberechtigt (2007: 12-17 Jahre, 2014: 9-14 Jahre)

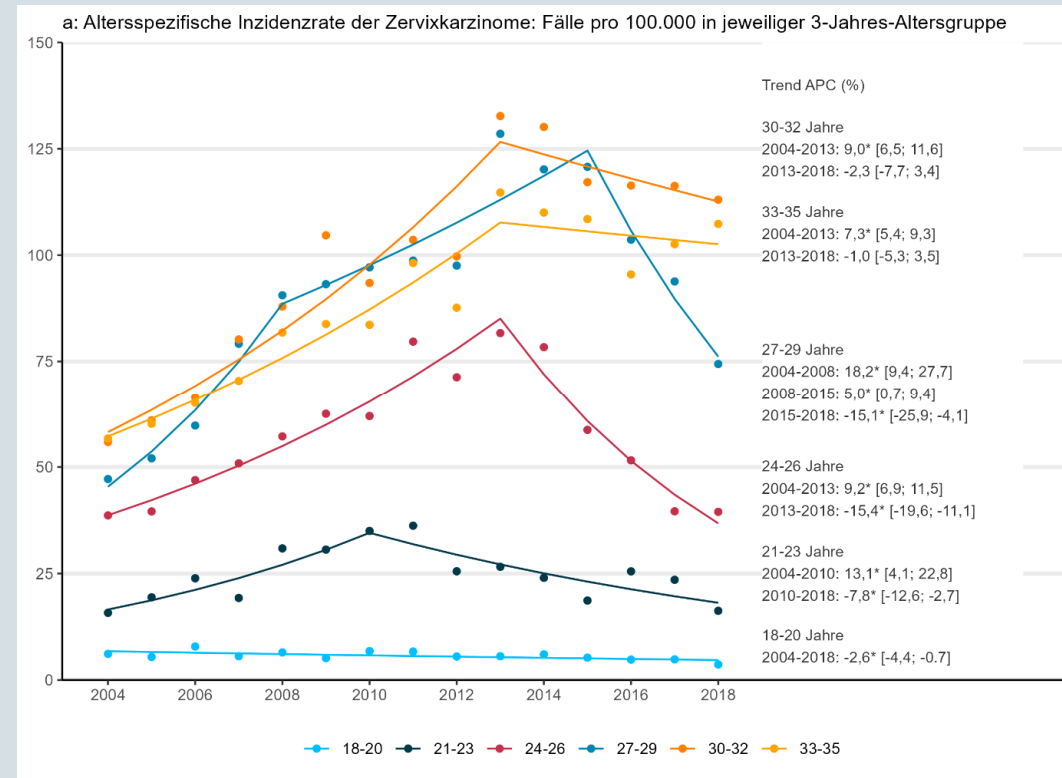
hell eingefärbt = zuvor impfberechtigt



# Ergebnisse: Zeitliche Trends (gesamt)

## Nach 3-Jahres-Altersgruppen (18-20 bis 33-35 Jahre)

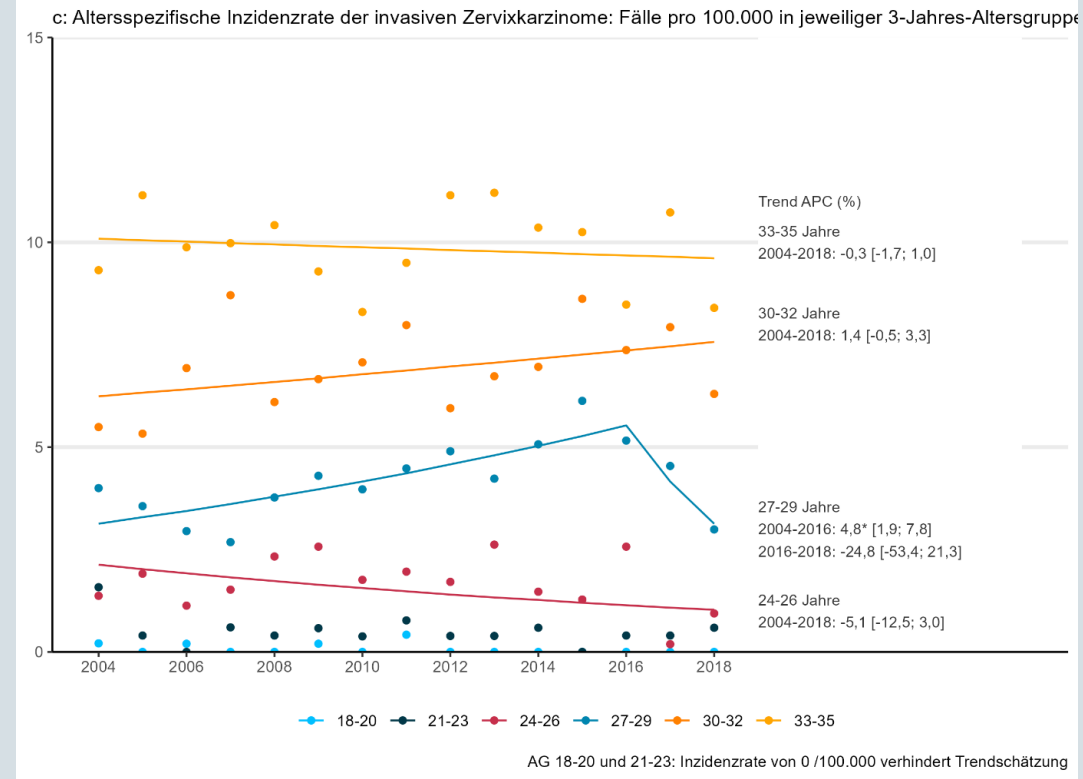
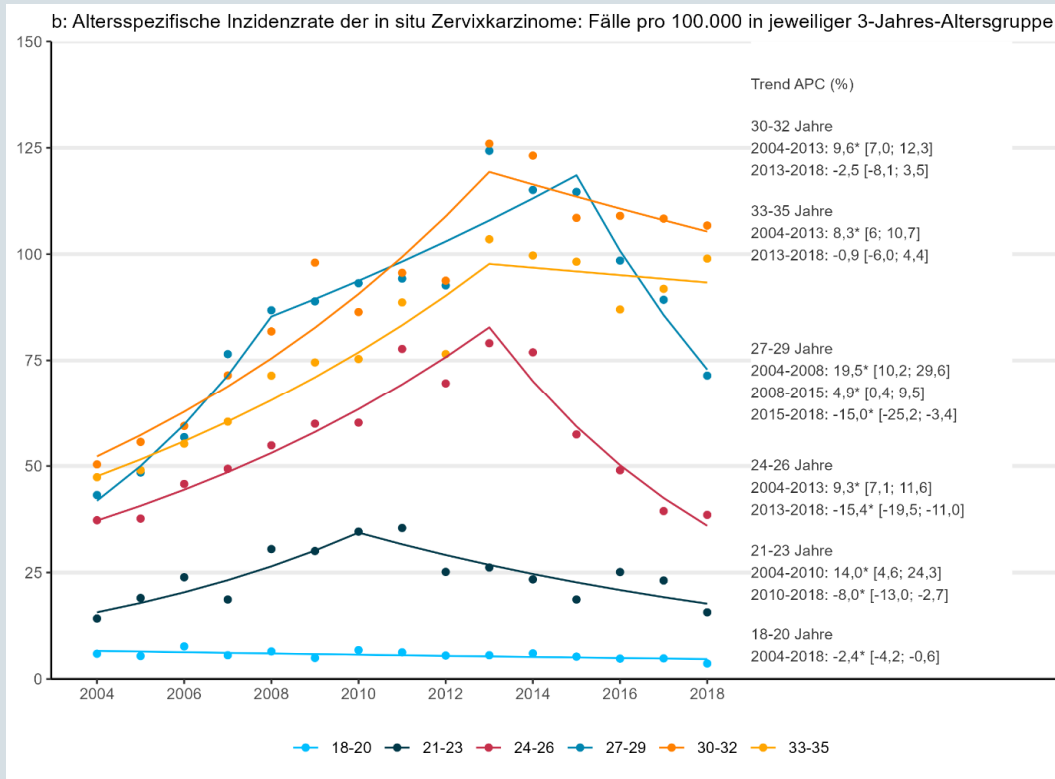
- Zunächst statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz (Ausnahme: jüngste Altersgruppe)
- **Altersgruppe 21-23** (ab dem Jahr 2011 impfberechtigte Frauen): ab 2010 Abnahme rund 8 %\* p.a.
- **Altersgruppe 24-26**: ab 2013 Abnahme rund 15 %\* p.a.
- **Altersgruppe 27-29**: ab 2015 Abnahme rund 15 %\* p.a.
- Auch in den Altersgruppen 30-32 und 33-35 Jahre (zu keinem Zeitpunkt impfberechtigte Frauen): Trendänderung ab 2014, Rückgang allerdings schwächer.





