

Genotypen des humanen Papillomavirus in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in der Schweiz zu Beginn der kantonalen Impfprogramme: die CIN3+plus Studie

Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über die ersten Ergebnisse der CIN3+plus Studie. Eine ausführlichere Veröffentlichung wird zu einem späteren Zeitpunkt in einer anderen Fachzeitschrift erscheinen. Informationen über weitere Publikationen werden im BAG Bulletin veröffentlicht.

ZUSAMMENFASSUNG

Die meisten, wenn nicht sogar alle Zervixkarzinome werden von bestimmten Genotypen des humanen Papillomavirus (HPV) verursacht. Die in der Schweiz erhältlichen HPV-Impfstoffe bieten Schutz gegen die onkogenen HPV-Genotypen 16 und 18. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) empfiehlt seit 2007 eine Impfung gegen HPV. Um die Auswirkungen der HPV-Impfung in der Schweiz zu beurteilen, untersuchten wir im Rahmen einer Studie die HPV-Typenverteilung in Gewebeproben von Frauen mit Krebsvorstufen oder Gebärmutterhalskrebs zu Beginn der HPV-Impfprogramme. Hierfür analysierten wir 768 Zervix-Gewebeproben, die in den Jahren 2014 und 2015 Frauen in verschiedenen Regionen der Schweiz entnommen wurden waren. Von diesen waren 61,8 % (475) positiv für die HPV-Typen 16 und/oder 18: 435 (56,6 %) waren positiv für HPV 16 und 50 (6,5 %) für HPV 18. Die in dieser Studie gewonnenen Informationen bilden zusammen mit den Ergebnissen der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014¹ die Grundlage für das Monitoring der Auswirkungen der HPV-Impfung in der Schweiz. Eine Surveillance der HPV-Typenverteilung in der Schweiz ist erforderlich, um die Wirksamkeit der HPV-Impfung zur Verhinderung von HPV-assoziierten Zervixkarzinomen zu überwachen und entsprechende Public Health Massnahmen zu planen.

EINLEITUNG

Eine Infektion des Gebärmutterhalses mit humanen Papillomaviren (HPV) kann Gebärmutterhalskrebs verursachen. Zwar sind die meisten HPV-Infektionen harmlos und werden vom Immunsystem rasch eliminiert, doch es kann bei persistierenden Infektionen mit Hochrisiko-Genotypen zu einem Zervixkarzinom kommen.² Wissenschaftler haben mehr als 100 HPV-Typen identifiziert, von denen jedoch nicht alle kanzerogen sind.³ Manche HPV-Typen wie beispielsweise Typ 6 und 11 verursachen Genitalwarzen, wohingegen andere Typen Krebs auslösen können.⁴ Nach Angaben der Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) liegen ausreichend Belege dafür vor, dass die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 ursächlich an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs beteiligt sind. Ein möglicher positiver Zusammenhang besteht darüber hinaus auch mit den HPV-Typen 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 und 82.⁵ Schätzungen zufolge sind die HPV-Typen 16 und 18 für etwa 70 % der Zervixkarzinome und 41–67 % der höhergradigen intraepithelialen Plattenepitheldysplasien (d.h. mittel- oder hochgradige präkanzeröse Veränderungen der Zervix) verantwortlich.⁶

In der Schweiz sind zwei Impfstoffe erhältlich. Der bivalente Impfstoff (Cervarix®) bietet Schutz gegen HPV 16 und 18,⁷ während der quadrivalente

Impfstoff (Gardasil®) zusätzlich auch gegen HPV 6 und 11 schützt.⁸ Seit 2007 empfehlen die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Impfung gegen HPV. Die aktuellen Empfehlungen zur HPV-Impfung werden im schweizerischen Impfplan publiziert.⁹ Gemäss Schweizerischem Durchimpfungssurvey (Swiss National Vaccination Coverage Survey, SNVCS) haben schweizweit etwa 60 % der 16-jährigen Mädchen mindestens eine Impfdosis gegen HPV erhalten (letzte abgeschlossene Erhebung 2011–2013; die nächste abgeschlossene Erhebung wird Mitte 2017 vorliegen).¹⁰ In vielen Ländern ist ein nonavalenter HPV-Impfstoff (Gardasil-9®) zugelassen, der Schutz gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 bietet.^{11, 12} In der Schweiz ist dieser nonavalente Impfstoff aktuell noch nicht erhältlich.

