

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

„Doctor of Public Health“

Zum Thema

Medizinische Effektivität und Kosteneffektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland – Ein entscheidungsanalytischer Ansatz

Vorgelegt durch

Dipl. Biol. Gaby Sroczynski, M.P.H.

Department of Public Health, Information Systems and Health Technology
Assessment, Institute of Public Health, Medical Decision Making and HTA,
UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology,
Hall i.T., Österreich

November 2009

Betreut durch

Prof. Dr. med. Alexander Krämer
Fakultät für Gesundheitswissenschaften,
AG2: Bevölkerungsmedizin und biomedizinische Grundlagen
Universität Bielefeld

und

Prof. Dr. Uwe Siebert, M.P.H., M.Sc.
Department of Public Health, Information Systems and Health Technology Assessment,
Institute of Public Health, Medical Decision Making and HTA,
UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology,
Hall i.T., Österreich

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meinen Betreuern Prof. Dr. Krämer, Fakultät für Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld und Prof. Dr. Uwe Siebert, Department of Public Health, Information Systems and HTA an der UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology in Hall i. T. in Österreich möchte ich für die exzellente fachliche Betreuung, die fruchtbaren wissenschaftlichen Anregungen und Diskussionen sowie für ihre positive Einstellung und für ihre motivierende, gewinnend-herzliche Art danken.

Allen Mitgliedern des interdisziplinären Expertenpanels (siehe Kapitel 7.3, Tabelle 23) möchte ich für Ihren wissenschaftlichen Rat und die Bereitstellung von Literatur, Dokumenten oder Daten danken. Ohne Sie wäre das Herzstück dieser Arbeit – das entscheidungsanalytische Modell – nur halb so gut geworden. Insbesondere möchte ich Frau Dr. Pamela Aidelsburger, Frau Katharina Lang sowie Herrn Prof. Wasem für die Unterstützung in der Erhebung der Kostendaten, Frau Prof. Jutta Engel und Herrn Prof. Hölzel für die Bereitstellung von Originaldaten aus dem Tumorregister München, Herrn Dr. Stabenow für die Bereitstellung von Originaldaten aus dem Gemeinsamen Krebsregister Berlin, Frau Dr. Christa Stegmaier und Herrn Prof. Brenner für die Bereitstellung von Originaldaten aus dem Krebsregister Saarland, Herrn Prof. Hillemanns für fachliche Beratung und Diskussion sowie für die Teilnahme an den Expertenschätzungen, Herrn Prof. Petry für die Bereitstellung von Originaldaten aus Screeningstudien sowie für die Teilnahme an den Expertenschätzungen, Herrn Prof. Schneider für die Bereitstellung von Originaldaten aus einer Screeningstudie sowie für die Teilnahme an den Expertenschätzungen danken.

Ich danke meinen Kollegen Petra Schnell-Inderst und Nikolai Mühlberger für die zahlreichen motivierenden und inspirierenden fachlichen Diskussionen, und die mentale und tatkräftige Unterstützung in der Endphase, sowie Ruth Schwarzer und Johannes Wurm für die superschnelle Literaturbeschaffung und Unterstützung in vielen kleinen Dingen.

Besonderen Dank gilt meiner Familie und all meinen Freunden für die mir entgegengebrachte stetige Anteilnahme, Ermutigung und tatkräftige Hilfe sowie vor allem für die Nachsicht der unendlich vielen Stunden, in denen ich mal wieder „verschwunden“ war.

Meinen Eltern sowie meinen Freunden Magdalena Klischart, Astrid Meyer und Giovanna Oddo danke ich besonders für ihre Unterstützung in der Endphase bei der Betreuung unserer Kinder und für Ihre aufmunternden Gespräche.

Meinem lieben Freund Detlef Meyer möchte ich nicht nur für das Korrekturlesen des Manuskripts einen besonderen Dank aussprechen, sondern auch für sein stets offenes Ohr, seinen Trost und mentalen Aufbau in Zeiten von Flauten und nicht zu vergessen für die vielen angenehmen Plauderstunden in der friesischen Teestube, die ich nicht missen möchte.

Zum Schluss und von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für ihre bedingungslose Liebe. Jens, danke für die emotionale und kulinarische Unterstützung, deinen aufmunternden Esprit und für deinen unermüdlichen Glauben an mich. Ella und Lasse, Euch möchte ich für die erfrischende Entropie und Lebensfreude, die ihr in unser gemeinsames Leben bringt, danken und dafür, dass ihr uns immer wieder zeigt, was das Leben wirklich ausmacht.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	9
1.1	Hintergrund.....	9
1.2	Ziel.....	9
1.3	Fragestellung	9
1.4	Methodik.....	9
1.5	Ergebnisse	9
1.6	Diskussion.....	10
1.7	Schlussfolgerung.....	10
2	Abstract	11
2.1	Background	11
2.2	Research questions	11
2.3	Methods.....	11
2.4	Results	11
2.5	Conclusions.....	11
3	Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.....	12
3.1	Zervixkarzinom: Beschreibung des Krankheitsbildes, Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie .	12
3.1.1	Definition	12
3.1.2	Krankheitsbild	12
3.1.3	Epidemiologie des Zervixkarzinoms	12
3.1.4	Zervixkarzinomentstehung und Risikofaktoren.....	13
3.2	Humane Papillomaviren: Klassifizierung, Biologie, Transmission, Epidemiologie	15
3.2.1	Klassifizierung.....	15
3.2.2	Biologie	16
3.2.3	Transmission.....	17
3.2.4	Epidemiologie der HPV-Infektion.....	18
3.3	HPV-DNA-Diagnostik	21
3.3.1	Verfahren der HPV-DNA-Diagnostik.....	21
3.3.2	Effektivität der HPV-DNA-diagnostischen Verfahren.....	23
3.3.3	Anwendung der HPV-DNA-Diagnostik in Deutschland	25
3.4	Zervixkarzinomfrüherkennung und Prävention	26
3.4.1	Zervixkrebscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland .	26
3.4.2	Qualitätssicherung des Zervixkrebscreening.....	29
3.4.3	Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung	30
3.4.4	Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennung	32
3.4.5	Zervixkarzinom-Prävention durch HPV-Impfstoffe	35
3.5	Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen	38
3.5.1	Therapie der intraepithelialen Neoplasien	38
3.5.2	Therapie des Zervixkarzinoms.....	40
3.5.3	Therapienachsorge des Zervixkarzinoms.....	42
3.6	Psychosoziale Aspekte / Lebensqualität.....	43
3.7	Gesundheitsökonomische Aspekte.....	44
3.7.1	Kosten der Zervixkarzinomerkrankung.....	44
3.7.2	Kosteneffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung	46
3.7.3	Kosteneffektivität der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreening-verfahren	47
4	Theorie und Methodik der Entscheidungsanalyse	49
4.1	Entscheidungsfindung unter Unsicherheit	49
4.2	Abgrenzung, Definition und Ziele der Entscheidungsanalyse	50
4.3	Entscheidungsanalyse in Public Health	51
4.4	Stärken und Limitationen der Entscheidungsanalyse.....	53
4.5	Methodik der Entscheidungsanalyse	55
4.5.1	Entscheidungsbaume	56
4.5.2	Markov-Modelle	56
5	Problemstellung und Public Health Relevanz	59
5.1	Problemstellung	59
5.2	Public Health Relevanz	60

6	Ziele und wissenschaftliche Fragestellungen	63
6.1	Ziele.....	63
6.2	Wissenschaftliche Fragestellungen	64
7	Methodisches Vorgehen	68
7.1	Wissenschaftliche Vorleistungen	68
7.2	Entwicklung des Markov-Modells.....	69
7.2.1	Modell-Struktur.....	69
7.2.2	Modellparameter	74
7.2.3	Modell-Annahmen.....	102
7.2.4	Modell-Kalibrierung.....	105
7.2.5	Interne und externe Modell-Validierung.....	107
7.2.6	Modell-Analysen	107
7.2.7	Evaluationsrahmen	110
7.3	Software	112
7.4	Panel der Experten	112
8	Ergebnisse.....	114
8.1	Ergebnisse der internen und externen Modell-Validierung.....	114
8.1.1	Interne Modell-Validierung.....	114
8.1.2	Externe Modell-Validierung.....	119
8.2	Ergebnisse der Entscheidungsanalyse.....	123
8.2.1	Basisfallanalysen	123
8.2.2	Sensitivitätsanalysen	137
9	Diskussion	163
10	Schlussfolgerungen	188
11	Forschungsbedarf und weiterführende Arbeit.....	190
12	Literatur	193
13	Appendix.....	208
13.1	Literaturrecherche	208
13.1.1	Elektronische Datenbanken.....	208
13.1.2	Internetrecherche.....	210
13.2	Zusätzliche Ergebnisse	211
14	Abkürzungen.....	214
15	Glossar	216

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Klassifizierung der HPV-Typen bewertet durch die International Agency for Cancer Research der Weltgesundheitsorganisation 2009 (Bouvard et al. 2009).....	16
Tabelle 2: Klassifikation und Empfehlung zur Folgeuntersuchung (Tumorzentrum München 2004).....	28
Tabelle 3: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen (Petry et al. 2003; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008)	29
Tabelle 4: Behandlung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Quelle: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008 (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008).	39
Tabelle 5: Stadienadaptierte Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland.....	42
Tabelle 6: Nachsorgeprogramm für klinisch tumorfreie Patienten in Deutschland.....	43
Tabelle 7: Im Modell verglichene Screeningstrategien.....	74
Tabelle 8: Vorgehen nach initialem zytologischem Screeningtestergebnis (Pap-Testbefund allein)	80
Tabelle 9: Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testergebnis (HPV-Testbefund allein).....	81
Tabelle 10: Vorgehen nach initialem zytologischen (Pap-Testbefund) und virologischen (HPV-DNA-Testbefund).....	83
Tabelle 11: Maßnahmen nach Kolposkopie-/Biopsiebefund	84
Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit, ein Zervixkarzinom bei klinischer Untersuchung zu entdecken	85
Tabelle 13: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell	87
Tabelle 14: Altersspezifische jährliche benigne Hysterektomieerate aufgrund anderer Ursachen als ein Zervixkarzinom.	88
Tabelle 15: Jährliche Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Zervixkarzinomstadien (FIGO) in Prozent.	89
Tabelle 16: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate an der Früherkennung zum Zervixkarzinom (Kerek-Bodden et al. 2008)	91
Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität von HPV- und Papanicolaou-Screeningtests für die Stadien CIN 1, CIN 2, CIN 3 und invasives Karzinom.	93
Tabelle 18: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives zytologisches Testergebnis zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes.	94
Tabelle 19: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis für eine Kombination aus Papanicolaou-Test und HPV-Test zu erhalten unter der Voraussetzung eines bestimmten tatsächlichen Gesundheitszustandes (Schneider et al. 2000).....	95
Tabelle 20: Preiskataloge in Abhängigkeit von der Art der Leistungserbringung und Versicherungsverhältnis	97
Tabelle 21: Anteile der Krankenversicherungsverhältnisse Gesamtdeutschland.....	100
Tabelle 22: Aggregierte Kosten für Screening, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Palliativmaßnahmen des Zervixkarzinoms	101
Tabelle 23: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model.....	113
Tabelle 24: Interne Modellvalidierung: Zervixkarzinom-Inzidenz und FIGO-Stadienverteilung (ungescreente Population).....	116
Tabelle 25: Externe Modellvalidierung: Vergleich der Modellprädiktion für eine ungescreente deutsche Population mit externen deutschen und internationalen Datenquellen.....	119

Tabelle 26: Reduktion des Lebenszeitrisikos an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben (in %, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening sowie der Inkrementelle Unterschied im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien.	126
Tabelle 27: Gewinn an Lebenserwartung (undiskontiert, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien.	128
Tabelle 28: Diskontierte absolute Lebenszeitkosten (in Euro): Rangfolge der Screeningstrategien.....	130
Tabelle 29: Basisfallanalyse: diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro gewonnenes Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).	137
Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse verdoppelte Kosten des HPV-Tests, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).....	139
Tabelle 31: Sensitivitätsanalyse Alter bei Screeningbeginn, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).....	146
Tabelle 32: Sensitivitätsanalyse variierte Diskontrate, inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).	152
Tabelle 33: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des HPV-Tests: diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).....	153
Tabelle 34: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des Pap-Tests: diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).....	154
Tabelle 35: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test nach Petry et al. (Petry et al. 2003): diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).....	158
Tabelle 36: (APPENDIX) Recherchestrategie in Embase 1998 – 2009 Woche 7 mit Oberfläche Ovid 20.2.2009 Begrenzung auf die Jahre 2006 bis 2009.....	208
Tabelle 37: (APPENDIX) Recherchestrategie in Medline und Oldmedline mit Oberfläche Ovid am 20.2.2009 Begrenzung auf die Jahre 2006 bis 2009.....	209
Tabelle 38: (APPENDIX) Institutionen und Internetseiten der Internetrecherche.....	210
Tabelle 39: (APPENDIX) Absolutes Lebenszeitrisiko an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben, absolute und relative Reduktion des Risikos im Vergleich zu keinem Screening.....	211
Tabelle 40: (APPENDIX) Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten.....	212
Tabelle 41: (APPENDIX) Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV.....	213

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Blasendiagramm: Natürlicher Krankheitsverlauf des Zervixkarzinoms (Natural History) im Markov-Modell	72
Abbildung 2: Interne Modellvalidierung: Altersspezifische HPV-Prävalenz in einer deutschen Kohorte von Frauen ohne Zervixzell dysplasien. Quelle: Bezüglich der Alterskategorien modifizierte Originaldaten der Studie von Scheider et al. (Schneider et al. 2000).	115
Abbildung 3: Interne Modellvalidierung: altersspezifische Zervixkarzinom-Inzidenz (ungescreente Population)	117
Abbildung 4: Interne Modellvalidierung: altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz (ungescreente Population)	118
Abbildung 5: Interne Modellvalidierung: altersspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien (ungescreente Population.	118
Abbildung 6: Externe Modellvalidierung: Vergleich der vom kalibrierten Modell prädizierten altersspezifischen HPV-Prävalenz mit externen deutschen Daten.	122
Abbildung 7: Effizienzlinien-Diagramme der Basisfallanalysen: diskontierte Lebensjahre, Reduktion des Lebenszeitriskos für entdeckte Zervixkarzinomfälle und diskontierte Kosten.	133
Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse: Teilnehmer rate (in %) versus undiskontierte Lebenserwartung (in LJ) und versus Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebs (in %).	141
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse: Teilnehmer rate (in %) am Screening versus diskontiertes IKEV (in Euro/LJ).	143
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) der Strategien bei Reduktion der HPV-Inzidenz (in %).	144
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse Alter bei Screeningbeginn, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%)	147
Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebs screenings, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)	149
Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebs screenings, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%)	150
Abbildung 14: Effizienzlinien-Diagramme: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test nach Petry et al. (Petry et al. 2003)	156
Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse für die Teilnehmer rate: Szenarioanalyse mit dem Alter bei Screeningbeginn von 25 Jahren, Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test nach Petry et al. (Petry et al. 2003).	160

1 Zusammenfassung

1.1 Hintergrund

Trotz der empfohlenen jährlichen Früherkennungsuntersuchung liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland im europäischen Vergleich im oberen Drittel. Screeningintervall, Screeningteilnahmerate, Effektivität der Testverfahren und der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen tragen zur Gesamteffektivität und –Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung bei. Die Entstehung des Zervixkarzinoms steht in ursächlichem Zusammenhang mit einer persistierenden Infektion mit einem der kanzerogenen Hochrisikotypen des humanen Papillomavirus (HPV). Im Vergleich zum zytologischen Test nach Papanicolaou (Pap) erzielt die HPV-DNA-Diagnostik (DNA = Desoxyribonukleinsäure) eine deutlich höhere Sensitivität für die Entdeckung von hochgradigen Krebsvorstufen, jedoch eine etwas geringere Spezifität. Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren bietet eine Möglichkeit sowohl die Langzeiteffektivität als auch die Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung durch ein risikoadaptiertes Screening mit verlängerten Screeningintervallen zu verbessern. Bisher untersuchte keine empirische Studie die Langzeit-Effektivität (Reduktion von Zervixkrebsfällen und –todesfällen, verbesserte Lebenserwartung) der HPV-DNA-Diagnostik im Primärscreening. Angesichts knapper Ressourcen im Gesundheitssystem sollte neben dem zusätzlichen Nutzen auch die Wirtschaftlichkeit eines neuen Screeningverfahrens bemessen werden.

1.2 Ziel

Ziel dieser Arbeit ist eine systematische Evaluation der medizinischen Langzeit-Effektivität und Kosteneffektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren allein oder in Kombination mit der Zytologie im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. Das Ergebnis dieser Arbeit soll einen Beitrag zur Unterstützung der Meinungsbildung von Entscheidungsträgern leisten, und damit der Optimierung der Effektivität und der Ressourcenallokation in der Zervixkarzinomfrüherkennung dienen.