# Ergebnisse: Zeitliche Trends (in situ & invasiv)

## Nach 3-Jahres-Altersgruppen: in situ (links) und invasiv (rechts)

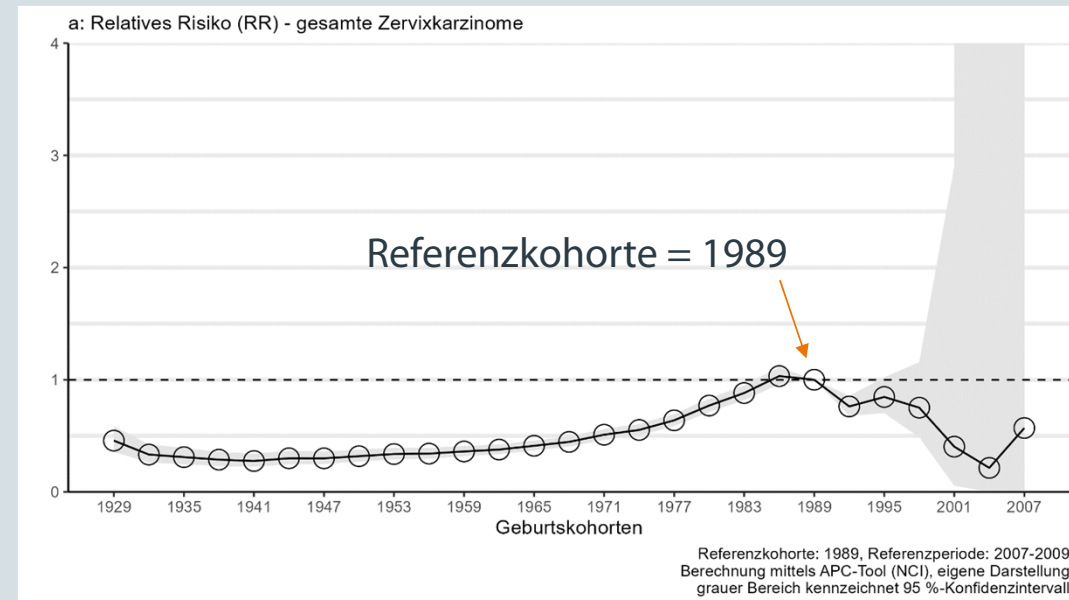




# Ergebnisse: Age-Period-Cohort-Analyse (gesamt)

## Kohorten-Ratenverhältnisse (RR) für die Inzidenz (gesamt) & Nettodrift

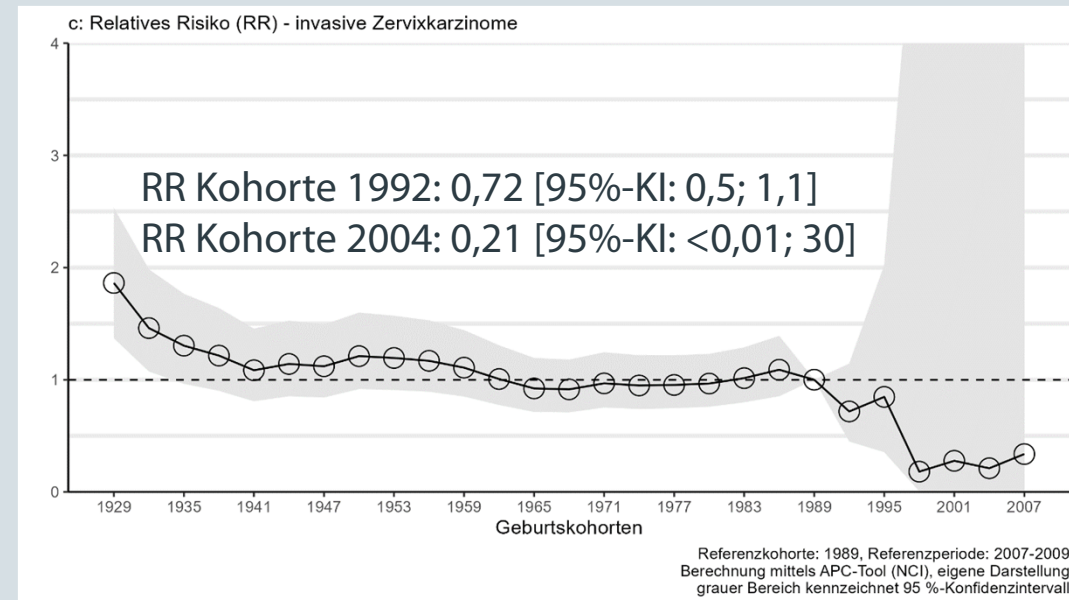
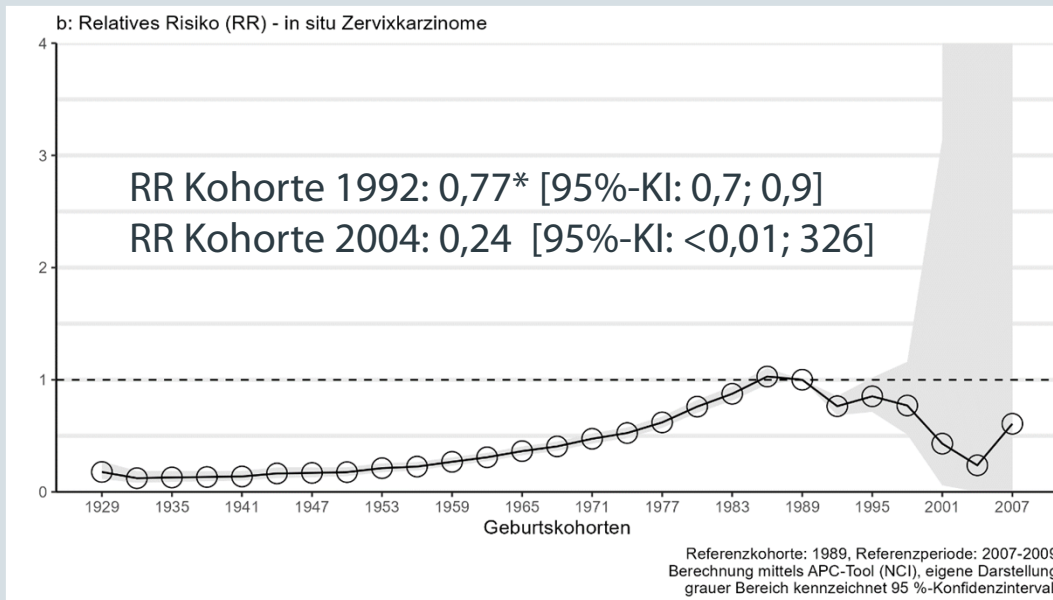
- RR der frühen Kohorten  $< 1$
- **Erstmals impfberechtigte Kohorte 1992**  
RR **0,76\*** [95 %-KI: 0,68; 0,86]
- spätere ebenfalls impfber. Kohorten
  - Kohorte 2001 RR 0,4 [95 %-KI: 0,06; 2,9]
  - Kohorte 2004 RR 0,21 [95 %-KI:  $<0,01$ ; 403]
- **Nettodrift 2004-2018**  
beträgt **1,6 %** [95 %-KI: -0,09; 3,4]





# Ergebnisse: APC (in situ & invasiv)

## Kohorten-Ratenverhältnisse (RR) in situ (links) und invasiv (rechts)



## Nettodrift (jährliche prozentuale Veränderung) 2004-2018

in situ: 3,1 % [95 %-KI: 1,3; 4,8]

invasiv: -1,5 % [95 %-KI: -3,5; 0,5]





# Diskussion

## Diskussion

- Auswirkungen der HPV-Impfung sollten 5-10 Jahre nach Einführung der Impfung sichtbar werden
- Hinweise auf Inzidenzrückgänge: Norwegen, Schweden, Großbritannien, Schottland, USA
- Auch in Deutschland sind erste Auswirkungen der Impfung auf die Inzidenz auf Bevölkerungsebene zu beobachten
- Auswirkungen sind sichtbar, obwohl der Anteil der 15-jährigen Mädchen mit vollständiger HPV-Impfung 2010-2012 nur 27 % betrug [im internationalen Vgl. niedrig]
- Impfraten heute höher: 2020 = 50 % [Einbruch während (nachfolgender) Pandemie!]