Für die Schweiz liegen nur begrenzt Daten zur HPV-Typenverteilung bei Frauen mit dysplastischen Veränderungen am Gebärmutterhals vor. Um die Wirksamkeit der Impfprogramme gegen Zervixkarzinome in der Schweiz zu überwachen, sind bevölkerungsbasierte Ausgangsdaten erforderlich. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die HPV-Genotypenverteilung in Zervixgewebeproben von Frauen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie Grad 3 (CIN3, d. h. schwere präkanzeröse Veränderungen) oder Krebserkrankung

zu Beginn der kantonalen Impfprogramme zu untersuchen; darüber hinaus sollten zusätzliche epidemiologische Daten gesammelt werden, die helfen können, die zukünftigen Auswirkungen der HPV-Impfung in der Schweiz zu verstehen.

METHODEN

Bei unserer Untersuchung handelte es sich um eine in der Schweiz durchgeführte Querschnittsstudie an Frauen mit diagnostizierter CIN3 und Gebärmutterhalskrebskrankung (CIN3+). Die Frauen wurden von zehn teilnehmenden pathologischen Instituten in sechs Kantonen (Zürich, Genf, Basel-Landschaft, Basel-Stadt, Tessin und Luzern) identifiziert. Patientinnen, bei denen CIN3+ im Jahr 2014 diagnostiziert worden war, wurden retrospektiv in die Studie aufgenommen, wohingegen Patientinnen, bei denen die Diagnose 2015 gestellt wurde, prospektiv aufgenommen wurden. Mithilfe einer computergenerierten Zufallszahlenliste (OpenEpi, Version 3.1) untersuchten wir retrospektiv eine Stichprobe von Zervixbiopsien aus dem Jahr 2014. Die Zahl der in den einzelnen Laboren untersuchten Biopsien entsprach dem Anteil an CIN3+-Fällen, der 2014 im jeweiligen Labor diagnostiziert worden war. Zudem wurden nur Biopsien von Frauen aus Zürich, Luzern, Genf, Tessin, Basel-Stadt und Basel-Landschaft eingeschlossen. Um Frauen prospektiv für das Jahr 2015 einzuschliessen, wurden die behandelnden Gynäkologinnen und Gynäkologen aufgefordert, eine Patientin um die Einwilligung zur Teilnahme zu bitten, wenn diese eine CIN3+ hatte, mindestens 18 Jahre alt war, in einem der teilnehmenden Kantone lebte und Deutsch, Englisch, Italienisch oder Französisch lesen und schreiben konnte. Die Studie wurde von den jeweiligen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Kantone geprüft und genehmigt (EKNZ 2014-280, EK GE 14-176, EK ZH 2014-0363, EK TI 2839).

Acht der 10 Labore führten Untersuchungen auf die Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 durch (zwei Labore liessen ihre Proben bei einem der anderen Labore analysieren). Jedes dieser Labore nahm die HPV-Typisierung entsprechend

seinem Standardverfahren vor. Andere bei der Untersuchung identifizierte HPV-Typen wurden ebenfalls dokumentiert. Die Untersuchung erfolgte an Formalin fixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben (formaldehyde fixed paraffin embedded, FFPE), die aus Zervixbiopsien (Konisationen, Stanzbiopsien, Kurettage-Biopsien u. a.) und/oder Hysterektomien angefertigt wurden. In Fällen, in denen bei einem Labor mehr als eine Gewebeprobe vorlag, wurde die jüngste und/oder die am besten erhaltene Biopsie untersucht. Sofern ausreichend Zervixgewebe für zusätzliche Untersuchungen zur Verfügung stand, wurden HPV-negative oder nicht beurteilbare Proben zu Bestätigungs- tests an das weltweite Referenzlabor für HPV der Weltgesundheitsorganisation in Stockholm, Schweden, geschickt. Alle Labore wurden aufgefordert, am HPV-Labornetzwerk der WHO, einem Qualitätssicherungssystem für die HPV-Genotypisierung, teilzunehmen.¹³ Von allen Patientinnen wurden grund-