1.3 Fragestellung

Wie ist die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung hinsichtlich der gewonnenen Lebenserwartung und der Verminderung von Zervixkarzinomfällen in Deutschland zu bewerten? Wie verhält sich die gesundheitsökonomische Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung gemessen in Euro pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr (Euro/LJ) durch die HPV-DNA-Diagnostik im Kontext des deutschen Gesundheitssystems? Wie kann die Screeningstrategie bezüglich Testkombination, Altersgrenzen und Screeningintervallen optimiert werden und welche Empfehlungen sind daraus für den deutschen Kontext abzuleiten?

1.4 Methodik

Es wurde ein entscheidungsanalytisches Modell für den natürlichen Krankheitsverlauf der HPV-Infektion und Zervixkarzinomentwicklung für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems entwickelt und validiert, um verschiedene Screeningstrategien, die sich hinsichtlich der Screeningintervalle und der Algorithmen der Testverfahren unterscheiden, zu evaluieren: Zytologie allein, HPV-Screening allein oder in Kombination mit der Zytologie, HPV-Screening mit zytologischer Triage von HPV-positiven Frauen. Deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische Daten gingen in das Modell ein. Mangels individueller Daten wurde die Teilnahmerate unabhängig von der Geschichte der Screening-Inanspruchnahme modelliert. Daten zur Testgüte wurden internationalen Metaanalysen entnommen. Zielparameter der Analysen waren die Reduktion des Lebenszeitriskos für Zervixkrebs und Tod durch Zervixkrebs, Restlebenserwartung, Lebenszeitkosten und das diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV). Die Perspektive des Kostenträgers und eine jährliche Diskontierung von 3 % wurden angenommen. Sensitivitätsanalysen wurden zur Untersuchung der Robustheit der Analyseergebnisse und zur Identifikation von weiterem Forschungsbedarf durchgeführt.

1.5 Ergebnisse

In der Basisfallanalyse erzielte Screening versus kein Screening eine Reduktion des Zervixkrebsrisikos von 53 % – 97 %. Die diskontierten IKEV lagen zwischen 2.600 Euro/LJ (Zytologie allein im 5- Jahres-Intervall) und 155.500 Euro/LJ (Jährliche Zytologie im Alter 20-29 J und jährliches HPV-Screening ab 30 J). Jährliche Zytologie wie derzeit in Deutschland empfohlen wurde von anderen Screeningstrategien dominiert. In Sensitivitätsanalysen hatten die relative Sensitivitätserhöhung des

HPV-Tests versus Zytologie, die HPV-Testkosten, die Teilnahme rate, die Höhe der HPV-Inzidenz und die jährliche Diskontrate einen Einfluss auf die Analyseergebnisse. Auch das Alter bei Screeningbeginn beeinflusste die Ergebnisse. In der Szenarioanalyse mit Testgütekriteriendaten aus deutschen Studien (niedrigere relative Sensitivität von Pap versus HPV-Test) wurden alle Zytologie-Strategien von HPV-Screeningstrategien dominiert. HPV-Screening im Intervall von 1, 2 oder 3 Jahren war effektiver als die jährliche Zytologie. Bei Verdopplung der HPV-Testkosten war ein Screening mit der Kombination von HPV- und Pap-Test ab einem Alter von 30 Jahren im 2- Jahres-Intervall die kosteneffektivste Strategie. Mit höherer Teilnahme rate war ein längeres Screeningintervall, bei niedriger Teilnahme rate ein kürzeres Intervall kosteneffektiver. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % war ein dreijährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und zweijährliche Zytologie im Alter von 20 bis 29 Jahren kosteneffektiv. Mit steigender Diskontrate erhöhte sich das IKEV der verschiedenen Strategien. Die Erhöhung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre hat keinen relevanten Effektivitätsverlust zur Folge und reduziert den Ressourcenverbrauch. Mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ könnte das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Zytologie im Alter von 25 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Intervall unter Berücksichtigung von Effektivität und Kosteneffektivität die optimale Strategie sein.

1.6 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen internationaler Modellierungsstudien, welche zeigten, dass der alternative oder zusätzliche Einsatz von HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zum Pap-Screening kosteneffektiv ist, sofern längere Screeningintervalle gewählt werden. Die vorliegende Studie besitzt wie alle Modellierungen verschiedene Limitationen, die sich jedoch meistens zugunsten der bestehenden zytologischen Screeningtechnologie auswirkten. Es konnte die Lebensqualität aufgrund der mangelnden Datenlage nicht berücksichtigt werden, so dass als Zielparameter für die Effektivität die gewonnene Restlebenserwartung und nicht die qualitätsadjustierte Restlebenserwartung herangezogen wurde. Insbesondere wenn der Gewinn an Lebenserwartung durch Screeningmaßnahmen relativ gering ist, könnte das Einbeziehen der psychischen Belastung durch bestimmte Screeningergebnisse oder durch Nebenwirkungen der Behandlung von Krebsvorstadien wichtige Auswirkungen auf die IKEV haben. Die Teilnahme rate wurde vereinfacht als durchschnittliche Teilnahme Wahrscheinlichkeit bei jeder Screeninguntersuchung angenommen, die unabhängig von der früheren Screeningteilnahme war. Das HPV-Screeningmodell ist nur beschränkt einsetzbar für die Prädiktion von epidemiologischen und klinischen Ereignisparametern, da es im Erkrankungsverlauf nicht die Heterogenität der Population hinsichtlich unterschiedlicher HPV-Typen berücksichtigt und keine separaten Markov-Zustände für Frauen, die in der Vergangenheit bereits auf Grund von Neoplasien der Zervix behandelt wurden oder abnormale Testergebnisse hatten, berücksichtigt. Die stationären Kosten wurden insgesamt unterschätzt. In Sensitivitätsanalysen hatte die Variation der Behandlungskosten für Zervixkrebs jedoch keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse.

1.7 Schlussfolgerung

Basierend auf den vorliegenden Analyseergebnissen ist das HPV-basierte Zervixkrebscreening effektiver als die Zytologie und als kosteneffektiv zu bewerten, wenn es mit Screeningintervallen von 2 oder mehr Jahren durchgeführt wird. Die Erhöhung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre hat keinen Effektivitätsverlust zur Folge und spart Ressourcen. Für den deutschen Screeningkontext könnte eine optimale Strategie das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Zytologie im Alter von 25 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall sein. Eine Verlängerung des Screeningintervalls auf 3 Jahre ist bei einer hohen Screeningteilnahme rate oder einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test versus Zytologie sinnvoll. Ein organisiertes Screeningprogramm für eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening mit kontinuierlicher systematischer Prozessüberwachung und Ergebnisevaluation wird empfohlen.

2 Abstract

2.1 Background

Persistent infections with high-risk types of human papillomavirus (HPV) are associated with the development of cervical neoplasia. Compared to cytology HPV testing is more sensitive in detecting high-grade cervical cancer precursors, but with lower specificity. HPV based primary screening for cervical cancer is currently discussed in Germany. Decisions should be based on a systematic evaluation of the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV based primary screening.

2.2 Research questions

What is the long-term clinical effectiveness (reduction in lifetime risk of cervical cancer and death due to cervical cancer, life years gained) of HPV testing and what is the cost-effectiveness in Euro per life year gained (LYG) of including HPV testing in primary cervical cancer screening in the German health care context? How can the screening program be improved with respect to test combination, age at start and end of screening and screening interval and which recommendations should be made for the German health care context?

2.3 Methods

A previously published and validated decision-analytic model for the German health care context was extended and adapted to the natural history of HPV infection and cervical cancer in order to evaluate different screening strategies that differ by screening interval, and tests, including cytology alone, HPV testing alone or in combination with cytology, and HPV testing with cytology triage for HPV-positive women. German clinical, epidemiological and economic data were used. In the absence of individual data, screening adherence was modelled independently from screening history. Test accuracy data were retrieved from international meta-analyses. Predicted outcomes included reduction in lifetime-risk for cervical cancer cases and deaths, life expectancy, lifetime costs, and discounted incremental cost-effectiveness ratios (ICER). The perspective of the third party payer and 3 % annual discount rate were adopted. Extensive sensitivity analyses were performed in order to evaluate the robustness of results and identify areas of future research.

2.4 Results

In the base case analysis screening resulted in a 53 % to 97 % risk reduction for cervical cancer with a discounted ICER between 2,600 Euro/LYG (cytology alone every 5 years (yr)) and 155,500 Euro/LYG (Annual cytology age 20 to 29 yr, and annual HPV age 30 yr and older). Annual cytology, the current recommended screening strategy in Germany, was dominated. In sensitivity analyses variation in the relative increase in the sensitivity of HPV testing as compared to cytology, HPV test costs, screening adherence, HPV incidence, and annual discount rate influenced the ICER results. Variation in the screening start age also influenced the ICER. All cytology strategies were dominated by HPV screening strategies, when relative sensitivity increase by HPV testing compared to cytology was higher (scenario analysis with data for test accuracy from German studies). HPV testing every 1, 2 or 3 yr was more effective than annual cytology. With increased screening adherence a longer screening interval and with low screening adherence a shorter interval would be more cost-effective. With a reduction in HPV incidence of more than 70 % triennial HPV screening in women aged 30 years and older (and biennial Pap screening in women aged 20 to 29 yr) is cost-effective. The discounted ICER increases with increasing annual discount rate. Increasing screening start age to 25 years had no relevant loss in effectiveness but resulted in lower costs. An optimal strategy may be biennial HPV testing age 30 yr and older with biennial cytology at age 25 to 29 yr (ICER of 23,400 Euro/LYG).

2.5 Conclusions

Based on these results, HPV-based cervical cancer screening is more effective than cytology and could be cost-effective if performed at intervals of 2 years or greater. Increasing the age at screening start to 25 yr causes no relevant loss in effectiveness but saves resources. In the German context an optimal screening strategy could be biennial HPV testing age 30 yr and older with biennial cytology at age 25-29 yr. An extension to a 3-yearly screening interval requires substantially improved screening adherence or a higher relative increase in the sensitivity of HPV testing as compared to cytology. The implementation of an organised screening program for quality-controlled introduction of HPV-screening and -vaccination with continued systematic outcome evaluation is recommended.

3 Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

3.1 Zervixkarzinom: Beschreibung des Krankheitsbildes, Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie

3.1.1 Definition

Das Zervixkarzinom (Lateinisch Cervix: Hals, Nacken) ist ein bösartiger Tumor des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) und wird klinisch in Portiokarzinome (Ektokarzinom) und Zervixhöhlenkarzinome (Endozervix) eingeteilt (Pschyrembel 1994). Verschlüsselt wird der Tumor nach ICD-10 mit „C53“; nach ICD-9 mit „180“.

3.1.2 Krankheitsbild

Die Zervixkarzinomentstehung beginnt mit Fehlbildungen des Gebärmutterhalsepithels. Diese sogenannten Zervixzell dysplasien (epitheliale Dysplasie, Präkanzerose) können unbehandelt in ein Carcinoma in situ (Oberflächenkarzinom) und schließlich in ein invasives Zervixkarzinom übergehen (Pschyrembel 1994). Etwa 90 % der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome und nur 5 % Adenokarzinome.

Der Erkrankungsverlauf ist in Frühstadien meist symptomfrei, später können vereinzelt Blutungsunregelmäßigkeiten auftreten. Erst in Spätstadien können Schmerzen und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion, die auf einer kontinuierlichen Tumorausbreitung in die angrenzenden Organe im Beckenbereich beruhen, auftreten. Metastasierung in die Lymphknoten (Parametrium, Beckenlymphknoten) können relativ früh auftreten, hämatogene Metastasen (Leber, Lunge, Becken, Wirbelsäule) bilden sich jedoch erst spät aus (Pschyrembel 1994) (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998).

3.1.3 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist weltweit mit 500.000 neuen Fällen pro Jahr und 275.000 Todesfällen im Jahr 2002 eines der häufigsten Karzinome der Frau (Boyle et al. 2000; Schiffman et al. 2007).

In Deutschland liegt die jährliche Zervixkarzinominzidenz bei etwa 6.200 Neuerkrankungen und liegt damit bezogen auf die Neuerkrankungsfälle an 11. Stelle (Robert Koch Institut (RKI) 2008). Die jährliche Inzidenz betrug im Jahr 2004 12,4 pro 100.000 Frauen (altersstandardisiert auf Europastandard) bei einer Mortalität von 2,8/100.000 Frauen (Robert Koch Institut (RKI) 2008). Bei jeder fünften an Krebs erkrankten Frau im Alter von 25 bis 35 Jahren wird ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Dem gegenüber liegt dieser Anteil bei den über 65-jährigen unter 5 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren (Robert Koch Institut (RKI) 2008). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Zervixkarzinom liegt bei 61 % (Robert Koch Institut (RKI) 2008).

Nach Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms war, wie in den meisten anderen westlichen Industrienationen auch in Deutschland ein deutlicher Rückgang der Zahl der Zervixkarzinom-Neuerkrankungen sichtbar (Tumorzentrum München 2004). Die Häufigkeit des Zervixkarzinoms in Deutschland zeigte bis Mitte der achtziger Jahre einen deutlichen Rückgang und ist seitdem annähernd konstant (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998; Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (Verantwortliche Autoren: Batzler W.U. 2002; Robert Koch Institut (RKI) 2008). Im Europäischen Vergleich liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland jedoch trotz der jährlichen Krebsfrüherkennung im oberen Drittel (Gustafsson et al. 1997; Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (Verantwortliche Autoren: Batzler W.U. 2002; Klug und Blettner 2003; Robert Koch-Institut 2004; Robert Koch Institut (RKI) 2008).

3.1.4 Zervixkarzinomentstehung und Risikofaktoren

Zervixkarzinome entstehen aus Präkanzerosen (Krebsvorstufen), den hochgradigen Zervixzell dysplasien (CIN 3 / CIS; [CIN: Cervical intraepithelial neoplasia]; [CIS: Carcinoma in situ]). Die Zellveränderungen finden im Bereich der Transformationszone an der Portio statt. Diese Zone wird auch Umwandlungszone genannt, da hier eine ständige Umwandlung von Zylinderepithel der ektropionierten Zervixschleimhaut in nicht verhornendes Plattenepithel stattfindet. Die Zervixzell dysplasien werden unterteilt in milde Dysplasie (CIN 1), mäßige Dysplasie (CIN 2) und schwere Dysplasie (CIN 3 und CIS). CIN 1 und CIN 2 bilden sich häufig spontan zurück (CIN 1: 57 %;

CIN 2: 47 %), während eine schwere Dysplasie in 30-70 % der Fälle in ein invasives Karzinom übergeht (Östör 1993).

Der Entwicklungsprozess von Zervixzell dysplasien zum invasiven Zervixkarzinom ist langwierig. Je nach Schweregrad der Dysplasie werden in der Literatur Zeiträume von bis zu 13 Jahren berichtet (Östör 1993). Aus früheren Studien mit Frauen, die schwergradige Dysplasien hatten und nicht behandelt wurden, stammen Schätzungen für die Progression von schweren Dysplasien zum invasiven Zervixkarzinom von 20-30 % über 5-10 Jahre (Kinlen und Spriggs 1978; Chang 1990; Schiffman et al. 2007). Das mittlere Alter bei Diagnose einer schwergradigen Dysplasie liegt zwischen 25 und 35 Jahren (Schiffman et al. 2007).

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Präkanzerosen der Zervix und des invasiven Zervixkarzinoms gilt in der Literatur eine persistierende Infektion mit onkogenen Typen des Humanen Papillomavirus (HPV) (Walboomer et al. 1999; Baltzer et al. 2000). Eine HPV-Infektion stellt zwar eine notwendige Bedingung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms dar, ist jedoch für sich allein noch keine ausreichende Ursache für die Karzinomentstehung; zusätzliche andere Faktoren sind hierfür notwendig. Weitere Faktoren wie frühe Kohabitarche, orale Kontrazeptiva, Rauchen, wechselnde Geschlechtspartner u. a. haben einen modifizierenden Effekt auf die Assoziation zwischen HPV-Infektion und Zervixkarzinomentstehung (Ylitalo et al. 1999; Kjellberg et al. 2000). Diese Faktoren können das Risiko für die Entwicklung einer Präkanzerose oder eines invasiven Zervixkarzinoms verdoppeln oder verdreifachen (Smith et al. 2003; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer 2006; Schiffman et al. 2007). Eine Immunsuppression spielt dabei ebenso eine Rolle wie die Ernährung. Sowohl unspezifische (Natural Killer Zellen) als auch antigen-spezifische Immunantworten (humorale und Zell-vermittelte Immunität) sind in die Abwehr gegen das HP-Virus involviert. Eine Schwäche in der zell-vermittelten Immunabwehr kann die Progression von HPV-assoziierten Präkanzerosen verstärken (Petry et al. 1994). Bei Frauen mit intraepithelialen Neoplasien wurde in Studien ein Mangel an Antioxidantien und Folsäure gefunden (Giuliano et al. 1997; Schneider et al. 1999; Giuliano 2000). Bisher fehlen jedoch prospektive Daten und therapeutische Studien, die die Bedeutung von Ernährungsfaktoren in diesem Zusammenhang belegen. Es gibt jedoch Anzeichen für einen

möglichen protektiven Effekt eines hohen Folsäuregehaltes auf die Entwicklung von Präkanzerosen (Garcia-Closas et al. 2005).