# Diskussion

## Stärken und Schwächen

- Daten **ausgewählter Landeskrebsregister** (rund 36 % der deutschen Bevölkerung) als Basis für Hochrechnung der Inzidenz für Deutschland; aufgrund von potentiellen regionalen Inzidenzunterschieden ist eine Verzerrung der Schätzung nicht auszuschließen. Die **Verzerrung** wird jedoch aufgrund der insgesamt großen Datenbasis **als gering eingestuft**. Vgl. aktuelle Publikation (Katalinic et al. 2023 Cancers) -> rohe Inzidenzrate für invasive Zervixkarzinome für Deutschland im Jahr 2019 = 10,7 [hier: 10,3 für den Zeitraum 2004-2018]
- Identifizierung von **HPV-assoziierten Tumoren** über die **dokumentierte Morphologie** kann zu Über- oder Unterschätzung führen, da nicht alle Tumoren tatsächlich durch HPV verursacht wurden und unspezifische Morphologiecodes vorliegen. Das **Ausmaß dieser Über- oder Unterschätzung ist nicht feststellbar**.
- Verwendung von Krebsregisterdaten ermöglicht **keine Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren** wie die langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder die HPV-Impfung vor dem ersten Sexualkontakt. Die **Alters-Perioden-Kohorten-Analysen** ermöglichen jedoch die Betrachtung des **Kohorteneffekts (Impfung)** und berücksichtigen äußere Einflüsse, was einen Vorteil gegenüber der alleinigen Betrachtung von Inzidenzraten darstellt (Keiding et al. 2013 CRC Press).



# Ausblick

## Ausblick

- Angesichts der hier kurzen betrachteten Zeitspanne und der im zeitlichen Verlauf gestiegenen Durchimpfungsraten bei den Mädchen sind (weitere) Untersuchungen der Entwicklung der Zervixkarzinominzidenz in der Bevölkerung und unter impfberechtigten Frauen erforderlich.
- Auf Basis der ersten Ergebnisse ist zu erwarten, dass die Effekte der Impfung als primärpräventiver Maßnahme in den nächsten 5-10 Jahren noch deutlicher sichtbar werden, wenn die geimpften Kohorten in Altersgruppen mit höheren Inzidenzen eintreten.
- Wechselwirkungen der Impfung mit dem ab dem Jahr 2020 organisierten Screeningprogramm für Zervixkarzinome und Einbrüchen der Impfraten während der Pandemie (insb. 2020-2021) sollten berücksichtigt werden.



# Literatur

## HPV / Impfung / Inzidenz

- de Martel et al: Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141: 664–70.
- 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* 26/2018: 233–50.
- World Health Organization: WHO position on HPV vaccines. *Vaccine* 2009; 27: 7236–7.
- Falcaro et al: The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet* 2021; 398: 2084–92.
- Lin et al: Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. *Cancer* 2021; 127: 4030–9. 25.
- Don et al: Real-world effectiveness of HPV vaccination against cervical neoplasia among birth cohorts ineligible for routine vaccination. *Int J Cancer* 2023; 153: 399–406.
- Lei et al: HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 1340–8.
- Palmer et al: Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2024: djad263.
- Tabibi et al: Human papillomavirus vaccination and trends in cervical cancer incidence and mortality in the US. *JAMA Pediatr* 2022; 176: 313–6.
- Guo et al: Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med* 2018; 55: 197–204.
- Guo: Incidence of human papillomavirus-related cancers among males and females aged 15–34 years in the United States. *JNCI Cancer Spectr* 2023; 7: pkad016.
- Ring et al: Incidence of cervical precancerous lesions and cervical cancer in Denmark from 2000 to 2019: population impact of multi-cohort vaccination against human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2023; 152: 1320–7.
- Katalinic et al: Population-based clinical cancer registration in Germany. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 3934



# Literatur

## Age-Period-Cohort-Modelle:

- Rosenberg et al: A web tool for age-period-cohort analysis of cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 2296–302.
- Holford TR: The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics* 1983; 39: 311–24.
- Smith TR, Wakefield J: A review and comparison of age–period–cohort models for cancer incidence. *Statistic Sci* 2016; 31: 591–610.
- Yang Y, Land KC: 2. Why cohort analysis? In: Yang Y, Land KC: *Age-period-cohort analysis—new models, methods, and empirical applications*. Boca Raton: CRC Press 2013; 7–13.