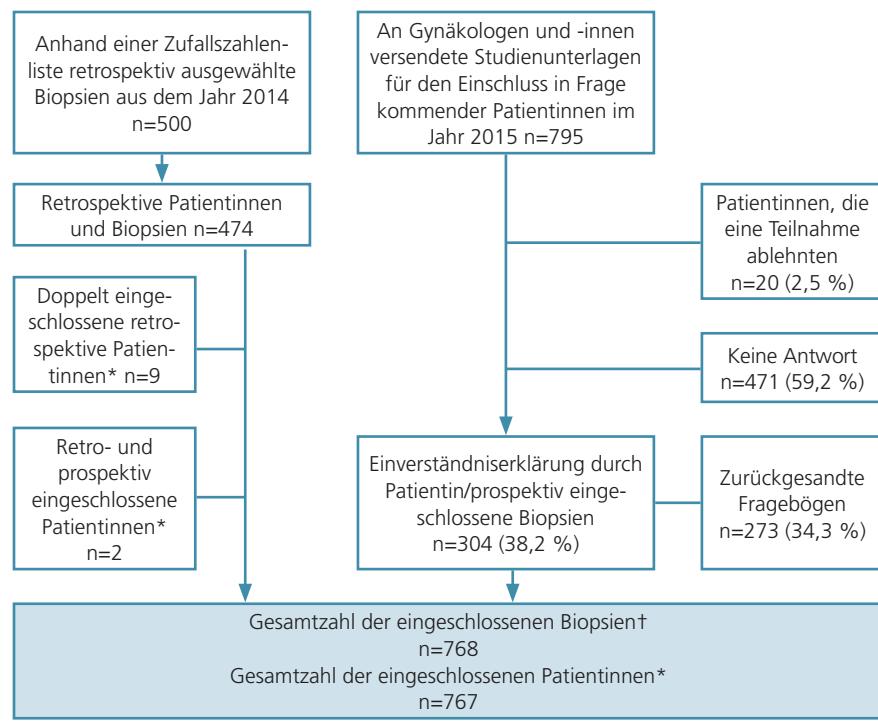
legende demografische Daten sowie Informationen zur Diagnose und zur Biopsie erhoben. Patientinnen, die 2015 prospektiv eingeschlossen wurden, wurden gebeten, einen Fragebogen mit zusätzlichen epidemiologischen Informationen auszufüllen. Alle Daten wurden in ein elektronisches Datenerfassungssystem (REDCap™ Software, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) eingegeben. Die Berechnung der Häufigkeiten, prozentualen Anteile sowie der 95%-Konfidenzintervalle erfolgte mithilfe einer Statistiksoftware (STATA®, Version 14.0, StataCorp, College Station, Texas, USA).

ERGEBNISSE

Einschluss von Patientinnen und Biopsien

Wir schlossen insgesamt 768 Biopsien von 767 Frauen in die Studie ein. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Studie. Aus dem Jahr 2014 wurden retrospektiv 474 Frauen/Biopsien eingeschlossen. 11 Patientinnen wurden

Abbildung 1
Übersicht des Studienablaufs (retrospektiver und prospektiver Teil)



*11 Patientinnen wurden von verschiedenen Laboren doppelt in die Studie aufgenommen

†10 Biopsien wurden ausgeschlossen, da sie von derselben Patientin stammten und die gleichen HPV-Ergebnisse aufwiesen

doppelt in die Studie aufgenommen, da mehr als ein teilnehmendes Labor eine Biopsie von derselben Patientin zur Analyse erhalten hatte. Biopsien von derselben Patientin mit den gleichen HPV-Ergebnissen (n=10) wurden in

der Analyse nur einmal berücksichtigt. Von einer Frau lagen zwei Biopsien mit unterschiedlichen HPV-Ergebnissen vor und beide Biopsien dieser Patientin wurden in die Analyse eingeschlossen. Während des Jahres 2015 kontaktierten

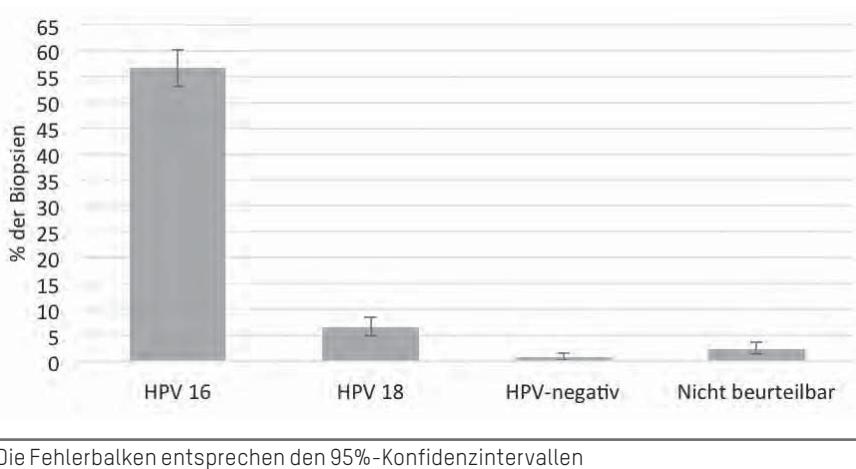
wir Frauenärztinnen und -ärzte, die 795 potenziell für die Studienteilnahme infrage kommende Frauen mit diagnostizierter CIN3+ betreuten. Von diesen Frauen erklärten sich 304 (38,2 %) mit der Teilnahme an der Studie einverstanden und 20 (2,5 %) lehnten die Teilnahme ab. Von den übrigen Frauen lag keine Einverständniserklärung vor. Der Fragebogen wurde von 273 der 304 prospektiv aufgenommenen Patientinnen ausgefüllt und zurückgesandt.