3.2 Humane Papillomaviren: Klassifizierung, Biologie, Transmission, Epidemiologie

3.2.1 Klassifizierung

Humane Papillomaviren sind kleine, doppelsträngige DNA-Tumoviren, die zur Familie der Papovaviridae gehören (Pschyrembel 1994). Mehr als 100 verschiedene Typen wurden bisher identifiziert. Papillomaviren infizieren die Epithelzellen ihres Wirtes und können Genitalwarzen, zervikale intraepitheliale Neoplasien und invasiven Zervixkrebs verursachen. Bis zu 25 Hochrisikotypen werden in der Literatur mit der Entstehung von Neoplasien und invasivem Zervixkrebs assoziiert (Jenkins 2001; Munoz et al. 2003; Bouvard et al. 2009).

Die Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifizierte die Höhe des Risikos der Zervixkarzinomentstehung durch verschiedene HPV-Typen (Bouvard et al. 2009). Bei zwölf HPV-Typen geht man von einem gesichert hohen Risiko aus. Es wurden Metaanalysen, die Studien und Fallserien einschloss, in denen die Prävalenzen der verschiedenen HPV-Typen bei Frauen mit und ohne Zervixkarzinom untersuchten, sowie Labordaten zum Wirkmechanismus berücksichtigt. Die Klassifizierung der HPV-Typen ist in Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Einschätzung der seltener auftretenden Virentypen wird durch das gemeinsame Auftreten mit den bereits als karzinogen bekannten erschwert. Ein wichtiges Ziel bei der Klassifizierung ist es, weitere relevante Virentypen für neue HPV-DNA-Tests zu identifizieren. Fehlklassifizierungen können die Sensitivität und Spezifität der Tests relevant beeinflussen (Castle 2009).

Tabelle 1: Epidemiologische Klassifizierung der HPV-Typen bewertet durch die International Agency for Cancer Research der Weltgesundheitsorganisation 2009 (Bouvard et al. 2009)

Gruppe	Kommentar	HPV-Typen
1: Karzinogen für Menschen	Am stärksten kanzerogen, Nachweis der Karzinogenität an verschiedenen Organen	16
	Ausreichende Evidenz für den Nachweis von Karzinogenität an der Zervix	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A : Wahrscheinlich karzinogen	Eingeschränkte Evidenz für Karzinogenität von Zervixkrebs beim Menschen und starke mechanistische Evidenz	68
2B: Möglicherweise karzinogen	Eingeschränkte Evidenz für Karzinogenität von Zervixkrebs beim Menschen	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
2B: Möglicherweise karzinogen	Aufgrund der phylogenetischen Analogie zu anderen HPV-Typen mit ausreichender oder begrenzter Evidenz für Karzinogenität beim Menschen	30, 34, 69, 85, 97
3: Karzinogenität nicht klassifizierbar	Inadäquate epidemiologische Evidenz für Karzinogenität beim Menschen und ohne karzinogenes Potenzial in mechanistischen Studien	6, 11

HPV = Humanes Papillomavirus.

3.2.2 Biologie

Das HPV-Genom ist unterteilt in 7 frühe (E: early) und 2 späte (L: late) Regionen. Die L1 und L2 Regionen kodieren für das virale Kapselprotein, während die E-Gene (E1 bis E7) die virale Replikation, die Persistenz in der Zelle und die Zelltransformation regulieren. Nicht jede Infektion mit Hoch-Risiko-HPV-Typen führt zur Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms muss das HPV-Genom in die DNA der Wirtszelle integriert werden. Durch die virale DNA-Integration wird der onkogene Effekt der E6- und E7-Proteine verstärkt und zelluläre Veränderungen können stattfinden (Park et al. 1995). Der genaue molekulare Mechanismus ist jedoch noch nicht vollständig bekannt. Zahlreiche Faktoren spielen hierbei eine Rolle und können diesen Prozess beeinflussen. Dazu zählen das Alter der Frau, der Ernährungszustand, die Immunfunktion, Rauchen und mögliche genetische Polymorphismen. Zusammenhänge zwischen bestimmten HLA Antigenen (Hildesheim und Wang 2002; Madeleine et al. 2002; Wang et al. 2002) und p53 Polymorphismen (Rosenthal et al. 1998; Storey et al. 1998) mit der Entwicklung von Zervixkarzinomen wurden berichtet. In die Abwehr des HP-Virus sind sowohl die nicht spezifische (Natural Killer Zellen) als auch die Antigen-spezifische (humorale und Zell-vermittelte Immunität) Immunabwehr involviert. Das Serum IgG und das sekretorische IgA blockieren die Virushaftung an den Epithelzellen. Ist jedoch erst einmal eine Infektion erfolgt, können die Antikörper allein den Virus nicht mehr elimi-

nieren. Dazu ist dann die zellvermittelte Immunabwehr notwendig. Die CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten werden aktiviert, vernichten infizierte Zellen und produzieren Zytokine mit antiviraler Funktion (Sanclemente und Gill 2002). Es gibt indirekte Hinweise dafür, dass eine genitale HPV-Infektion lebenslang persistieren kann und bei Immunschwäche eine latente Infektion reaktiviert wird.

3.2.3 Transmission

Die humanpathogenen Papillomaviren gehören zu den häufigsten durch Sexualverkehr übertragenen Viren (Jenkins 2001; Burchell et al. 2006). Der Hauptrisikofaktor ist Geschlechtsverkehr mit häufig wechselnden Sexualpartnern bzw. Geschlechtsverkehr mit einem Partner, der in der Vergangenheit eine höhere Anzahl an Sexualpartnern hatte beziehungsweise in der Gegenwart hat. Eine Übertragung durch Schmierinfektionen, durch gemeinsames Baden und durch kontaminierte Gegenstände ist nicht ausgeschlossen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2003), aber eher selten. Ebenso selten ist eine Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene durch den direkten Kontakt während der Geburt (Burchell et al. 2006).

Die Infektionswahrscheinlichkeit pro Sexualverkehr ist nicht genau bekannt, aber hoch und hängt nicht vom HPV-Typ ab (Burchell et al. 2006). Während des Sexualverkehrs können die HP-Viren über kleinere Verletzungen der Haut- bzw. Schleimhaut übertreten und die Basalzellen im Plattenepithel infizieren (Munoz et al. 2006). Die HP-Viren infizieren dabei den Zellkern, vermehren sich aber zunächst nur bei Zellteilungen und verursachen keine Zellschädigungen. In den meisten Fällen werden die Viren vom Immunsystem innerhalb von 12 bis 24 Monaten eliminiert (Ho et al. 1998; Stanley et al. 2006). In Screeningstudien wurde eine mediane HPV-Infektionsdauer von 6 bis 18 Monaten beobachtet (Plummer et al. 2007). Bei etwa 10-20 % der Fälle persistiert jedoch die HPV-Infektion über längere Zeit und ist mit einem erhöhten Risiko für schwergradige intraepitheliale Neoplasien und invasiven Zervixkrebs verbunden (Ho et al. 1998; Schiffman et al. 2005). In diesem Fall kann es zur Integration der viralen DNA in das Wirtszellgenom kommen, welches zu zellulären Veränderungen und einem unkontrollierten Zellwachstum führen kann. Die Integration des Virus Genoms ist zwar mit einem erhöhten Risiko für ein invasives Zervixkarzinom assoziiert und stellt einen guten Biomarker für die Unterscheidung

von HPV-Infektion und Präkanzerosen dar; sie ist aber für die Entwicklung von Präkanzerosen zum invasiven Karzinom (Invasion) nicht unbedingt notwendig, da es Frauen mit invasiven Zervixkrebs ohne messbare Aktivität von HPV-Onkogenen gibt (Pirami et al. 1997; Arias-Pulido et al. 2006). Eine kontinuierliche transkriptionale Aktivität der HPV-Onkogene scheint jedoch notwendig zu sein, um den Krebs aufrecht zu erhalten (Wentzensen et al. 2004; Schiffman et al. 2007). Die Zeit zwischen einer HPV-Infektion und dem Auftreten von ersten Präkanzerosen kann sehr kurz sein, häufig innerhalb von 5 Jahren, während die Zeit der Progression von Präkanzerosen zum invasiven Zervixkrebs länger dauert (Woodman et al. 2001; Schiffman et al. 2007).

3.2.4 Epidemiologie der HPV-Infektion

Human-Papillomavirus-Infektionen gehören zu den weltweit häufigsten Genitalinfektionen (Burchell et al. 2006).

Bei gesunden Frauen wird die HPV-Prävalenz auf 2 - 44 % geschätzt (Trottier und Franco 2006). In einer Metaanalyse von Daten aus 78 publizierten Studien wurde eine globale HPV-Prävalenz von 10,41 % (95 %-Konfidenzintervall: 10,16 % -10,67 %) bei Frauen mit normalen Zytologiebefund berichtet (Burchell et al. 2006). Für Europa wurde in dieser Studie eine HPV-Prävalenz von 8,08 % (95 %-Konfidenzintervall: 7,77 - 8,41 %) berichtet. Die Anzahl von Frauen mit HPV-Infektion weltweit wird auf 291 Millionen geschätzt (Burchell et al. 2006).

Für Deutschland bleibt die HPV-Prävalenz bislang ungenau. Eine Studie in einer repräsentativen Stichprobe der weiblichen Bevölkerung im Stadtgebiet Berlin (N=5022, Altersdurchschnitt 29,9 Jahre) berichtete eine HPV-Prävalenz von 19,7 % (Koch et al. 1997). Die Prävalenz von HPV-Hochrisikotyp 16 lag in diesem Kollektiv bei 5,2 %. Im Vergleich zu einer Chlamydien-Infektion-Prävalenz von 3,6 % war die HPV-Infektionshäufigkeit relativ hoch (Koch et al. 1997). Eine Screeningstudie (Schneider et al. 2000) aus Thüringen berichtete eine Prävalenz von HPV-Hochrisikotypen von 7,8 % und eine weitere Screeningstudie in Hannover und Tübingen eine Prävalenz von 6,4 % (Petry et al. 2003). In der letzteren Studie waren 28,1 % der Frauen mit mehreren HPV-Typen und 70,2 % mit nur einem HPV-Typ infiziert (für 1,7 % war kein Ergebnis bekannt) (Klug et al. 2007).

Die Häufigkeit von HPV-Infektionen ist altersabhängig verteilt. Der Häufigkeitsgipfel für nachweisbare HPV-Infektionen liegt bei sexuell aktiven jungen Männern und Frauen zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr (Burk et al. 1996; Ho et al. 1998). Mit zunehmendem Alter nimmt die HPV-Prävalenz wieder ab (Burk et al. 1996). In Deutschland wurde in dem Studienkollektiv im Stadtgebiet Berlin eine HPV-Prävalenz von 18,1 %-35,0 % bei Frauen im Alter von 20 bis 24 Jahren festgestellt, während die Prävalenz bei Frauen im Alter von 35-39 Jahren bei 9,8 %-24,4 % lag (Koch et al. 1997). In der Thüringer Screeningstudie (Schneider et al. 2000) wurde eine HPV-Prävalenz (Hochrisikotypen) von 10,8 % bei Frauen unter 35 Jahren und von 4,9 % bei Frauen über 35 Jahren berichtet. Die höchste Prävalenz von 14,2 % wurde in der Altersgruppe 18-25 Jahre festgestellt. In der Screeningstudie von Hannover und Tübingen, die Frauen ab einem Alter von 30 Jahren erfasste, lag die höchste HPV-Prävalenz bei 8,6 % bei Frauen im Alter von 30-39 Jahren und sank auf 5,1 %, in der Altersgruppe 40-49 Jahre und 4,3 % in der Altersgruppe 50-59 Jahre sowie 3,1 % in der Altersgruppe 60 Jahre und älter (Klug et al. 2007).

Die Mehrzahl der HPV-Infektionen ist jedoch transient, das heißt in den meisten Fällen kommt es im Verlauf von 2 Jahren zu einer Spontanremission. In einer prospektiven Studie konnte eine mediane Infektionsdauer von 8 Monaten ermittelt werden (Ho et al. 1998). Es kam bei 70 % bzw. 91 % der Frauen nach 12 bzw. 24 Monaten zu einer Spontanremission (Ho et al. 1998). In weiteren Screeningstudien wurde eine mediane HPV-Infektionsdauer von 6 bis 18 Monaten beobachtet (Plummer et al. 2007). Die Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission ist jedoch bei jüngeren Frauen höher.

Etwa 10-20 % der HPV-Infektionen persistieren (Ho et al. 1998; Schiffman et al. 2005). Die Persistenz der Infektion mit onkogenen HPV-Hochrisikotypen kann im weiteren Verlauf zur Entstehung von hochgradigen Präkanzerosen und schließlich zum invasiven Zervixkarzinom führen (Koutsky et al. 1992; Petry et al. 1994; Ho et al. 1998; Schneider et al. 1999; Winer et al. 2005). Onkogene HPV-Typen erhöhen das Risiko, hochgradige Zervixzellveränderungen (Dysplasie) zu entwickeln 40-180-fach, bei Persistenz sogar 100-500-fach (Cuzick et al. 1999). Von den Frauen, die mit einem HPV-Hochrisikotyp infiziert waren, entwickelten in einer prospektiven Studie 20 % eine Präkanzerose (Ho et al. 1998). In einer weiteren Studie entwickelten je-

doch nur etwa 2 % der Frauen, die mit einem HPV-Hochrisikotyp infiziert waren, tatsächlich ein Zervixkarzinom (zur Hausen und Richart 1995; zur Hausen 1996). Die Wahrscheinlichkeit, eine schwergradige Dysplasie bei einer persistenten HPV-Infektion zu entwickeln ist, abgesehen vom Alter der Frau, wahrscheinlich auch abhängig vom HPV-Typ. Für den onkogenen HPV-Typ 16 wird in der Literatur ein absolutes Risiko für die Entwicklung einer Präkanzerose von 40 % nach 3–5 Jahren persistenter Infektion berichtet (Castle et al. 2005; Khan et al. 2005; Schiffman et al. 2005).

Die Häufigkeit vorliegender HPV-Infektionen bei schwergradigen Dysplasien und beim invasiven Zervixkarzinom liegt zwischen 75 % und 95 % (Walboomer et al. 1999) (Cuzick et al. 1999). Die Verteilung der Häufigkeit verschiedener HPV-Typen unterscheidet sich geografisch, jedoch sind die weltweit am häufigsten in Zervixkarzinomen vorkommenden HPV-Typen die Typen 16 (Prävalenz: 55 %) und 18 (Prävalenz: 16 %), die nächsthäufigsten sechs Virustypen sind 31, 33, 35, 45, 52 und 58, die zusammen etwa weitere 20 % ausmachen (Clifford et al. 2006). In schwergradigen Dysplasien der Zervix waren die häufigsten HPV-Typen ebenso Typ 16 (Prävalenz: 52 %) sowie 18, 31, 33, 51, 52, 56 und 58. Die Häufigkeit von HPV-Typ 18 ist jedoch in schwergradigen Dysplasien nur halb so hoch wie in Zervixkarzinomfällen (Clifford et al. 2006). In einer deutschen Screeningstudie in Hannover und Tübingen wurde in 63,6 % der HPV-positiven CIN 3-Fälle die onkogenen HPV-Typen 16 und 18 nachgewiesen (Klug et al. 2007).

Zur Inzidenz von HPV-Infektionen liegen lediglich Schätzungen aus prospektiven Kohortenstudien in bestimmten Kollektiven vor, wie zum Beispiel amerikanische College-Studentinnen (kumulative Inzidenz von 32 %-43 % in 2-3 Jahren) (Ho et al. 1998; Winer et al. 2003; Winer et al. 2005) oder amerikanische Frauen, die gynäkologische Kliniken und Familienplanungszentren besuchten (11-32 % in einem Jahr; Kumulative Inzidenz von 44-55 % in 3 Jahren) (Franco et al. 1999; Moscicki et al. 2001; Woodman et al. 2001; Giuliano et al. 2002; Sellors et al. 2003). Die HPV-Inzidenz ist altersabhängig mit einer hohen Inzidenz bei jungen Frauen (unter 20 Jahren) und geringerer Inzidenz im höheren Alter (Burchell et al. 2006).

Es wird geschätzt, dass etwa die Hälfte aller sexuell aktiven Männer und Frauen eine HPV-Infektion in ihrem Leben erfahren (Koutsky et al. 1988). Eine Modellierungsstudie schätzte, dass 80 % der Frauen bis zu ihrem 50sten Lebensjahr eine HPV-Infektion erfahren haben (Myers et al. 2000).

Eine Koinfektion mit mehreren HPV-Typen gleichzeitig oder eine sequentielle Infektion ist relativ häufig und eine Infektion mit einem neuen HPV-Typ ist unabhängig von früheren Infektionen mit anderen HPV-Typen (Burchell et al. 2006). Das Gesamtrisiko für die Entwicklung von Präkanzerosen ist bei Frauen mit einer Infektion mit multiplen HPV-Typen höher als bei Frauen mit Einfachinfektionen. Es ist jedoch nicht bekannt, ob das Risiko höher ist als die Summe der Einzelrisiken (Herrero et al. 2005).