Tabelle 1:
Merkmale der eingeschlossenen Patientinnen und Biopsien

Merkmal	Häufigkeit, n (%)
Alter (n=721) (Mittelwert ± SD, min-max)	35,5 ± 10,6, 17–81
Kanton des Wohnsitzes (n=767)	
Zürich	211 (27,5 %)
Genf	193 (25,2 %)
Luzern	119 (15,5 %)
Tessin	107 (14,0 %)
Basel-Landschaft	74 (9,6 %)
Basel-Stadt	47 (6,1 %)
Sonstige	12 (1,6 %)
Nicht bekannt	4 (0,5 %)
Biopsiediagnose (n=768)	
CIN3	702 (91,4 %)
Adenokarzinom in situ	33 (4,3 %)
Plattenepithelkarzinom der Zervix	24 (3,1 %)
Adenokarzinom der Zervix	9 (1,2 %)
Biopsiematerial* (n=783)	
Konisation	424 (54,2 %)
Stanzbiopsie	292 (37,3 %)
Sonstige	27 (3,5 %)
Kurettage	24 (3,1 %)
Hysterektomie	16 (2,0 %)

*Von einigen Patientinnen lag mehr als eine Biopsieart mit der Diagnose vor

Abbildung 2
In den Biopsien (n=768) hauptsächlich nachgewiesene HPV-Typen



Patientendaten und Biopsie-Merkmale

Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 35,5 Jahren. Die jüngste Patientin war 17 Jahre alt und die älteste 81 Jahre. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen lebte in Zürich (27,5 %) oder Genf (25,2 %). Bei 702 (91,4 %) der eingeschlossenen Biopsien lag eine CIN3 vor und 424 (54,2 %) Biopsien wurden im Rahmen einer Konisation der Zervix entnommen (Tabelle 1). 10,3 % (28/273) der Frauen gaben an, mindestens eine HPV-Impfdosis erhalten zu haben, die Altersspanne der ersten HPV-Impfdosis betrug den Angaben zufolge 14 bis 55 Jahre. 12 Frauen waren nach eigener Aussage zum Zeitpunkt ihrer ersten HPV-Impfung älter als 26 Jahre. 17 Frauen gaben an, sie hätten drei Impfdosen erhalten und drei berichteten, zwei Impfdosen erhalten zu haben. Von den 28 Patientinnen, die eine HPV-Impfung erhalten hatten, beantworteten 11 (39,3 %) die Fragen zur Impfung mithilfe ihres Impfausweises.

HPV-Typen

Von den Biopsien waren 475 (61,8 %; 95%-KI 58,3–65,3) positiv für den HPV-Typ 16 und/oder 18 (HPV 16: 435/768, 56,6 %, 95%-KI 53,1–60,2; HPV 18: 50/768, 6,5 %, 95%-KI 4,9–8,5). Onkogene HPV-Typen, gegen die der nonavalente HPV-Impfstoff schützt, waren in 687 (89,5 %; 95%-KI 87,1–91,5) der Biopsien nachweisbar. Von den untersuchten Biopsien wiesen 95 (12,4 %; 95%-KI 10,1–14,9) mehr als einen HPV-Typ auf. In den Gewebeproben wurden folgende andere onkogene HPV-Genotypen identifiziert: HPV 31, n=96 (12,5 %); HPV 33,

n=55 (7,2 %); HPV 52, n=44 (5,7 %); HPV 58, n=33 (4,3 %), HPV 51, n=26 (3,4 %); HPV 35, n=19 (2,5 %); HPV 45, n=15 (2,0 %); HPV 39, n=8 (1,0 %); HPV 56, n=9 (1,2 %); HPV 59, n=6 (0,8 %).

HPV-negative und nicht beurteilbare Biopsien

Die Analyse durch die Sentinel-Labore ergab 20 HPV-negative Proben. 17 Gewebeproben mit ausreichendem Probenmaterial wurden für Bestätigungstests an das weltweite WHO-Referenzlabor für HPV in Stockholm, Schweden, geschickt (von drei Proben stand nicht genug Material für eine weitere Untersuchung zur Verfügung). Von den 17 Proben waren 15 positiv für HPV. Zwei Proben wurden als HPV-negativ bestätigt. Zusammenfassend waren fünf (0,7 %; 95%-KI 0,2–1,5) der ursprünglich analysierten Proben HPV-negativ (zwei mit bestätigtem Ergebnis).

Weitere 19 Proben wurden nach der initialen Untersuchung durch die Sentinel-Labore als nicht beurteilbar eingestuft. Eine dieser Gewebeproben wurde vom weltweiten WHO-Referenzlabor für HPV erneut untersucht und positiv für HPV getestet. Die anderen 18 Biopsien (2,3 %; 95%-KI 1,4–3,7) konnten vom Referenzlabor ebenfalls nicht beurteilt werden.