Eine geringe Menge an HPV-DNA (Viruslast; engl. viral load) im Epithel geht mit mikroskopisch normalem Epithelgewebe einher und mit einem geringeren Risiko für Krebsvorstufen. In der klinischen Praxis ist die prognostische Bedeutung einer zunehmenden Viruslast außer für den HPV-Typ 16 unklar. So kann zum Beispiel eine hohe Viruslast auch mit geringgradigen Zervixzellläsionen assoziiert sein, die sich von allein wieder zurückbildenden. Im Zervixkarzinomgewebe werden keine großen Mengen intakter Viren gebildet. Aufgrund der großen Variabilität der Viruslast und der Unsicherheit über deren prognostische Bedeutung bleibt ihre Rolle für den Krankheitsverlauf der HPV-Infektion unklar (Moscicki et al. 2006; Schiffman et al. 2007).

3.3 HPV-DNA-Diagnostik

3.3.1 Verfahren der HPV-DNA-Diagnostik

Die klassischen Methoden der viralen Diagnostik wie Elektronenmikroskopie, Zellkultur und einige immunologische Methoden sind zum HPV-Nachweis nicht geeignet. Die etablierte Methode für den Nachweis einer HPV-Infektion ist die Hybridisierung der viralen Nukleinsäuren. Hierfür haben sich bis dato zwei molekularbiologische Verfahren etabliert. Der HPV-DNA Nachweis mittels einer viralen DNA-Vervielfältigung (Amplifikation) durch Polymerasekettenreaktion (PCR) bei Einsatz standardisierter Primer (z.B. GP5+/GP6+, MY09/11, PGMY09/11 und andere) und

der Hybrid Capture 2 (HC2) -Test (Digene Corp., Gaithersburg, Maryland, USA), eine auf DNA/RNA-Hybridisierung mit anschließender Signalverstärkung basierende Methode (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2003). Die klinische Sensitivität und Spezifität beider HPV-Nachweisverfahren sind vergleichbar (Meijer et al. 2009).

Der HC2-Test wurde im April 2003 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für das Zervixkarzinomscreening bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren zugelassen und ist bis dato der einzige zugelassene HPV-DNA-Test in den USA (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2003). Dieser Test besitzt auch eine Zulassung (CE-Zertifikat) für Europa. Mit dem HC2-Test werden 1pg HPV-DNA pro Milliliter nachgewiesen. Es wurde eine hohe Sensitivität für die Detektion von schwergradigen Dysplasien (CIN 3/CIS) und invasiven Zervixkrebs in verschiedenen Studien nachgewiesen (Cuzick et al. 2008). Vorteile des HC2-Tests sind seine relativ einfache Handhabung und gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowie seine standardisierte Verfügbarkeit in einem Test-Kit. Der HC2-Test ist ein semiquantitativer Test und kann 5 verschiedene Niedrig-Risiko- (low-risk) und 13 Hochrisiko-HPV-Typen (high-risk) identifizieren. Eine Unterscheidung der HPV-Typen ist jedoch nicht möglich, sondern es werden lediglich low-risk (HCV-Typ 6, 11, 42, 43, 44) und high-risk (HCV-Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) HPV-Gruppen nachgewiesen (Arbyn et al. 2008).

Bei der Polymerasekettenreaktion erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. Mittels Sequenzanalyse kann eine HPV-Typisierung erfolgen. Es können sehr geringe Mengen an HPV-DNA mit dieser Methode nachgewiesen werden. Befundabweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien sind jedoch teils erheblich (Arbyn et al. 2008). Der PCR-basierte HPV-Nachweis ist für wissenschaftliche Untersuchungen Methode der Wahl, in der Routinepraxis bisher jedoch eher schwierig einsetzbar. Das erste kommerziell erhältliche PCR-Kit ist der Amplicor Human Papillomavirus Test (Roche Molecular Diagnostics), der dieselben 13 Hochrisiko-HPV-Typen wie der HC2-Test nachweist (Arbyn et al. 2008). Zur HPV-Typisierung stehen zurzeit zwei kommerziell erhältliche Kits zur Verfügung der INNO-LiPA HPV Genotyping-Kit (Innogenetics, Gent, Belgien), der 25 verschiedene HPV-Typen nach einer Amplifizierung mit dem Primer SPF-10 detektieren kann und der Linear Array

HPV Genotyping Test (Roche, Diagnostics, Indianapolis, USA), der 37 verschiedene HPV-Typen nach einer Amplifizierung mit dem Primer PGMY09/11 detektieren kann (Arbyn et al. 2008).

3.3.2 Effektivität der HPV-DNA-diagnostischen Verfahren

Zahlreiche klinisch-diagnostische Studien (Clavel et al. 1999; Schiffman et al. 2000; Schneider et al. 2000; Clavel et al. 2001; Petry et al. 2003) und systematische Reviews (Cuzick et al. 1999; Hartmann et al. 2002; MSAC 2003; Noorani et al. 2003) zur medizinischen Effektivität von HPV-Testverfahren zeigten eine im Vergleich zur zytologischen Diagnostik verbesserte Sensitivität (68 % - 98 % versus 20 % - 78 %) der HPV-DNA-diagnostischen Verfahren, jedoch eine relativ niedrigere Spezifität (61 % - 96 % versus 91 % - 99 %). Viele Studien zeigten jedoch methodologische Limitationen sowie ein Studiendesign, welches nicht geeignet ist, den Einfluss verschiedener Screeningverfahren auf die Zervixkrebsinzidenz zu untersuchen (Franco 1997; Franco 2000).

Ein deutscher HTA-Bericht von Mittendorf et al. (Mittendorf et al. 2007) zur HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung schloss 26 Diagnosestudien ein, die HPV-Testverfahren (HC2 oder PCR) direkt mit zytologischen Testverfahren verglichen und als Zielparame-ter CIN 2+-Fälle untersuchten sowie als Referenzstandard Kolposkopie oder Biopsie verwendeten. In 25 der 26 Studien war die Sensitivität des HPV-Tests (45,7 % bis 100 %) größer als die des zytologischen Tests (61,3 % bis 94 %). Hingegen wiesen in 21 von 26 Studien die zytologischen Testverfahren eine höhere Spezifität (51 % bis 99,2 %) als die HPV-Tests (15,9 % bis 97,4 %) auf (Mittendorf et al. 2007).

In einer Metaanalyse von Cuzick et al. 2008 (Cuzick et al. 2008) wurden 21 Studien eingeschlossen, die den HPV-Test mit zytologischen Verfahren mit dem Zielparame-ter CIN 2+-Fälle verglichen. Abgesehen von zwei Studien aus Indien war die Sensitivität des HPV-Tests (HC2) stets höher. Insgesamt war die Sensitivität um 33 % (95 % -Konfidenzintervall 20 % - 47 %) im Vergleich zur Zytologie höher. Der gepoolte Schätzer der Spezifität war hingegen 6 % (Quotient 0,94; 95 % - KI: 0,92 bis 0,98) niedriger.

Die gepoolte Sensitivität für den HPV-Test HC2 lag insgesamt bei 89,7 % (95 % - KI: 86,4 bis 93,0 %) und variierte zwischen 50 % und 100 %. Die gepoolte Sensitivität für den PCR-basierten HPV-Test lag mit 84,2 % (95 % - KI: 77,0 bis 91,5 %) etwas niedriger. Die Spezifität war hingegen für den PCR-Test mit 95,1 % (95 % - KI: 93,4 bis 96,8 %) gegenüber dem HC2-Test mit 88,2 % (95 %-KI: 86,2 bis 90,1 %) höher. Da die PCR-Tests jedoch verschiedene Primer und Nachweismethoden verwendeten, war die Heterogenität der Ergebnisse hier größer. Hauptquelle der Heterogenität für beide HPV-Testverfahren war jedoch der Kontinent, in dem die Studien stattfanden. Die höchste Testgüte des HC2-Tests wurde in 8 Studien aus Europa und Nordamerika erzielt mit einer gepoolten Sensitivität von 98,1 (95 %- KI: 96,8 bis 99,4 %) und einer gepoolten Spezifität von 91,7 % (95 %-KI: 90,3 bis 93,1 %).

Gemäß der European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening gilt: „Das Ziel eines Screenings ist die Prävention von Zervixkarzinomen, nicht nur die Entdeckung von präinvasiven Läsionen. Ein neuer Screeningtest, der die (frühere) Entdeckung von mehr CIN ermöglicht, resultiert nicht notwendigerweise in einer deutlichen Reduktion der Krebsinzidenz, weil er eventuell nur zusätzliche nicht-progredierende Läsionen entdecken könnte“ (Arbyn et al. 2008).

Die Reduktion der Mortalität durch Zervixkrebs, gemessen in gewonnenen Lebensjahren, sowie die Reduktion der Morbidität durch Zervixkrebs, gemessen als Krebsinzidenz sind laut dieser Leitlinien die beiden wichtigsten Zielparameter mit der besten Evidenzbasierung für die medizinische Effektivität eines Zervixkrebsscreenings (S.74) (Arbyn et al. 2008).

Studien, die die medizinischen Langzeitkonsequenzen (Mortalitätsreduktion, Vermeidung von Krebsfällen etc.) des HPV-DNA-Screenings in der Zervixkarzinomfrüherkennung untersuchen wurden bisher nicht publiziert.

Zur Zeit werden jedoch populationsbasierte randomisierte Studien zur medizinischen Effektivität des HPV-Screenings im Vergleich zum zytologischen Screening mit einem längeren Beobachtungszeitraum (5 bis 8 Jahre) und dem Zielparameter entdeckte schwergradige Dysplasien oder Zervixkarzinom (CIN 3+-Fälle) in verschiedenen Ländern Europas durchgeführt (Davies 2006).

3.3.3 Anwendung der HPV-DNA-Diagnostik in Deutschland

Gegenwärtig erstatten die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland den HPV-Nachweis nur bei Vorliegen eines unklaren Befundes (Pap Gruppe IIW und III) zur Triage oder bei Vorliegen einer leichten oder mäßigen Dysplasie zur Vorhersage von Regression, Persistenz oder Progression (Pap Gruppe IIID), sowie bei Patientinnen nach Behandlung von Dysplasien und Zervixkarzinomen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2003). Für zytologisch hochgradige Dysplasie-Befunde ist die Durchführung eines HPV Testes zur weiteren Abklärung nicht indiziert. Ein routinemäßiger Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung in Kombination mit der Zytologie wird derzeit von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattet (Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004). Im Rahmen der jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung müssen die Kosten für einen HPV-DNA-Test (ca. 55-80 Euro) von den Frauen selbst getragen und als individuelle Gesundheitsleistung (IgeL) abgerechnet werden. Die Kostenerstattung wird bei privaten Krankenversicherungen unterschiedlich gehandhabt.

Die aktuellen interdisziplinären S2k-Leitlinien verschiedener ärztlicher Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008) geben jedoch Empfehlungen zum Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. In den Leitlinien wird empfohlen, den Pap-Test grundsätzlich als Primärscreeningtest beizubehalten, jedoch ab dem 30. Lebensjahr abgesehen von den Kategorien ab Pap IVa, bei denen ohne weitere Testung die Differentialkolposkopie mit Biopsie erfolgen sollte, stets einen zusätzlichen HPV-DNA-Test durchzuführen. Diese Empfehlung weicht von den Richtlinien des G-BA ab, die einen Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik ausschließlich zur Abklärung auffälliger und unklarer Pap-Befunde sowie nach Therapie von Zervixkarzinomen und ihren Vorstufen zulässt.

3.4 Zervixkarzinomfrüherkennung und Prävention

3.4.1 Zervixkrebscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland

Bevölkerungsbezogene Krebsfrüherkennungsprogramme spielen eine wichtige Rolle in der Reduktion der Morbidität und Mortalität durch bösartige Neubildungen. Ziel der Krebsfrüherkennungsprogramme ist die Identifikation von Erkrankungen möglichst im Frühstadium, so dass eine effektive Behandlung eingeleitet werden kann.

In Anlehnung an die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden Effektivitätskriterien für Früherkennungsprogramme in Deutschland im §25, Absatz 3 des SGB V festgelegt. Darin heißt es:

1. Die betreffende Krankheit muss wirksam behandelt werden können.
2. Vor- und Frühstadien dieser Erkrankung sollen durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sein.
3. Vorhandensein medizinisch-technischer Voraussetzungen, die Krankheitszeichen frühzeitig zu erkennen.
4. Ausreichende Anzahl von Ärzten und entsprechender Einrichtungen müssen zu Verfügung stehen, um die aufgefundenen Verdachtsfälle zu diagnostizieren und zu behandeln.

Aufgrund der Ausbildung von präkanzerogenen Vorstufen, die mittels einer Zellabstrichuntersuchung frühzeitig erkannt werden können und mit einer langen Progressionszeit bis zur Entstehung eines Zervixkarzinoms einhergehen, erfüllt das Zervixkarzinom alle grundlegenden Voraussetzungen für ein wirksames Screening (Früherkennungsuntersuchung).

Seit 1971 sind in Deutschland Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einbezogen und als Krebsfrüherkennungsprogramm bundesweit eingeführt (§ 25, Abs. 2, SGB V, 2000 b). Das Krebsfrüherkennungsprogramm wurde 1991 auch auf die neuen Bundesländer ausgedehnt (Anonymous 2000). Dieses berechtigt Frauen ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich, eine Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom vorneh-

men zu lassen. Eine obere Altersgrenze für diese Untersuchung gibt es nicht. Darüber hinaus sind seit November 2008 alle gesetzlich versicherten Frauen, die nach dem 01.04.1987 geboren wurden, dazu verpflichtet, sich vom behandelnden Hausarzt oder Gynäkologen über die Früherkennungsuntersuchung zum Zervixkarzinom beraten zu lassen, andernfalls müssten sie im Fall ihrer Krebserkrankung 2 % statt 1 % ihres Einkommens als Zuzahlung zu Arzneimitteln leisten. Die Durchführung der Untersuchung selbst ist jedoch keine Pflicht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008).

Im Jahr 2007 hätten in Deutschland ca. 34 Mio. Frauen die Einschlusskriterien für eine Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom erfüllt. Es wurden insgesamt 21,8 Mio. Zervixabstriche durchgeführt, davon ca. 15,8 Mio. innerhalb von Früherkennungsuntersuchungen (Anttila et al. 2009).

Die Zervixkarzinomfrüherkennung erfolgt durch eine gynäkologische Untersuchung sowie die Entnahme eines Zervixzell-Abstrichs von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal möglichst unter kolposkopischer Kontrolle sowie die Verarbeitung und die zytologische Beurteilung des Abstrichs (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008). Die Diagnose erfolgt anhand der Zytologie (Papanicolaou-Verfahren) nach der Münchner Nomenklatur II von 1989 (Tabelle 2). Anhand der Münchner Klassifikation wird der Schweregrad der zytologischen Veränderung festgelegt und ein weiteres medizinisches Vorgehen empfohlen, sobald der Befund auffällig ist. Zur Diagnosesicherung auffälliger zytologischer Befunde ist der Einsatz von Zytologie und Kolposkopie in Verbindung mit einer Gewebeknipsbiopsie empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2004; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008). Für die weitere klinische Behandlung wird in Deutschland von der CIN-Klassifikation ausgegangen. Das Kurzzeitrisiko für CIN 3 wird als verlässlicher Surrogatparameter für das langfristige Risiko für ein Zervixkarzinom betrachtet (Schiffman et al. 2007). Bei Verdacht auf ein mikroinvasives oder invasives Karzinom ist eine histologische Abklärung durch eine Knipsbiopsie, eine Kürettage des Zervikalkanals, Schlingenexzision (LEEP, LLETZ) oder eine Konisation erforderlich.

Tabelle 2: Klassifikation und Empfehlung zur Folgeuntersuchung (Tumorzentrum München 2004)

Pap	Zytologischer Befund	Empfehlung
I	Normales Zellbild	Kontrolle in 1 Jahr
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen	Eventuell zytologische Kontrolle
III	Unklarer Befund (Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht möglich)	Je nach klinischem und kolposkopischen Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder sofortige histologische Abklärung
III D	Dysplasie leichten bis mittleren Grades	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in 3 Monaten, nach Persistenz über 12 Monate von rein zytologischer Kontrolle abzuraten
IV A	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung (Knipsbiopsie/endozervikale Kürettage)
IV B	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen	Siehe IV A
V	Invasives Zervixkarzinom oder anderer maligner Tumor	Siehe IV A

Pap = Test nach Papanicolaou.

Aus: "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zervixkarzinom", Tumorzentrum München (2004) (Tumorzentrum München 2004)

Die im deutschsprachigen Raum verwendete zytopathologische Münchener Nomenklatur wird in internationalen Studien hingegen nicht verwendet. Hier ist die Bethesda-Klassifikation von 2001 relevant. Tabelle 2 gibt eine vergleichende Übersicht über die Nomenklaturen.

Tabelle 3: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen (Petry et al. 2003; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008)

Münchener Nomenklatur	WHO-Nomenklatur	Bethesda-System
I		
II		
III		ASC-US: atypische Plattenepithelzellen unklarer Bedeutung ASC-H: atypische Plattenepithelzellen, HSIL nicht auszuschließen
IIID	CIN 1 geringgradige IN (leichte Dysplasie)	LSIL
	CIN 2 mäßiggradige IN (mäßige Dysplasie)	HSIL
IVa	CIN 3 hochgradige IN (schwere Dysplasie bzw. Carcinoma in situ)	
IVb	Carcinoma in situ / Mikroinvasives Karzinom	Carcinoma in situ / Mikroinvasives Karzinom
V	Mikroinvasives Karzinom / Invasives Karzinom	Mikroinvasives Karzinom / Invasives Karzinom

ASC-H = Atypical squamous cells – cannot rule out a high-grade lesion. ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion. IN = Intraepitheliale Neoplasie. LSIL = Low-grade intraepithelial lesion. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

3.4.2 Qualitätssicherung des Zervixkrebsscreening

In den Leitlinien der Europäischen Union (EU) zur Qualitätssicherung des Zervixkrebsscreenings wird ein populationsbasiertes organisiertes Screeningprogramm mit Einladungssystem und Monitoring zur Qualitätssicherung auf allen Stufen des Programms sowie Screeningintervallen von drei bis fünf Jahren empfohlen (Arbyn et al. 2008). In Deutschland gibt es kein populationsbasiertes, organisiertes Screening mit Einladungssystem. Es existieren jedoch Qualitätssicherungsmaßnahmen für das zytologische Screening und die Abklärungsdiagnostik. In der vertragsärztlichen Versorgung erfolgte eine Qualitätssicherung der Zytologielabore von 1992 bis Oktober 2007 über die „Vereinbarung zu Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB zur Durchführung von zytologischen Untersuchungen zur Diagnostik der Karzinome des weiblichen Genitale“. Hier war allein der Fachkundenachweis in der zytologischen Diagnostik geregelt. Seit Oktober 2007 existiert eine Neufassung (Anonymous 2007), die wesentlich weitergehende Qualitätssicherungsmaßnahmen beinhaltet. So werden neben der fachärztlichen Qualifikation, die Qualifikation der Präparatebefunde und die Laborausstattung geregelt und Vorgaben zur Durchführung der zytologischen Präparatebefundung gemacht. Eine regelmäßige Stichprobenprüfung der Präparatequalität und der ärztlichen Dokumentation durch die

Kassenärztliche Vereinigung wird durchgeführt. Außerdem werden eine jährliche statistische Erfassung der Untersuchungsergebnisse und die Einrichtung eines Recall-Systems für kontrollbedürftige zytologische und histologische Befunde und eine Nachmusterung von mindestens 5 % der negativ befundeten Präparate vorgeschrieben. Wiederholte Beanstandungen können zum Verlust der Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung der zytologischen Untersuchung von Abstrichmaterial führen. Die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung erhebt für den stationären Bereich Qualitätsberichte für Konisationen. Als Qualitätskriterien gelten hier, dass möglichst wenige Patientinnen mit fehlenden Malignitätskriterien (ein Hinweis auf Übertherapie) oder fehlender postoperativer Histologie vorhanden sein sollten. Im ambulanten Bereich fehlt die Erhebung solcher Qualitätsindikatoren (Anttila und Ronco 2009).

3.4.3 Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung

In den „European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening“ werden die Reduktion der Mortalität durch Zervixkrebs, gemessen in gewonnenen Lebensjahren, und die Reduktion der Morbidität durch Zervixkrebs, gemessen als Krebsinzidenz als die beiden wichtigsten Zielparameter mit der besten Evidenzbasierung für die medizinische Effektivität eines Zervixkrebsscreenings (S.74) angegeben (Arbyn et al. 2008).

Die Effektivität des Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramms mit dem Papanicolaou-Test wurde bisher in keiner randomisierten Studie belegt. Epidemiologische Daten aus skandinavischen Ländern zeigten jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Anteil der untersuchten Bevölkerung und dem Rückgang der Häufigkeit des Zervixkarzinoms sowie auch einen zeitlich versetzten Rückgang in der Mortalität (Boyle et al. 2000). Allerdings kam es schon vor Einführung der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland zu einem Rückgang in der Mortalität des Zervixkarzinoms bedingt durch eine verbesserte klinische Diagnostik und Therapie (Schneider et al. 1999).

Die Gesamteffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung wird von dem Screeningintervall, der Teilnehmerate am Screening und der Effektivität der Screeningtestverfahren sowie der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen bestimmt.

In Deutschland entspricht das Krebsfrüherkennungsprogramm einem so genannten opportunistischen Screening, das heißt Frauen werden nicht aktiv zum Screening eingeladen, sondern eine Früherkennungsuntersuchung erfolgt im Rahmen eines Routinebesuchs beim Gynäkologen mit informierter Zustimmung (Klug und Blettner 2003). Die durchschnittlichen Teilnehmeraten am jährlichen Screening werden auf 36 % - 51 % für Deutschland geschätzt (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998; Schenck und von Karsa 2000; Klug und Blettner 2003).

Im europäischen Vergleich ist das in Deutschland praktizierte jährliche Screening einmalig. In den anderen europäischen Ländern werden Screeningintervalle zwischen 2 und 5 Jahren empfohlen. Ein kürzlich publizierter Health-Technology-Assessment-Bericht zur Evaluation des Screeningintervalls in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland berichtete kaum Unterschiede in der Gesamteffektivität gemessen an entdeckten Krebsfällen und Krebstodesfällen bei einem Screening alle 2 oder 3 Jahre im Vergleich zum jährlichen Screening (Frank et al. 2005).

Eine Metaanalyse (McCrorry und Matchar 1999) mit insgesamt 84 internationalen Studien berichtete jedoch für das zytologische Verfahren nach Papanicolaou, welches aktuell das Standardverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in den meisten Ländern darstellt, eine relativ geringe medizinische Effektivität gemessen an den Testgütekriterien. Es wurde eine Test-Sensitivität von nur 51 % (95 % KI: 37 % – 66 %) bei einer Test-Spezifität von 98 % (95 % KI: 98 % – 99 %) für dieses Verfahren berichtet, das heißt ein Großteil erkrankter Frauen werden mit diesem Verfahren nicht erkannt. Studien in Screeningpopulationen in Deutschland berichteten sogar eine Sensitivität von nur 20 % - 34 % (Schneider et al. 2000; Petry et al. 2003).

Die Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennungsuntersuchung in den genannten Bereichen ist derzeit Fokus kritischer Diskussion in der Fachwelt (Sawaya et al.

2000; Sawaya et al. 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004; Sawaya 2004).

3.4.4 Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennung

Auch bei der Krebsfrüherkennung sollte das Erlangen eines größtmöglichen Nutzens bei einer Balance zwischen Nutzen und Kosten angestrebt werden.

Das derzeitig praktizierte Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramm zeigt Mängel in verschiedenen Bereichen, die zum einen zu einer Verminderung der Gesamteffektivität und zum anderen zu erhöhten Ressourcenverbräuchen und Kosten führen. Die Effektivität des derzeitigen Screeningstandardverfahren dem zytologischen Pap-Test ist mit einer Sensitivität von 51 % und weniger sehr niedrig (McCrorry und Matchar 1999; Schneider et al. 2000; Petry et al. 2003). Die Teilnehmerate am jährlichen Screening liegt unter 50 %, wobei der Hauptanteil regelmäßig gescreenter Frauen junge Frauen im Alter von 20 bis 45 Jahren sind (Schenck und von Karsa 2000; Klug und Blettner 2003). Gleichzeitig ist das in Deutschland praktizierte jährliche Screening im europäischen Vergleich einmalig. In den anderen europäischen Ländern werden Screeningintervalle zwischen 2 und 5 Jahren empfohlen.

Die Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennungsuntersuchung durch zum Beispiel verbesserte Screeningverfahren und eine Erhöhung der Teilnehmerate am Screening bei gleichzeitiger möglicher Einsparung von Ressourcen durch eine Erhöhung des Screeningintervalls bzw. ein risikoadaptiertes Screening wird derzeit von Experten und Entscheidungsträgern eingehend diskutiert (Sawaya et al. 2000; Sawaya et al. 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004; Sawaya 2004) und ist sowohl in medizinischer als auch in gesundheitsökonomischer Sicht von hoher gesundheitswissenschaftlicher und gesundheitspolitischer Relevanz.

In der gemeinsamen Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften GfV, DGGG, GMDS und DAE (Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004) wird folgende Zielsetzung zur Optimierung des Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramms konstatiert: Eine Senkung der Mortalität und Inzidenz um bis zu 50 % wird angestrebt. Hierfür sollen Strukturen zur Organisation, Dokumentation und Evaluation des Programms geschaffen werden, sowie das Qualitätsmanagement der Zytologie verbes-

sert und die Teilnahmerate am Screening erhöht werden. Fehldiagnosen, Überdiagnosen und Übertherapien sollen reduziert werden.

Ferner wurde auf der Nationalen Krebskonferenz vom 23.6.2009 von Gesundheitsministerin Schmidt angekündigt, dass nach der Einführung des organisierten Mammografie-Screenings auch das bestehende Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs organisatorisch weiterentwickelt werden solle (Bundesministerium für Gesundheit 2009). Die Einführung eines organisierten Zervixkrebscreenings in Deutschland wird in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien angestrebt (Bundesministerium für Gesundheit 2009).

Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Screeningverfahren bietet hier eine Möglichkeit sowohl Effektivität als auch Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung zu verbessern.

Der HPV-Test zeigte im Vergleich zur Zytologie eine verbesserte Sensitivität sowie einen höheren negativen Vorhersagewert, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, durch ein risikoadaptiertes Vorgehen in Screening und Therapie des Zervixkarzinoms, Ressourcen effizienter zu verteilen. Ein positiver HPV-DNA-Test beweist jedoch keinesfalls das Vorliegen einer zervikalen Dysplasie. In der Mehrzahl der Fälle ist die HPV-Infektion transient und bildet sich spontan zurück. Die klinisch-diagnostischen Studien zeigten, dass die höhere Sensitivität mit einer niedrigeren Spezifität und einen niedrigeren positiven Vorhersagewerts des HPV-DNA-Tests im Vergleich zur Zytologie einhergeht. Ein Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren ist deshalb umstritten und führt aktuell zu kontroversen Meinungen in der Fachwelt, ob und wie die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren zur Optimierung des Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramms eingesetzt werden kann (Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004).

Eine verminderte Sensitivität des Screeningtests resultiert immer in einer Zunahme von nicht erkannten Krankheitsbildern, eine Reduktion in der Spezifität führt jedoch dazu, dass gesunde Frauen einen positiven Testbefund erhalten, obwohl das gesuchte Krankheitsbild nicht vorliegt. Mediziner neigen dazu, eine hohe Sensitivität wichtiger einzustufen als eine hohe Spezifität. Gerade vor dem Hintergrund einer

altersabhängig hohen HPV-Durchseuchung der Population hat eine niedrigere Test-Spezifität jedoch massive Konsequenzen sowohl für die Frau als auch für die Gesellschaft. Es ist eine Übertherapie zu befürchten und mit einer erhöhten psychischen Belastung der Frauen zu rechnen, ohne dabei einen medizinischen Gewinn zu erzielen (Sherman 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004).

Im Gegensatz dazu ist jedoch der negative Vorhersagewert des HPV-DNA-Tests dem der Zytologie überlegen. So könnte ein zeitlich versetzter zweimaliger negativer HPV-Befund eine Einordnung der Frauen in eine Niedrig-Risiko-Gruppe ermöglichen, die eine weniger stringente Überwachung in den folgenden Jahren benötigt, so dass das Screeningintervall verlängert werden könnte (Petry et al. 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004). Das Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramm könnte so durch eine Einteilung der Frauen in Risikogruppen und entsprechendes risikoadaptiertes Screening optimiert werden. Dass heißt, durch an die jeweiligen Risikogruppen angepasste Screeningintervalle und klinische Nachfolgeprozesse könnte die Zahl der Wiederholungsuntersuchungen und deren Kosten deutlich gesenkt werden.

In den aktuellen Europäischen Leitlinien (Arbyn et al. 2008) kommen die Autoren zum Schluss, dass ein primäres HPV-Screening nicht empfohlen werden kann, ohne die Altersgruppe, das Screeningintervall und die wesentlichen Elemente für eine Qualitätssicherung bei der Programmimplementation zu benennen. Im Rahmen eines opportunistischen Screenings wird ein HPV-Screening außerdem nicht empfohlen, weil unter solchen Bedingungen das Einhalten der empfohlenen Screeningintervalle und die erforderliche Qualitätskontrolle nicht gewährleistet werden könne. Es werden stattdessen Pilotstudien mit validiertem HPV-DNA-Test empfohlen, wenn sie im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms mit sorgfältigem Monitoring und systematischer Evaluation der gewünschten Zielgrößen, Nebenwirkungen und Kosten stattfinden. Eine Ausweitung auf das gesamte Land sollte erst dann erfolgen, wenn sich das Pilotprojekt erfolgreich in Bezug auf die Effektivität und Kosteneffektivität erwiesen habe und wenn zentrale organisatorische Probleme adäquat gelöst worden seien.

Aktuell besteht also die Frage, ob ein Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen von Krebsfrüherkennungsprogrammen in Deutschland medizinisch und gesundheitsökonomisch sinnvoll ist. Ob der HPV-Test in die primäre Vorsorge eingeführt werden wird oder nicht, wird eine gesundheitspolitische Entscheidung sein.

3.4.5 Zervixkarzinom-Prävention durch HPV-Impfstoffe

Aktuell wurden Impfstoffe gegen die onkogenen high-risk HPV-Typen 16 und 18 sowie gegen die low-risk HPV-Typen 6 und 11, die Genitalwarzen verursachen können, entwickelt und in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien erprobt.

Das Ziel einer HPV-Impfung ist, HPV-assoziierte Erkrankungen zu verhindern, indem HPV-Infektionen generell verhindert bzw. die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Persistenz reduziert wird. Die Impfstoffe enthalten DNA-freie virusähnliche Partikel (Virus like particle; VLP), die kein onkogenes Potential besitzen. Der Impfstoff induziert die Bildung von neutralisierenden Antikörpern, die durch Sekretion direkt in das Vaginalsekret und durch Transsudation in die Schichten des Epithels des Gebärmutterhalses, dem Wirkort, gelangen.

Der quadrivalente Impfstoff Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) ist seit September 2006 zugelassen (European Medicines Agency (EMA) 2008) und in Deutschland verfügbar (Robert Koch-Institut 2007). Der Impfstoff soll Immunität gegen die HPV-Typen 6 und 11, den Erregern von Genitalwarzen (*Condylomata accuminata*), sowie gegen die HPV-Typen 16 und 18, die mit der Entstehung von invasiven Zervixkarzinomen assoziiert sind, gewährleisten. Der bivalente Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18, Cervarix® (GlaxoSmithKline) ist seit September 2007 in der Europäischen Union zugelassen (European Medicines Agency (EMA) 2008) und in Deutschland verfügbar. In beiden Fällen werden jeweils 3 Dosen innerhalb von 6 Monaten intramuskulär verabreicht.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes Gardasil® wurde in doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Phase-II und Phase-III –Studien mit über 20.000 Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren untersucht. Die Wirksamkeit für HPV-16/18-assoziierte Dysplasien (CIN I bis CINIII) und Karzinoma in situ lag bei Frauen, die vor der Impfung HPV-negativ waren und 3 Dosen Impfstoff erhielten, bei 95,2 % (95 % KI:

87,2 %-98,7 %) und ohne Berücksichtigung des HPV-Status vor Impfung bei 46,4 % (95 % KI: 35,2 %-55,7 %) bei Frauen, die mindestens eine Dosis Impfstoff erhielten (Villa et al. 2005; Mao et al. 2006).

Ergebnisse einer Phase-II-Studie berichteten eine nahezu 100 %-ige Wirksamkeit vor persistierenden HPV16/18-Infektionen durch den Impfstoff Cervarix®. Innerhalb des Untersuchungszeitraums von 18-27 Monaten konnte bei keiner Frau eine persistierende HPV16/18-Infektion oder eine Dysplasie festgestellt werden (Harper et al. 2004).

Über die Dauer der Immunität nach einer HPV-Impfung liegen derzeit nur Daten über einen Zeitraum von 5 Jahren vor. Es wurde eine Wirksamkeit gegen eine HPV-Infektion von 95,8 % (95 % KI: 83,8 %-99,5 %) berichtet (Villa et al. 2006). Unklar bleibt bisher, ob die Höhe des Serumantikörpertiters als Korrelat für einen Immunschutz nach der Impfung gewertet werden kann und in wie weit mit einer nachlassenden Immunität zu Rechnen ist. Aktuell durchgeführte Studien in Nordeuropa zur Dauer der Immunität nach Impfung können in der Zukunft weitere Ergebnisse hierzu liefern.