HPV-Typenverteilung nach Kanton

Abbildung 3 zeigt die HPV-Typenverteilung nach Kanton. Zwischen den Kantonen waren gewisse regionale Unterschiede zu beobachten. In Basel-Landschaft und im Tessin war der Anteil an HPV-Typen, gegen die der nonavalente Impfstoff schützt, geringer als im Gesamtstudienkollektiv (Basel-Landschaft 80,0 %, Tessin 85,1 %), der Anteil an nicht beurteilbaren Biopsien war jedoch auch höher (Basel-Landschaft 8,0 %, Tessin 5,6 %).

Vergleich des CIN3+plus-Studienkollektivs mit der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014

Tabelle 2 enthält eine Zusammenfassung der demografischen Daten sowie von mit HPV-Infektionen und Zervixkarzinomen assoziierten Faktoren

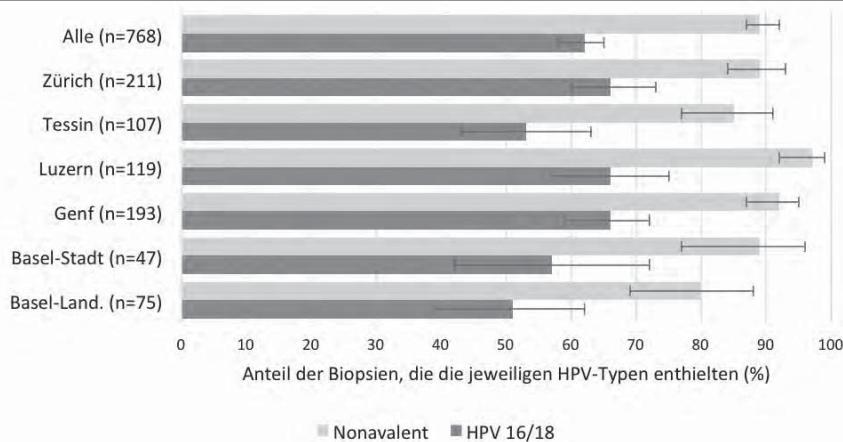
Tabelle 2:
Vergleich des CIN3+plus-Studienkollektivs mit der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014 (jeweils Altersgruppe 25–49 Jahre)

	CIN3+plus Studienkollektiv n (%) oder Mittelwert ±SD	Nationale Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014* (%) oder Mittelwert ±SD
Familienstand	n=214	n=1.173
Ledig und nie verheiratet	108 (50,5)	[28,8]
Verheiratet / in eingetragener Lebenspartnerschaft	74 (34,6)	[60,6]
Getrennt lebend / geschieden / aufgehobene Partnerschaft / verwitwet	32 (15,0)	[10,4]
Migrationshintergrund†	n=186	n=1.171
Nein	79 (42,5)	[79,7]
Ja	107 (57,5)	[20,3]
Bildungsstand	n=207	n=1.162
Niedrig	20 (9,7)	[6,6]
Mittel	78 (37,7)	[48,8]
Hoch	109 (52,7)	[44,7]
Monatliches Gesamthaushaltseinkommen	n=212	n=1.172
<5.000 CHF	66 (31,1)	[14,9]
5.000–6.999 CHF	38 (17,9)	[26,1]
7.000–8.999 CHF	26 (12,3)	[24,1]
9.000–14.999 CHF	46 (21,7)	[22,2]
≥15.000 CHF	18 (8,5)	[5,1]
Nicht bekannt	18 (8,5)	[7,6]
Anzahl der bisherigen Sexualpartner	n=192	n=1.088
	10,5±13,1	6,4±16,5
Anzahl der Sexualpartner in den vergangenen 12 Monaten	n=213	n=1.156
0	14 (6,6)	[5,7]
1	166 (77,9)	[89,1]
≥2	33 (15,5)	[5,1]
Alter beim ersten Geschlechtsverkehr	n=214	n=1.149
	17,5±2,6	17,8±2,6
Hormonelle Kontrazeption in den vergangenen 12 Monaten	n=217	n=1.094
	75 (34,6)	[29,0]
Genitalwarzen in der Vorgeschichte	n=209	n=1.149
	19 (9,1)	[3,3]
Raucherin	n=217	n=1.169
Ja	85 (39,2)	[21,8]
Nein, aufgehört	51 (23,5)	[23,9]
Nie	81 (37,3)	[54,4]
Häufigkeit der Zervixkarzinom-Vorsorge	n=190	n=1.088
Jährlich	118 (62,1)	[65,0]
Alle 2 Jahre	40 (21,1)	[25,9]
Alle 3 Jahre	13 (6,8)	[5,1]
Seltener als alle 3 Jahre	15 (7,9)	[4,1]
Nicht bekannt	4 (2,1)	[0,0]