Eine Einführung von populationsbasierten HPV-Impfungen hätte langfristig medizinische und gesundheitsökonomische Auswirkungen.

In epidemiologischen Modellrechnungen in den USA wurde eine Reduktion der HPV-Inzidenz um 30 %-44 % für jeden der im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen ermittelt (Hughes et al. 2002). Eine weitere Modellierung (Van de Velde et al. 2007) zur Effektivität der HPV-Impfung berichtete bei Annahme von 95 % Impfeffektivität und lebenslanger Immunität eine Reduktion des Lebenszeitrisikos von 21 % (80 % KI: 17-29) für HPV-Infektionen, 24 % (80 % KI: 17-31) für CIN I, 49 % (80 % KI: 36-60) für CIN II-III und 61 % (80 % KI: 47-73) für Gebärmutterhalskrebs. In den Modellierungen war die Wirksamkeit insbesondere von der Effektivität des Impfstoffes und der Dauer der Immunität abhängig. Da es bisher keine Daten aus Langzeitstudien hierfür gibt unterliegen diese Parameter hoher Unsicherheit.

Die Ergebnisse von publizierten Kosteneffektivitätsanalysen (Kulasingam und Myers 2003; Sanders und Taira 2003; Goldie et al. 2004; Taira et al. 2004; Goldhaber-Fiebert et al. 2008) zur Evaluation von HPV-Impfungen in verschiedenen Ländern unterliegen einer hohen Heterogenität aufgrund der unterschiedlichen Annahmen und Werte für ihre Modellparameter. Die meisten Kosteneffektivitätsanalysen berichten jedoch, dass HPV-Impfung in Verbindung mit Zervixkrebscreening bei lebenslanger Immunität medizinisch effektiv und kosteneffektiv sein könnte (Damm et al. 2009). Ein effektives HPV16/18-Vakzin könnte 1300 zervixkrebsbedingte Todesfälle pro Jahr in den USA verhindern, wenn alle 12-jährigen in den USA lebenden Mädchen geimpft würden, so die Prognose einer Modellierungsstudie (Sanders und Taira 2003; Taira et al. 2004). Es würden 61,8 % der Zervixkrebsfälle verhindert werden, mit einem Kosteneffektivitätsverhältnis von 14.583 USD/QALY (Taira et al. 2004).

Obwohl eine effektive HPV-Impfung einen großen Fortschritt in der HPV-Primärprävention leisten würde, ist nicht damit zu rechnen, dass die Impfung 100 % effektiv sein wird und alle HPV-Risikotypen umfassen wird. Ferner ist derzeit unklar wie lange die Immunität bestehen wird und wie hoch die Erfolgsrate einer Wiederholungsimpfung sein wird. Darüber hinaus gibt es derzeit keine Angaben darüber, wie sich das HP-Virus durch den Selektionsdruck einer Impfung gegen bestimmte HPV-Typen in seinem Genom verändern wird. Es ist denkbar, dass sich resistente HPV-Subtypen entwickeln bzw. andere HPV-Typen, gegen die noch kein Impfstoff entwickelt wurde, dominant werden. Derzeit liegen jedoch keine Hinweise dafür vor. Diese Aspekte werden jedoch aktuell in einer Studie in Nordeuropa (Nordic Cancer Registry Programme) untersucht.

Trotz der noch geringen Datenlage zu Wirksamkeit und Dauer der Immunität hat in Deutschland die Ständige Impfkommission (STIKO) auf ihrer 56. Sitzung am 27./28. Februar 2007 eine Empfehlung zur generellen Impfung gegen HPV für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabschiedet (Robert Koch-Institut 2007). Die Impfung wird von den Gesetzlichen Krankenkassen (GKV) in Deutschland seit November 2007 als Regelleistung vergütet. Es wird jedoch deutlich gemacht, dass eine HPV-Impfung die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung nicht ersetzen kann. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass der positive prädiktive Vorhersagewert eines

Screeningverfahrens bei abnehmender Häufigkeit der Erkrankung sinkt, d. h. die Anzahl der falsch-positiv befundeten Frauen wird in einer geimpften Kohorte deutlich steigen. Ein qualitativ hochwertiges Screeningverfahren wird aus dem Grund noch mehr gefragt sein. Vor dem Hintergrund der unsicheren Datenlage zur Wirksamkeit und Dauer der Immunität wurde die Einführung der HPV-Impfung als Regelleistung in der Fachwelt kritisiert. Eine Gruppe von Ärzten und Gesundheitswissenschaftlern forderte aus dem Grund sogar jüngst eine Neubewertung der HPV-Impfung durch die STIKO (Doren et al. 2008). Ein kürzlich publizierter deutscher HTA (Damm et al. 2009) zur HPV-Impfung beschreibt die derzeitige Evidenz zur Datenlage der HPV-Impfung und kommt zu dem Schluss, dass die Einführung der HPV-Impfung zu einer Reduktion von Zervixkarzinomen führen könnte. Das HPV-Impfprogramm sollte jedoch von kontinuierlichen Evaluationen begleitet werden, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu prüfen. Zur Kosteneffektivität der HPV-Impfung konnte keine abschließende Bewertung abgegeben werden, da noch eine große Unsicherheit bezüglich der Dauer der Immunität nach einer Impfung besteht.

Im April 2009 hat auch die World Health Organisation (WHO) eine Aufnahme der HPV-Impfung als Routineimpfung für Mädchen vor dem Eintritt in das Sexualleben (im Alter von 9 oder 10 bis 13 Jahren) in nationale Impfprogramme empfohlen (WHO 2009). Da die Impfung nicht vor allen onkogenen HPV-Typen schützt, ein Großteil der Frauen in den nächsten Jahren nicht geimpft sein wird und bisher noch unbekannt ist, ob der Immunschutz bei Geimpften lebenslang anhält, ist die Aufrechterhaltung der Früherkennungsuntersuchungen weiterhin erforderlich.

3.5 Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

3.5.1 Therapie der intraepithelialen Neoplasien

Das therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherten intraepithelialen Neoplasien richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose, dem Befall des Endozervikalkanals, dem Alter und dem Wunsch der Patientin (Tabelle 4). Die operative Therapie hat die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen zum Ziel (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008).

Eine Behandlung der intraepithelialen Neoplasien erfolgt operativ durch Laservaporisation, eine Gewebedestruktion mit koagulatorischem Lasereffekt oder durch eine Konisation. Unter Konisation versteht man das Ausschneiden eines Gewebekegels aus der Portio vaginalis der Zervix uteri unter teilweiser bis subtotaler Entfernung der Schleimhaut des Zervikalkanals. Folgende Konisationsmethoden stehen zur Verfügung (Köchli et al. 1998; Baltzer et al. 2000; Schneider und al. 2001): Messer-, oder Laserkonisation und Schlingenkonisationsverfahren. Bei der Messerkonisation ist es von Vorteil, dass die Konusränder histologisch exakt beurteilbar sind, Nachteil ist eine erhöhte Komplikationsrate. Der Gewebezylinder wird bei der Laserkonisation mit Hilfe eines steuerbaren Kohlendioxid (CO₂)-Laserstrahles entfernt, wobei die histologische Beurteilung stellenweise nicht möglich ist, da hierbei Gewebe zerstört wird. Komplikationen, insbesondere Nachblutungen, sind seltener als bei der Messerkonisation. Kombinationsverfahren aus Schneiden und Koagulieren sind Schlingenkonisationsmethoden (LLETZ, LEEP), wobei mit hochfrequentem Strom gearbeitet wird. Nachteil ist auch hier eine erschwerte histologische Beurteilbarkeit, von Vorteil sind deutlich geringere Komplikationsraten als bei der Messerkonisation. Indiziert sind diese Verfahren vor allem bei schwergradigen Präkanzerosen, also CIN III (Schneider und al. 2001).

Tabelle 4: Behandlung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Quelle: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008 (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008).

	Management	Therapie-Verfahren	Konservatives Management
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 24 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 2	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 12 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 3	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	In graviditate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	Bei CIN 1 möglich (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. DGGG = Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. HPV-HR = Humanes Papillomavirus – High Risk. OP = Operation.

3.5.2 Therapie des Zervixkarzinoms

Die Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms erfolgt stadienabhängig, wobei der primäre Einsatz von Operation und/oder Strahlentherapie als Standardbehandlung angesehen wird (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008).

Tabelle 5 zeigt die TNM- und FIGO-Stadieneinteilung und die daraus resultierende Therapieempfehlung in Deutschland.

Neben der Konisation kommen folgende Standard-Operationsverfahren in Frage (Anonymous 2000):

Lymphadenektomie:

Im Rahmen der erweiterten Tumorchirurgie durchgeführte systematisch-radikale Lymphknotenentfernung. Beim Zervixkarzinom werden die Lymphbahnen und Lymphknoten medial und lateral der großen Beckengefäße (Arteria iliaca externa, Arteria iliaca communis und Arteria und Vena obturatoria) bis zum Beckenboden entfernt.

Hysterektomie:

Entfernung der Gebärmutter je nach Tumorausbreitung einfach, erweitert oder radikal und auf vaginalem oder abdominalem Zugangsweg.

Radikaloperation nach Wertheim-Meigs:

Nach Darstellung der Harnleiter Entnahme des Uterus unter Mitnahme des sich neben der Gebärmutter und Scheide befindlichen Binde- und Fettgewebes, sowie der Bänder zwischen Steißbein und Uterus und einer größeren Scheidenmanschette. Zusätzlich erfolgt eine Lymphadenektomie des kleinen Beckens entlang der großen Gefäße und Ausräumung der Fossa obturatoria.

Chirurgisches Staging:

Teilweise praktizierte Vorgehensweise im Stadium III des Zervixkarzinoms zur Abschätzung der weiteren, individuellen Therapie in Abhängigkeit der Tumorausbreitung. Durch eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie wird die Existenz bzw. Lokalisation von Lymphknotenmetastasen festgestellt. Es erfolgt eine simultane Entfernung der befallenen Lymphknoten; der Primärtumor wird mit einer kombinierten Strahlen-/Chemotherapie behandelt.

Exenteration:

Ausgedehnte bis totale Entfernung der Organe des kleinen Beckens als erweiterte Radikaloperation. Je nach Tumorbefall wird eine vordere (Harnblasenentfernung) von einer hinteren (Enddarmentfernung) Exenteration unterschieden. Bei Ausdehnung auf beide Organe muss die Entfernung sowohl der Blase als auch des Enddarms im Sinne einer totalen Exenteration erfolgen.

Die primäre Strahlentherapie ist in der Regel eine Kombination aus lokaler Kontakt- und einer perkutanen Hochvoltbestrahlung. Neuere Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung der Heilungschancen, wenn die Strahlentherapie zusammen mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie durchgeführt wird. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. Lymphknotenbefall, parametraner Befall) wird deshalb generell die Anwendung der kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin empfohlen, es sei denn Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, hohes Alter bzw. erheblich beeinträchtigter Allgemeinzustand) sprechen dagegen (Anonymous 2000).

Die Chemotherapie wird in der palliativen Behandlung des Zervixkarzinoms eingesetzt, kommt aber in den letzten Jahren zunehmend auch in der adjuvanten Primärtherapie zur Anwendung. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Wert der verschiedenen adjuvanten Chemotherapiemethoden abschließend beurteilen zu können (Köchli et al. 1998).

Tabelle 5: Stadienadaptierte Therapie des Zervixkarzinoms in Deutschland

TNM	FIGO	Beurteilung	Therapie
T1a1	IA1	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Gemessene Stromainvasion von nicht mehr als 3mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7mm	Wie bei CIN ¹ III Konisation, alternativ einfache Hysterektomie (vaginal/abdominal)
T1a2	IA2	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Gemessene Stromainvasionstiefe von mehr als 3mm und nicht mehr als 5mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7mm	Einfache Hysterektomie (vaginal/abdominal) oder Konisation, Risikofaktoren: z.B. Lymph- und Blutgefäßeinbruch, niedriger Differenzierungsgrad
T1b1 T1b2	IB1 IB2	Klinisch erkennbare Läsion, begrenzt auf Zervix uteri, nicht größer als 4cm (B1) bzw. größer als 4cm (B2)	Radikale Hysterektomie mit pelviner, ggf. paraaortaler Lymphonodektomie
T2a	IIA	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, ohne Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen 2/3 der Vagina	Radikale Hysterektomie mit pelviner, ggf. paraaortaler Lymphonodektomie
T2b	IIB	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus mit Infiltration des Parametriums, aber keine Ausbreitung zur Beckenwand.	Radikale Hysterektomie mit pelviner, ggf. paraaortaler Lymphonodektomie
T3aT3b	III A IIIB	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus, befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere	Individuelles Vorgehen
T4	IV A	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens, Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens	Vordere und/oder hintere Exenteration, Lymphonodektomie
M1	IV B	Ausbreitung auf entfernte Organe	Eventuell palliative chirurgische Maßnahmen

Aus: "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zervixkarzinom", Tumorzentrum München (2004) (Tumorzentrum München 2004); ¹ cervical intraepithelial neoplasia

3.5.3 Therapienachsorge des Zervixkarzinoms

Die Nachsorgeuntersuchung von Patientinnen mit Zervixkarzinom hat zum Ziel:

- eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven oder Behandlungsmisserfolgen,
- die Diagnose und Therapie postoperativer und strahlentherapeutischer Nebenwirkungen,
- die Durchführung und Überwachung ambulanter adjuvanter Therapieformen,

- eine psychosoziale Betreuung und Beratung inklusive Sexual- bzw. Partnerbetreuung,
- und eine Hilfe bei sozialer und beruflicher Wiedereingliederung.

Nachsorgeuntersuchungen (Tabelle 6) werden in den ersten drei Jahren nach Primärtherapie vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich und danach jährlich empfohlen (Anonymous 2000). Tabelle 6 zeigt die Nachsorgeuntersuchungen im jeweiligen Zeitintervall nach Primärtherapie.

Tabelle 6: Nachsorgeprogramm für klinisch tumorfreie Patienten in Deutschland

Jahr nach Primärtherapie	1.-2. (monatliches Zeitintervall)	3.-5. (monatliches Zeitintervall)	Ab 6. (monatliches Zeitintervall)
Untersuchung			
Zwischenanamnese	3	6	12
Allgemeinstatus, gynäkologische, inklusive rektale Untersuchung, Zytologie, Kolposkopie	3	6	12
Nierensonographie	3-6	3-6	3-6
Vaginalsonographie	3	6	12
Sonstige bildgebende Verfahren und Tumormarker (SCC ¹)	Nur bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen		

Aus: "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zervixkarzinom", Tumorzentrum München (2004) (Tumorzentrum München 2004); ¹ squamous cell carcinoma antigen

3.6 Psychosoziale Aspekte / Lebensqualität

Positive Screeningbefunde können psychische, psychosoziale und physische Reaktionen zur Folge haben und bedürfen deshalb einer sensiblen ärztlichen Aufklärung und Beratung (Lerman et al. 1991; Bell et al. 1995; Bennetts et al. 1995; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2003; Karasz et al. 2003; Maissi et al. 2004; McCaffery et al. 2004; McGovern et al. 2004; Shinn et al. 2004; Tiersma et al. 2004; Maissi et al. 2005). Häufige Reaktionen sind Angst, Schuldgefühle und Störungen im Selbstbewusstsein, die einen entscheidenden Einfluss auf das Sexualleben haben können. Frauen mit abnormalen zytologischen Be-

funden zeigten im Vergleich zu den Frauen mit negativen Befunden eine statistisch signifikant erhöhte Angst vor Krebs und Einschränkungen in Laune, täglichen Aktivitäten, sexuellem Interesse und Schlafmuster (Lerman et al. 1991; Bell et al. 1995). Frauen mit positiven HPV-Testbefunden hatten im Vergleich zu Frauen mit negativen Testbefunden statistisch signifikant mehr Angst. HPV-positive Frauen berichteten signifikant schlechtere Gefühle bezüglich ihres Sexuallebens (McCaffery et al. 2004; Maissi et al. 2005).

Früherkennungsuntersuchungen können somit an mehreren Stellen die Lebensqualität beeinflussen. Falsch-positive Testergebnisse können zu unnötiger Sorge oder Angst führen und auch zu unnötigen weiteren diagnostischen oder eventuell sogar unnötigen therapeutischen Eingriffen, die eine Belastung für die Patientin darstellen und zudem eine Erhöhung der Komplikationsraten bei einer späteren Schwangerschaft und Geburt zur Folge haben können (Kyrgiou et al. 2006). Demgegenüber können falsch-negative Ergebnisse zu einer verspäteten Entdeckung und damit zu Verlusten an Lebensqualität durch einen schwereren Krankheitsverlauf und invasive- re therapeutische Maßnahmen führen. Speziell für ein Screening mit HPV-DNA-Diagnostik kommt hinzu, dass bekannt ist, dass es sich bei der HPV-Infektion um eine primär sexuell übertragene Infektion handelt. Hier könnte im Unterschied zur Pap-Diagnostik, bei der dieser Zusammenhang nur indirekt besteht, eine negative Konnotation zur sexuellen Aktivität hergestellt werden und im Falle einer konservativen Sexualmoral auch eine Stigmatisierung erfolgen, die das psychische Wohlbefinden deutlich herabsetzen könnten (McCaffery et al. 2004; McCaffery et al. 2006).

Für Deutschland liegen keine empirischen Daten vor, die eine (temporäre) Reduktion der Lebensqualität einer Frau durch ein positives Screeningtestergebnis, eine invasive Abklärungsdiagnostik (Kolposkopie mit Knipsbiopsie) oder eine invasive Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen berücksichtigen.

3.7 Gesundheitsökonomische Aspekte

3.7.1 Kosten der Zervixkarzinomerkrankung

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren und trifft damit viele Frauen in ihrem produktivsten Lebensabschnitt (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener

Krebsregister in Deutschland. (Verantwortliche Autoren: Batzler W.U. 2002). Insgesamt wurden 1995 in Deutschland 22.977 Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom vollstationär mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 13 Tagen, die jedoch u. a. regional stark variierte, behandelt. Dieses entsprach 0,2 % aller Krankenhausfälle in dem Jahr (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998). Das statistische Bundesamt berichtete für das Jahr 2002 Gesundheitsausgaben in Höhe von 131 Millionen für die Versorgung von Frauen mit Zervixkarzinom (Statistisches Bundesamt 2004).

In den ersten drei Jahren nach einer Zervixkarzinomtherapie wird von den Trägern der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung in der Regel auf Antrag im Rahmen von Rehabilitationsleistungen eine stationäre Nachsorgemaßnahme von je dreiwöchiger Dauer gewährt. Die erste Nachsorge erfolgt als Anschlussbehandlung nach Primärtherapie und die folgenden als Kuren. Das Gleiche gilt für die privaten Krankenkassen und die Beihilfestellen sowie die Sozialhilfe. Abgeschlossene stationäre medizinische Leistungen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom wurden 1995 von den Rentenversicherungsträgern in 2.358 Fällen angezeigt. Für bösartige Neubildungen in den Geschlechtsorganen von Frauen wurden 1995 im Mittel 29 Pflegetage angegeben (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998).

Das Zervixkarzinom hat deutliche volkswirtschaftliche Folgen. Das statistische Bundesamt berichtete für das Jahr 2002 für Frauen mit der Diagnose bösartige Neubildungen der Cervix uteri insgesamt 6000 verlorene Erwerbstätigkeitsjahre (Statistisches Bundesamt 2004). Die Anzahl der Frührentenfälle stieg zwischen 1990 und 1995 bei den Frauen um 157 %. Das Durchschnittsalter bei Berentung wegen Zervixkarzinom lag 1995 bei 46,2 Jahren, 1990 hatte das Alter noch bei 49,2 Jahren gelegen. Eine ursächliche Erklärung für diese Tatsache ist nicht bekannt, jedoch ist für diese Entwicklung nicht eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit verantwortlich (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998).

In einer deutschen Studie (Petry et al. 2007) in 50 gynäkologischen Praxen wurden die Daten der ersten drei Patientinnen mit einem Screeningergebnis Pap III oder höher im Zeitraum März/April 2005 ausgewertet. Die Autoren berichteten, dass 28,3 % der Patientinnen mit einer medianen Aufenthaltsdauer von 5 Tagen stationär ver-

sorgt wurden und 51 % dieser Patientinnen im Mittel 12 Tage arbeitsunfähig waren. Sie berechneten direkte medizinische Kosten von durchschnittlich 514 Euro (Pap IIID) bis 1.881 Euro pro Frau (Pap IV) und indirekte Kosten aufgrund von Arbeitsunfähigkeit von durchschnittlich 430 Euro (Pap IIID) bis 1.293 Euro pro Frau (Pap IV). Die Autoren berechneten jährliche direkte und indirekte Gesamtkosten für Screening und Behandlung von Pap III, III D bzw. von Pap IV von 150,8 Millionen Euro bzw. 268,5 Millionen Euro.

3.7.2 Kosteneffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung

Da randomisierte klinische Studien zur Untersuchung der Langzeiteffektivität langwierig, teuer und ethisch schwierig durchzuführen sind, werden für die Evaluation von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen häufig entscheidungsanalytische Markov-Modelle eingesetzt, diese bieten einen systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz, um wissenschaftliche Evidenz zu diagnostischer Testgüte mit den Parametern der Langzeitprognose und mit ökonomischen Parametern zu verknüpfen (Sonnenberg und Beck 1993; Gold et al. 1996; Cantor et al. 2003; Etzioni und Thomas 2004).

Zahlreiche Entscheidungsanalysen zur Evaluation der medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität des zytologischen Screeningverfahrens nach Papanicolaou im Vergleich zu keinem Screening sowie Evaluationen zu neuen Screeningtechnologien wie der Dünnschichtpräparation und automatisierten Bildanalyseverfahren wurden publiziert (Eddy 1990; Sherlaw-Johnson et al. 1994; Brown und Garber 1999; McCrory und Matchar 1999; Payne et al. 2000; Goldie et al. 2001; Siebert 2003). Das zytologische Screening nach Papanicolaou im Vergleich zu keinem Screening war in allen Studien als kosteneffektiv einzustufen.

In Deutschland wurde in einem vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung in Auftrag gegebenen Health Technology Assessment (HTA) eine Kosteneffektivitätsanalyse mittels entscheidungsanalytischem Markov Modell zur Evaluation der medizinischen Effektivität und Kosteneffektivität verschiedener zytologischer Screeningverfahren (nach Papanicolaou, Dünnschichtpräparation, computerassistierte Auswertung von Zervixzellabstrichen) durchgeführt (Siebert 2003). Basierend auf den Ergebnissen für den gesamtdeutschen Kontext ist ein jährliches

Screening mit dem Papanicolaou Verfahren wie es derzeit in Deutschland empfohlen wird, als kosteneffektiv zu beurteilen. Neuere Verfahren wie Dünnschichtpräparation und computerassistierte Auswertungsverfahren sind im jährlichen Screeningintervall nicht kosteneffektiv, sind jedoch im Screeningintervall von 2 und mehr Jahren dem Papanicolaou Verfahren medizinisch überlegen und können als kosteneffektiv bewertet werden.

3.7.3 Kosteneffektivität der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren

In der Literatur liegen Analyseergebnisse internationaler Kosteneffektivitätsstudien zur Evaluation auf HPV-DNA-Diagnostik basierender Screeningstrategien für verschiedene Populationen in verschiedenen Ländern vor (Siebert et al. 2003; Mittendorf et al. 2007; Mühlberger et al. 2008). Aus diesen geht hervor, dass der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. einem Screeningintervall von zwei oder mehr Jahren, als kosteneffektiv bewertet werden könnte. Bei fast allen Studien handelt es sich um entscheidungsanalytische Markov-Modelle mit lebenslangem Zeithorizont. Die Studien unterscheiden sich jedoch im methodischen Design, in der Zielpopulation, in den untersuchten Screeningstrategien und Behandlungsalgorithmen sowie in den klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Modelldaten, was einen übergreifenden Vergleich erschwert. Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis für die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningstrategie variierte beträchtlich aufgrund von unterschiedlichen Annahmen und Werten für die Modellparameter. Insbesondere die Testgütekriterien, die HPV-Testkosten und die Teilnahmerate am Screening unterliegen hoher Heterogenität in den Studien und zeigten in Sensitivitätsanalysen einen Einfluss auf die Analyseergebnisse.

Ob und in wie weit eine Übertragbarkeit der internationalen Studienergebnisse auf das Gesundheitssystem in Deutschland möglich ist, ist fraglich. Nach O'Brien (O'Brien 1997) sowie Greiner et al. (Greiner und Hoffmann 1999) ist eine Übertragung von Studienergebnissen auf andere Länder nur dann möglich, wenn folgende Kriterien übereinstimmen: Demographie und Epidemiologie der Erkrankung, klinische Praxis und Konventionen, Anreizsysteme und Regulationsmechanismen für

Leistungserbringer im Gesundheitssystem, relative Preise, Verbraucherpräferenzen und Opportunitätskosten.

Im Vergleich zu den USA und Großbritannien zum Beispiel differieren in Deutschland nicht nur die Kostendaten aufgrund eines anderen Gesundheitssystems, sondern insbesondere unterscheiden sich auch klinische Praxis und Leitlinien für das Follow-Up screeningpositiver Frauen und die Therapie von Zervixdysplasien. Aufgrund der erheblichen Heterogenitäten in Ansatz und Setting der einzelnen Studien erscheint eine direkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kaum realistisch.

Für Deutschland liegt aktuell nur eine Kosteneffektivitätsanalyse mittels einfacher Entscheidungsbaumanalyse vor (Mittendorf et al. 2003). Basierend auf dieser Studie ist der HPV-DNA-Test allein oder in Kombination mit der Zytologie bei einem Screeningintervall von 5 Jahren nach einmaliger negativer Befundung ähnlich effektiv und kostengünstiger als das jährliche zytologische Screening. Diese Studie hat jedoch deutliche methodische Mängel.

Entscheidungsanalytische Markov-Modelle mit lebenslangem Zeithorizont eignen sich jedoch am besten zur Evaluation der Langzeitkonsequenzen von Screeningverfahren, da sie eine Parametersynthese aus verschiedenen Evidenzbereichen im Langzeitverlauf erlauben. Für Deutschland liegt bislang keine publizierte Studie zur Evaluation der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkrebsfrüherkennung basierend auf einem entscheidungsanalytischen Markov-Modell vor.

In einem deutschen HTA zur HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung (Mittendorf et al. 2007) stellten die Autoren die vorliegende Evidenz zur Kosteneffektivität des HPV-Primärscreenings im Vergleich zur Zytologie in der Zervixkrebsfrüherkennung für verschiedene Screeningintervalle dar. Nur zwei der fünfzehn eingeschlossenen Studien evaluierten jedoch auch ein jährliches Screening wie es in Deutschland empfohlen ist. Basierend auf den Ergebnissen bezüglich der Kosteneffektivität schlussfolgerten die Autoren, dass ein HPV-Primärscreening kosteneffektiv sein könnte, wenn es in Screeningintervallen von mehr als 2 Jahren durchgeführt wird. Allerdings wurde in den Ergebnissen zugrunde liegenden Modellen die Annahme einer 100 %-igen Teilnehmerate gemacht. Die Autoren stellen ei-

nen Forschungsbedarf hinsichtlich einer Auswertung für den deutschen Screeningkontext mit entsprechenden Untersuchungen für verschiedene Teilnahmeraten, Screeningintervalle und Altersgrenzen für die Einführung des HPV-Tests fest.

4 Theorie und Methodik der Entscheidungsanalyse

4.1 Entscheidungsfindung unter Unsicherheit

In der Medizin sind Entscheidungen häufig unter Unsicherheit zu treffen. Letztlich muss für einen Patienten mit bestimmten medizinischen Symptomen immer eine Entscheidung bezüglich des weiteren diagnostischen oder therapeutischen Vorgehens getroffen werden, auch wenn zum gegebenen Zeitpunkt viele Aspekte bezüglich des diagnostischen Verlaufs, der Art der Erkrankung und der Auswirkungen bestimmter Behandlungsformen auf den Gesundheitszustand des Patienten nicht mit vollständiger Sicherheit vorhersagbar sind. Auf Populationsebene müssen Entscheidungen für oder gegen bestimmte Public Health Programme getroffen werden oder eines unter vielen möglichen konkurrierenden Public Health Programmen zur Prävention oder Behandlung einer Krankheit ausgewählt werden. Verschiedene Kriterien wie die Verlängerung der Lebenserwartung, die Senkung der Morbidität und/oder die Erhöhung der Lebensqualität spielen hierbei eine Rolle. Im gesamtgesellschaftlichen Kontext sind neben der Wirtschaftlichkeit der Maßnahmen, die Verteilungsgerechtigkeit innerhalb der Gesellschaft und gesundheitspolitische Ziele zu berücksichtigen.

Nicht immer sind die möglichen Langzeit-Konsequenzen eindeutig vorhersagbar. Diagnostische Verfahren zur Identifikation einer Erkrankung können beispielsweise selbst ein medizinisches Risiko bergen. Ferner steht zum Zeitpunkt der Diagnose und eines möglichen Behandlungsbeginns oft noch nicht fest, ob und in welchem Ausmaß eine Behandlung zum Erfolg führt und welche behandlungsbedingten Komplikationen und Nebenwirkungen auftreten werden. Zusätzlich ist es schwierig, mögliche Auswirkungen einer Behandlung auf die Lebensqualität des Patienten einzuschätzen oder die verursachten Kosten exakt vorherzusagen.

Somit stellt sich die Aufgabe, unter Berücksichtigung der Unsicherheit und unter Abwägung der verschiedenen Konsequenzen die für den Patienten oder für eine

bestimmte Patientengruppe eine optimale medizinische Vorgehensweise zu identifizieren.

Hieraus hat sich die Wissenschaft der Medizinischen Entscheidungsfindung (engl. Medical Decision Making) entwickelt, innerhalb der die Entscheidungsanalyse (engl. Decision Analysis) ein Teilgebiet bzw. eine Methodik darstellt.

4.2 Abgrenzung, Definition und Ziele der Entscheidungsanalyse

Im Folgenden wird die Entscheidungsanalyse von der Wissenschaft der Entscheidungsfindung abgegrenzt sowie ihre Ziele beschrieben.

Die Medizinische Entscheidungsfindung bedient sich verschiedener rationaler und systematischer Ansätze zur Entscheidungsfindung (z. B. Shared Decision Making, Health Technology Assessment etc.). Sie hat die Verbesserung der Gesundheit und der klinischen Versorgung von Individuen bzw. Populationen zum Ziel und dient der Unterstützung der Entscheidungsfindung im gesundheitspolitischen Bereich. Sie schließt neben der Entscheidungsanalyse die Anwendung verschiedener quantitativer Methoden (z.B. Metaanalyse, Prädiktionsmodelle etc.) im klinischen Alltag, in der epidemiologischen Forschung und in der Evaluation von Public Health Maßnahmen ein. Ferner bedient sich die medizinische Entscheidungsfindung der Untersuchung menschlicher Kognition und der Psychologie klinischen Denkens und Schlussfolgerns, sowie der Verwendung von Computern und künstlicher Intelligenz zur Entscheidungsunterstützung.

Die Entscheidungsanalyse im engeren Sinne ist ein systematischer und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit und bedient sich expliziter mathematischer Modelle. Die Entscheidungsanalyse stellt somit ein Teilgebiet und ein methodisches Verfahren der medizinischen Entscheidungsfindung dar (Siebert et al. 2000; Siebert 2003). Sie verwendet klar festgelegte Algorithmen und wird deshalb auch formale Entscheidungsanalyse genannt. Ein weiteres Synonym ist der Begriff entscheidungsanalytische Modellierung. Dieser Ausdruck gibt wieder, dass in einem mathematischen Modell verschiedene Parameter wissenschaftlicher Evidenz zusammengeführt werden. So wird die Struktur des Ablaufs aller möglichen Ereignisse eines Entscheidungsproblems bzw. einer Forschungsfrage in Form von Ereignis-

bäumen dargestellt, welche die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Ereignisse mit den zugehörigen medizinischen und/oder ökonomischen Konsequenzen beinhalten.

Das Ziel der Entscheidungsanalyse ist die Identifikation und Auswahl einer optimalen Vorgehensweise (Strategie) nach Gewichtung des medizinischen Nutzens, der Risiken und gegebenenfalls der Kosten der untersuchten alternativen Strategien (Siebert 2003). Es werden hierzu probabilistische Modelle herangezogen, insbesondere das Entscheidungsbaumverfahren und die Markov-Modelle (Weinstein et al. 1980). Die Entscheidungsanalyse folgt dem Prinzip der Nutzenmaximierung und ist ethisch dem Ansatz des Utilitarismus zuzuordnen (Gandjour und Lauterbach 1999; Wasem und Siebert 1999). Vor der Analyse ist jeweils der zu maximierende Nutzen wie beispielsweise eine verringerte Mortalität, eine verbesserte Lebensqualität, geringere Kosten oder eine gewichtete Kombination (z. B. Kosteneffektivität) festzulegen. Die entscheidungsanalytische Modellentwicklung legt die Struktur des Entscheidungsproblems sowie deren assoziierte Elemente und Parameter transparent dar und ermöglicht somit eine offene Diskussion hierüber.

4.3 Entscheidungsanalyse in Public Health

Entscheidungsanalytische Modellierungen finden in vielen Public Health Bereichen (z. B. Primärprävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie oder Nachsorge) Anwendung. Im Folgenden werden nur einige Situationen beschrieben, in denen der Einsatz entscheidungsanalytischer Modelle notwendig ist.