*Die Analyse der Studiendaten erfolgte unter Verwendung von Stichprobengewichtungen, deshalb sind nur Prozentangaben möglich

†Personen mit Migrationshintergrund sind definiert als Personen ohne schweizerische Staatsbürgerschaft oder schweizerische Staatsbürger, die im Ausland geboren wurden

Abbildung 3
HPV-Typen nach teilnehmenden Kantonen



Die Fehlerbalken entsprechen den 95%-Konfidenzintervallen

HPV 16/18: In den Biopsien nachgewiesene HPV-Typen 16 und/oder 18

Nonavalent: In den Biopsien irgendeinen der folgenden HPV-Typen nachgewiesen: 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Andere und nicht bekannte Kantone: Nicht dargestellt

Nicht beurteilbare Biopsien: Gesamt=18, BL=6, BS=0, GE=2, LU=1, TI=6, ZH=3

HPV-negative Biopsien: Gesamt=5, BL=2, BS=0, GE=2, LU=0, TI=1, ZH=0

für die 25- bis 49-jährigen Frauen aus dem Kollektiv der CIN3+plus-Studie sowie der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014¹. Im Vergleich zur nationalen Befragung war im CIN3+plus-Studienkollektiv in dieser Altersgruppe der Anteil alleinstehender Frauen höher (50,5 % vs. 28,8 %), mehr Frauen hatten einen Migrationshintergrund (57,5 % vs. 20,3 %), die Zahl der bisherigen Sexualpartner war höher (10,5 vs. 6,4), mehr Frauen waren Raucherinnen (39,2 % vs. 21,8 %), der Anteil von Frauen mit Genitalwarzen in der Vorgeschichte war höher (9,1 % vs. 3,3 %) und ebenso der Anteil der Frauen, die in den letzten 12 Monaten hormonelle Kontrazeptiva angewendet hatten (34,6 % vs. 29,0 %). Hinsichtlich des Bildungsstandes und des monatlichen Einkommens gab es in der CIN3+plus-Studiengruppe sowohl mehr Frauen in der niedrigsten als auch in der höchsten Kategorie (niedriger Bildungsstand: 9,7 % vs. 6,6 %, hoher Bildungsstand: 52,7 % vs. 44,7 %; monatliches Einkommen <5.000 CHF: 31,1 % vs. 14,9 % und monatliches Einkommen ≥15.000: CHF 8,5 % vs. 5,1 %). Das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr (17,5 vs. 17,8 Jahre) und der Anteil der Frauen, die nach eigenen Angaben an

der jährlichen Krebsvorsorgeuntersuchung teilnahmen (62,1 % vs. 65,0 %) waren in beiden Gruppen vergleichbar.

DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass 61,8 % (475) der Zervixbiopsien mit CIN3+ positiv für die onkogenen HPV-Typen waren, gegen die die bivalente und der quadrivalente Impfstoff wirksam sind (HPV 16 und/oder 18). HPV 16 war bei 435 (56,6 %) der Biopsien nachweisbar und 50 (6,5 %) waren positiv für HPV 18. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer Metaanalyse zu höhergradigen Läsionen in Westeuropa (HPV 16: 52,1 %; HPV 18: 6,2 %).¹⁴ Von den untersuchten Biopsien waren 89,5 % (687) positiv für die onkogenen HPV-Typen, gegen die der nonavalente HPV-Impfstoff schützt (HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 und/oder 58), der in der Schweiz noch nicht erhältlich ist. Nur fünf (0,7 %) Biopsien wurden HPV-negativ getestet, allerdings konnte bei drei dieser Biopsien das Ergebnis nicht durch das weltweite WHO-Referenzlabor bestätigt werden, da nicht genügend Probenmaterial für eine erneute Untersuchung zur Verfügung stand.

Ferner war gemäss unseren Ergebnissen der Anteil der mit HPV-Infektionen und Zervixkarzinomen assoziierten Faktoren in unserem Studienkollektiv höher als in der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014. Zu den Faktoren, die bekanntermassen mit schwerwiegenden HPV-bedingten Erkrankungen assoziiert sind, gehören die Anzahl der bisherigen Sexualpartner, die Anwendung oraler Kontrazeptiva und Rauchen.¹⁵ Auch der Anteil der Frauen mit Genitalwarzen in der Vorgeschichte, welche ebenfalls HPV-bedingte Erkrankungen sind, fiel in der CIN3+plus-Studiengruppe höher aus. Ein weiterer bekannter wichtiger Faktor für die Entstehung von HPV-bedingten Erkrankungen, das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr, war in beiden Gruppen ähnlich (17,5 vs. 17,8 Jahre).¹⁶ Ein geringerer sozioökonomischer Status wird mit einem erhöhten Zervixkarzinomrisiko der Frauen in Verbindung gebracht, da diese seltener an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen.¹⁷ Zwar zeigten sich in der CIN3+plus-Studiengruppe verschiedene Faktoren, die mit einem geringeren sozioökonomischen Status einhergehen, trotzdem war der Anteil der Frauen in dieser Population, die nach eigenen Angaben jährlich an einer Zervixkarzinom-Vorsorgeuntersuchung teilnahmen (62,1 %), nur geringfügig niedriger als in der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014 (65,0 %).

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt die Tatsache, dass die Untersuchung in mehreren Kantonen der deutsch-, französisch- und italienischsprachigen Regionen der Schweiz durchgeführt wurde und dass sowohl öffentliche und universitäre als auch private Labore daran beteiligt waren. Zudem untersuchten wir Gewebe-proben mit Krebsvorstufen und Gebärmutterhalskrebs anstatt zytologischer Proben. Gewebeproben mit CIN3+ eignen sich besser für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen HPV-Infektionen und Zervixkarzinomen, da sie näher am klinischen Endpunkt liegen. Eine weitere Stärke dieser Studie besteht darin, dass sie Daten zur Verteilung der HPV-Genotypen am Anfang der kantonalen Impfprogramme

liefert. Die in die Studie aufgenommenen Frauen waren im Durchschnitt 35,5 (SD 10,6) Jahre alt, als bei ihnen in den Jahren 2014 und 2015 eine CIN3+ diagnostiziert wurde. Da sich die CIN gewöhnlich erst 7 bis 15 Jahre nach der Infektion mit HPV entwickelt,¹⁸ haben sich die meisten Frauen wahrscheinlich vor Einführung des Impfstoffs mit HPV infiziert. Von den wenigen Frauen, die nach eigenen Angaben eine HPV-Impfung erhalten haben (10,3 %), hatte fast die Hälfte (42,9 %) die erste Dosis mit >26 Jahren erhalten, das heisst in einem Alter, das über dem empfohlenen Impfalter liegt (Empfehlung als ergänzende Impfung bis 26 Jahre).⁹ Mit hoher Wahrscheinlichkeit waren diese Frauen bereits zum Zeitpunkt der Impfung mit HPV infiziert.

Eine Einschränkung der Studie besteht darin, dass nur sechs Kantone an der Studie teilnahmen. Einige Regionen sind möglicherweise unterrepräsentiert. Eine weitere Einschränkung ist, dass die teilnehmenden Labore keine Standardmethode für die HPV-Testung verwendeten. Da wir an Ergebnissen unter realen Bedingungen interessiert waren, verwendete jedes Labor sein eigenes Verfahren zur DNA-Extraktion und HPV-Testung, wie es der täglichen Praxis in der Schweiz entspricht. Die Diagnoseleistung der verschiedenen Labore und Verfahren war möglicherweise unterschiedlich, was die Unterschiede in der HPV-Typenverteilung in einigen Kantonen erklären könnte. Alle teilnehmenden Labore wurden aufgefordert, sich am HPV-Labornetzwerk der WHO (WHO HPV Lab Net), einem Qualitätssicherungssystem für die HPV-Genotypisierung, anzuschliessen. Es nahmen jedoch nur drei der acht Labore, die HPV-Typisierungen durchführten, daran teil. Im Rahmen eines HPV-Routinemonitorings wäre es von Vorteil, wenn alle beteiligten Labore an einem zertifizierten Qualitätsprogramm für die HPV-Typisierung teilnehmen müssten.

Die Empfehlungen für die HPV-Impfung in der Schweiz beinhalten die Schaffung eines Monitoringsystems zur Überwachung der Auswirkungen der HPV-Impfung auf die durch Gebärmutterhalskrebs verursachte Krank-

heitslast. Gemäss den Empfehlungen der WHO und den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sollte ein solches System eine Überwachung der impfstoffbedingten Nebenwirkungen, der Durchimpfungsrate sowie der Krankheitslast umfassen.^{19–21} Die Überwachung von Nebenwirkungen wurde mit der Zulassung der HPV-Impfstoffe im Rahmen einer Post-Marketing-Surveillance sowohl auf nationaler (Swissmedic) als auch internationaler Ebene implementiert.²² Eine Erhebung der nationalen Durchimpfungsrate bei 16-jährigen Mädchen erfolgt regelmässig durch den SNVCS¹⁰, die Durchimpfung bei älteren Frauen wurde mithilfe der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014¹ erhoben. Die kantonalen Krebsregister erfassen die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms.²³ Seit 2013 erheben zahlreiche Krebsregister auch Daten zu CIN3. Die aktuellen Erhebungsprozesse der Krebsregisterdaten in der Schweiz sind jedoch nur teilweise standardisiert und die Daten teils unvollständig. Hinzu kommt, dass es Jahrzehnte dauern kann, bis sich ein Zervixkarzinom entwickelt, und die Auswirkungen der HPV-Impfung auf die Krankheitslast werden somit erst nach Jahren sichtbar. Daher ist das Ziel, ein Monitoring-System zur Erfassung der HPV-Typen in hochgradigen Zervixläsionen sowie des Impfstatus der jeweiligen Patientin aufzubauen, um impfstoffinduzierte Veränderungen der HPV-Typenverteilung zu erkennen. Das HPV-Monitoringsystem ist zusammen mit der Umsetzung des neuen Krebsregistergesetzes für das Jahr 2019 geplant. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CIN3+plus Studie in Verbindung mit der nationalen Befragung zur HPV-Impfung in der Schweiz 2014 die Grundlage für die Beurteilung und weitere Planung von Public-Health-Massnahmen, insbesondere der HPV-Impfung, zur Senkung der Krankheitslast HPV-bedingter Erkrankungen bildet.

Erstellt vom Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern und dem Bundesamt für Gesundheit

Finanzielle Unterstützung:

Die vorliegende Studie wurde von der Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS-3264-08-2013) und dem Bundesamt für Gesundheit finanziert.

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit. Die HPV-Impfung in der Schweiz: Resultate einer nationalen Befragung im 2014. BAG Bulletin. 2015;23:445–52.
2. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. Bull World Health Organ. 2007;85(9):719–26. Epub 2007/11/21. PubMed PMID: 18026629; PubMed Central PMCID: PMCP-MC2636411.
3. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013;382(9895):889–99. Epub 2013/04/27. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60022-7. PubMed PMID: 23618600.
4. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 24th ed: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). A review of Human Carcinogens: biological agents. Lyon, France: 2012.
6. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/26–34. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.026. PubMed PMID: 16950015.
7. compendium.ch. CERVARIX Impfstoff Inj Susp [26 July 2016]. Abrufbar unter: compendium.ch/prod/cervarix-impfstoff-inj-susp/de.
8. compendium.ch. GARDASIL Inj Susp m Nad o SD [09 January 2017]. Abrufbar unter: compendium.ch/prod/pnr/1086482/de.
9. Bundesamt für Gesundheit. Schweizerischer Impfplan 2016. Bern, Schweiz: 2016.
10. Bundesamt für Gesundheit. Kantonales Durchimpfungsmonitoring Schweiz [9. Januar 2017]. Abrufbar unter: www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/impfungen-prophylaxe/informationen-fachleute-gesundheitspersonal/durchimpfung.html.
11. European Medicines Agency. Gardasil 9 [13. Dezember 2016]. Abrufbar unter: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages-medicines/human/medicines/003852-human_med_001863.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124.
12. U.S. Food & Drug Administration. Garadil 9 [13. Dezember 2016]. Abrufbar unter: www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm.
13. World Health Organization. WHO HPV Laboratory Network [17. November 2016]. Abrufbar unter: www.who.int/biologicals/vaccines/hpv/en.
14. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Europe. Barcelona, Spain: 2016.
15. Dempsey AF. Human papillomavirus: the usefulness of risk factors in determining who

- should get vaccinated. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(3):122–8. Epub 2008/11/19. PubMed PMID: 19015763; PubMed Central PMCID: PMC2582644.
16. Plummer M, Peto J, Franceschi S. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012;130(11):2638–44. Epub 2011/06/28. doi: 10.1002/ijc.26250. PubMed PMID: 21702036; PubMed Central PMCID: PMC3982220.
17. Segnan N. Socioeconomic status and cancer screening. *IARC Sci Publ.* 1997;(138):369–76. Epub 1997/01/01. PubMed PMID: 9353678.
18. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/42–51. Epub 2006/09/05. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.06.018. PubMed PMID: 16950017.
19. World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccine in the WHO European Region: Strategy paper. Geneva, Switzerland: 2008.
20. World Health Organization. Report on the meeting on HPV vaccine coverage and Impact monitoring. Geneva, Switzerland: 2010.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm, Sweden: 2008.
22. Bundesamt für Gesundheit. Wie sicher sind HPV-Impfstoffe? BAG Bulletin. 2014; 50:865–7.
23. Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung. Was ist Krebsregistrierung? [17. Januar 2017]. Abrufbar unter: www.nicer.org/de/krebsregistrierung.