- Synthese von Kurz- und Langzeitergebnissen

Zielparameter für die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Maßnahme in Public Health und Medizin sind die Langzeitmorbidity und –mortality (Lebensqualität, Lebenserwartung, verhinderte Erkrankungsfälle). In klinischen Studien werden jedoch häufig nur intermediäre Zielparameter und Surrogatmarker untersucht (z. B. Sensitivität und Spezifität eines Screeningtests, Viruslast etc.). Auch Studien hoher wissenschaftlicher Evidenz wie Metaanalysen stellen oft nur eine Synthese der Kurzzeit-Ergebnisse aus klinischen Studien dar. In entscheidungsanalytischen Modellen werden die Daten aus randomisierten klinischen Studien zum Beispiel mit Ergebnissen von Beobachtungsstudien längerer Zeithorizonte verknüpft. Analog wer-

den die Kosten der Intervention (z. B. Screeningtest) mit den erwarteten Kosten für die Versorgung der Erkrankungsfälle (z. B. Behandlungskosten) zusammengeführt, um ökonomische Langzeitkonsequenzen abzuschätzen.

- Synthese verschiedener Parameter wissenschaftlicher Evidenz

In randomisierten klinischen Studien werden häufig Ergebnisse zu verschiedenen Zielparametern einer Intervention untersucht. Diese Zielparameter lassen sich jedoch nicht ohne weiteres zusammenführen. Beispielsweise könnte eine neue Therapie im Vergleich zur Standard-Therapie eine verbesserte Heilungsrate aber gleichzeitig erhöhte Nebenwirkungsraten besitzen. In entscheidungsanalytischen Modellen können diese Daten miteinander verknüpft werden.

- Evidenzübertragung

Eine direkte Übertragung der Effektivität und Kosteneffektivität eines Public Health Programmes eines Landes auf ein anderes Land ist aufgrund von Unterschieden in den klinischen, soziodemographischen und epidemiologischen Parametern sowie in den Versorgungsstandards zwischen verschiedenen Ländern oft schwierig. Insbesondere die Übertragung gesundheitsökonomischer Parameter ist in den seltensten Fällen direkt möglich. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der am Entscheidungsprozess beteiligten Parameter in den verschiedenen Ländern einer unterschiedlichen Ausprägung unterliegt. In einer Entscheidungsanalyse können jedoch die entsprechenden Parameter einzeln angepasst werden, insofern die Daten aus dem Zielkontext vorliegen.

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Kosteneffektivitätsanalysen

Im Vergleich zu ökonomischen Evaluationen entlang einer klinischen Studie (Piggy-Back Studie), können in gesundheitsökonomischen Entscheidungsanalysen Parameter aus verschiedenen Evidenzbereichen zusammengeführt und die Analyse eines längeren Zeithorizontes ermöglicht werden (Siebert 2003). Die Ausdehnung des Analysezeitraumes auf einen lebenslangen Zeithorizont ermöglicht zudem die Berechnung der qualitätskorrigierten Lebenserwartung gemessen in QALYs (Siebert

und Kurth 2000). Eine vollständige gesundheitsökonomische Entscheidungsanalyse vergleicht mindestens zwei medizinisch effektive Handlungsstrategien miteinander und berücksichtigt dabei Kosten und Effekte. Dabei wird immer der inkrementelle Ansatz gewählt (Drummond et al. 1997; Szucs 1997; Leidl 1998), welches als Zielparameter das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (z.B. in Kosten pro QALY) verfolgt.

- Value-of-Information Analyse

Im Rahmen der Identifikation des weiteren Forschungsbedarfes kann mit Hilfe einer Value-of-Information-Analyse eine aus gesamtgesellschaftlicher Sicht adäquate Fallzahl für weitere notwendige Studien ermittelt werden. Es wird diejenige Fallzahl bestimmt, die notwendig ist, um die Unsicherheit (Konfidenzintervalle) bezüglich der zu untersuchenden Effektivitäts- und Kostenparameter soweit zu reduzieren, dass die Kosten für jeden zusätzlichen in die Studie eingeschlossenen Fall in einem akzeptablen Verhältnis zum erwarteten Gewinn durch die Unsicherheitsreduzierung stehen.

4.4 Stärken und Limitationen der Entscheidungsanalyse

Entscheidungsanalysen werden insbesondere bei Fragestellungen eingesetzt, die eine Synthese von Evidenz aus verschiedenen Disziplinen erfordern. Im Rahmen von Public Health kommt der Entscheidungsanalyse damit eine bedeutsame Brückenfunktion bei der Synthese von Informationen aus Epidemiologie, Outcomes Research und Gesundheitsökonomie zu.

Die Stärken der Entscheidungsanalyse liegen zum einen in der anschaulichen und transparenten Strukturierung des Entscheidungsproblems sowie deren Elemente und Parameter, welches eine Grundlage für eine offene Diskussion bildet. Eine weitere Stärke liegt in der Verknüpfung von Kurz- und Langzeitergebnissen. Während klinische Studien oft nur intermediäre Endpunkte (z.B. Testsensitivität, Therapieansprechraten etc.) untersuchen, können in Entscheidungsanalysen diese Kurzergebnisse mit Langzeitmorbidity und –Mortality zu relevanten Zielparametern (z. B. Lebenserwartung, Lebensqualitätskorrigierte Lebenserwartung) verknüpft werden. Weiterhin können in einer Entscheidungsanalyse beliebig viele alternative Hand-

lungsstrategien miteinander verglichen werden, insofern die notwendigen Daten hierfür vorhanden sind.

Eine entscheidungsanalytische Modellierung kann somit Forschungsfragen untersuchen, für die eine randomisierte klinische Studien nicht durchführbar wäre, einen zu hohen Aufwand darstellen oder zu lange Zeit in Anspruch nehmen würde.

Ferner können in Sensitivitätsanalysen unsichere Parameter systematisch variiert werden und dabei die Auswirkungen auf die zu treffende Entscheidung systematisch untersucht werden. Eine weitere Stärke von entscheidungsanalytischen Sensitivitätsanalysen liegt somit in der Identifikation von zukünftigem Forschungsbedarf.

Der entscheidungsanalytische Ansatz hat jedoch auch Limitationen. Ein Modell basiert auf strukturellen Annahmen und numerischen Modellparametern und liefert valide Ergebnisse nur dann, wenn diese Annahmen und Parameter die Wirklichkeit gut widerspiegeln. Insbesondere ist darauf zu achten, dass im entscheidungsanalytischen Modell nicht aufgrund unrealistischer Annahmen komplexe Zusammenhänge zu sehr vereinfacht und die Ergebnisse in eine bestimmte Richtung verzerrt werden. Umgekehrt besteht bei komplexen Sachverhältnissen eine große Herausforderung in der Kommunizierbarkeit des Modells. Dem Fachwissen der klinischen Experten und Gesundheitswissenschaftler innerhalb des interdisziplinären Forscherteams kommt deshalb bei der Erstellung des Modells eine vorrangige Bedeutung zu.

Um die Objektivität der Forschungsarbeit zu gewährleisten, sind vor der Durchführung einer Entscheidungsanalyse die Kriterien der Literaturrecherche und die statistischen Analysestrategien festzulegen und eine Abweichung vom Studienprotokoll ist zu begründen. Die Modellstruktur, Methoden, Parameter und Modellannahmen sind detailliert und vollständig in der Publikation zu dokumentieren oder ersatzweise als technischer Report auf Nachfrage zur Verfügung zu stellen.

Die Entscheidungsanalyse folgt dem Prinzip der Nutzenmaximierung und ist ethisch somit dem Ansatz des Utilitarismus zuzuordnen. Zusätzlich zum Kriterium der Maximierung des medizinischen Nutzens in einer Population müssen Entscheidungsträger jedoch auch andere ethische Kriterien berücksichtigen, um gesellschaftlichen

Präferenzen gerecht zu werden. So ist beispielsweise die Verteilungsgerechtigkeit, welche die gleichmäßige Verteilung der Gesundheit auf verschiedene Subpopulationen berücksichtigt, bislang nicht konsistent in einem auf einem breiten Konsensus basierenden Verfahren in das Konzept der Entscheidungsanalyse integriert worden (Marckmann und Siebert 2002).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die formale Entscheidungsanalyse in Situationen der Public Health Forschung, in denen herkömmliche Studienansätze an ihre Grenzen stoßen, eine Möglichkeit zur strukturierten, systematischen und expliziten quantitativen Entscheidungsfindung bietet.

Jedoch sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Entscheidungsanalyse bezüglich des Entscheidungsprozesses nur eine unterstützende Funktion zukommt. Entscheidungsanalytische Ergebnisse können und sollen dabei nicht den vollständigen Entscheidungsprozess im Rahmen der Gesundheitsversorgung und Ressourcenallokation im Gesundheitswesen ersetzen, da sie nicht alle Werte und Kriterien, die für solche Entscheidungen relevant sind, vollständig berücksichtigen können. Diese Analysen sollten eher als eine formale, explizite und nachvollziehbare zusätzliche Hilfe in einen komplexen Entscheidungsfindungsprozess mit einbezogen werden (Russell et al. 1996).

4.5 Methodik der Entscheidungsanalyse

In der Entscheidungsanalyse werden verschiedene Modelltypen (z. B. Entscheidungsbäume, Markov-Modelle, Diskrete Ereignissimulation etc.) unterschieden. Die Klassifikation der Modelltypen erfolgt nach unterschiedlichen Kriterien: zum Beispiel nach der Modellstruktur für die Ereignisse, die im Zeitverlauf ablaufen (z. B. Entscheidungsbäume, Markov-Modelle, Diskrete Ereignissimulation), nach dem Simulationsobjekt (Kohorte oder Individuen), nach der Berechnungsmethodik (z. B. deterministisch oder stochastisch), danach, ob offene oder geschlossene Kohorten simuliert werden oder nach der Zielpopulation (z. B. Longitudinale Kohorten- oder Querschnitt-Populationsmodelle) und danach, ob sie die Transmissionsdynamiken von Infektionen (z. B. Transmissionsmodelle) oder die Heterogenitäten einer untersuchten Population (z. B. Health Policy Modelle) reflektieren (Gold et al. 1996; Goldie et al. 2006; Stahl 2008).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Früherkennungsuntersuchung (Screening) auf Zervixkarzinom. Im Bereich der Früherkennung werden überwiegend Entscheidungsbäume und Markov-Modelle eingesetzt (Siebert et al. 2000; Siebert et al. 2000; Goldie et al. 2006). Im Folgenden werden beide Modelltypen beschrieben.

4.5.1 Entscheidungsbäume

Ein Entscheidungsbaum ist eine visuelle Darstellung von möglichen Handlungsoptionen und Ereignisabläufen sowie deren medizinische und ökonomische Konsequenzen (Hunink et al. 2001). Auf Jede mögliche medizinische Handlungsoption (Strategie) folgen Pfade, die alle möglichen Ereignisabläufe mit bestimmten Eintrittswahrscheinlichkeiten abbilden. Diese Wahrscheinlichkeiten können dabei sowohl von der gewählten Handlungsoption, als auch von Patientenmerkmalen wie soziodemographischen Kenngrößen, Risikoprofilen oder dem Krankheitsstadium abhängen. Am Ende des Entscheidungsbaumes führt jeder Pfad zu einem Outcome wie beispielsweise komplikationsfreies Überleben, Überleben nach Komplikation, oder Tod. Für jede einzelne der untersuchten Handlungsstrategien kann der Erwartungswert des medizinischen Nutzens als gewichteter Mittelwert aller möglichen Outcomes berechnet werden. Dabei stellen die Pfadwahrscheinlichkeiten der einzelnen Pfade im Entscheidungsbaum die Gewichte dar. Das Entscheidungsbaumverfahren eignet sich gut für die Untersuchung von Situationen, bei denen keine wiederholten Ereignisse vorkommen und der Zeithorizont der Analyse begrenzt ist und exakt festgelegt werden kann.

4.5.2 Markov-Modelle

Zur Evaluation von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen werden häufig entscheidungsanalytische Markov-Modelle (state transition models) eingesetzt, da entsprechende randomisierte klinische Studien zur Untersuchung der Langzeiteffektivität meist fehlen. Diese entscheidungsanalytischen Modelle bieten einen validen, systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz, um die wissenschaftliche Evidenz zu der diagnostischen Testgüte mit den Parametern der Langzeitprognose und Kosten zu verknüpfen (Sonnenberg und Beck 1993; Gold et al. 1996; Cantor et al. 2003; Etzioni und Thomas 2004). Ferner können neben den Zielparametern Lebenserwartung und Lebenszeitkosten andere für die Entscheidungsfindung und Bedarfsplanung wichtige

klinische Zielparameter evaluiert werden. Die erforderlichen Annahmen eines Modells können im Rahmen von Sensitivitätsanalysen modifiziert und ihr Einfluss auf das Analyseergebnis untersucht werden. Dieses ermöglicht außerdem eine Identifikation kritischer Parameter, für die Forschungsbedarf besteht.

Generell sind Markov-Modelle als entscheidungsanalytisches Modell anzuwenden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (Sloan 1995):

- Das Entscheidungsproblem beinhaltet zeitveränderliche Risiken oder Kosten.
- Der Zeitpunkt des Eintretens eines bestimmten Ereignisses (time-to-event) spielt eine Rolle.
- Relevante Ereignisse können mehrmals auftreten.

Ein Markov-Modell enthält verschiedene a priori festgesetzte disjunkte und erschöpfende Gesundheitszustände (Markov-Zustände; health states), die von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen werden können. Dabei wird die Zeit in feste gleichgroße Zeitintervalle (Markov-Zyklen; Markov cycles), z. B. Jahresintervalle, eingeteilt. Nach jedem Zyklus können die Mitglieder der Kohorte mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten (transition probabilities) entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, im aktuellen Gesundheitszustand verweilen oder an der untersuchten Erkrankung bzw. aus anderer Ursache sterben. In einem Markov-Modell hängen die Übergangswahrscheinlichkeiten in einem Zyklus ausschließlich vom momentanen Gesundheitszustand und nicht von der Geschichte der bereits durchlaufenen Zustände ab (Markov-Annahme) (Beck und Pauker 1983; Sonnenberg und Beck 1993; Siebert und Kurth 2000). Diese Markov-Annahme nennt man auch die "Gedächtnislosigkeit" der Markov-Modelle.

Für die Analyse eines Markov-Modells wird häufig die Kohortensimulation verwendet. Alternativ zur Kohortensimulation kann ein Markov-Modell mittels Matrizenalgebra ausgewertet werden, sofern sich die Übergangswahrscheinlichkeiten über die Zeit nicht verändern. Ferner kann zur Umgehung der Markov-Annahme unter Beibehaltung der Zustands-Übergangsstruktur eine Simulation von einzelnen Individuen mit-

tels Monte-Carlo-Simulation eingesetzt werden. Auf die Verfahren der Matrix-Algebra und die Monte-Carlo-Simulation wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

In der so genannten Markov-Spur werden für die Kohorte pro Zyklus die Effektivität (klinische Ereignisse, Lebensjahre) und die angefallenen Kosten festgehalten. Die Erwartungswerte für Kosten und medizinische Effektivität ergeben sich durch Aufsummierung der zyklenspezifischen Werte über den gesamten Zeithorizont der Analyse und können für die verschiedenen evaluierten medizinischen Technologien gegenübergestellt werden. Aus dem Quotienten der Kostendifferenz (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) ergibt sich dann das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) einer Technologie im Vergleich zu einer anderen (Leidl 1998). Aber auch für die rein klinische Entscheidungsanalyse zur Abwägung von Lebensdauer und Lebensqualität eignet sich der Einsatz von Markov-Modellen (Siebert und Kurth 2000).

5 Problemstellung und Public Health Relevanz

5.1 Problemstellung

In Deutschland liegt die jährliche Zervixkarzinominzidenz bei etwa 6.200 Neuerkrankungen und damit bezogen auf die Neuerkrankungsfälle an 11. Stelle (Robert Koch Institut (RKI) 2008). Die jährliche Inzidenz betrug im Jahr 2004 12,4 pro 100.000 Frauen (altersstandardisiert auf Europastandard) bei einer Mortalität von 2,8/100.000 Frauen (Robert Koch Institut (RKI) 2008).

Trotz einer empfohlenen jährlichen Früherkennungsuntersuchung für Frauen ab dem 20. Lebensjahr liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland im europäischen Vergleich im oberen Drittel (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (Verantwortliche Autoren: Batzler W.U. 2002; Robert Koch Institut (RKI) 2008).

Die Effektivität der Screeningtestverfahren sowie der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen, die Teilnehmerate am Screening und die Länge des Screeningintervalls haben die deutlichsten Effekte auf die Gesamteffektivität und –effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung. Eine Optimierung der Zervixkrebsfrüherkennungsuntersuchung in diesen Bereichen ist derzeit Fokus kritischer Diskussion in der Fachwelt (Sawaya et al. 2000; Sawaya et al. 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004; Sawaya 2004).

Die aktuell eingesetzte zytologische Diagnostik nach Papanicolaou hat eine nur geringe Sensitivität von 50 % (McCrary und Matchar 1999). Für Deutschland wurden in Screeningstudien sogar geringere Werte für die Sensitivität der Zytologie berichtet (Schneider et al. 2000; Petry et al. 2003).

Im Vergleich zum derzeitigen Standard in der Zervixkarzinomfrüherkennung, der zytologischen Diagnostik, zeigte die HPV-DNA-Diagnostik in einer aktuellen Metaanalyse (Cuzick et al. 2008) mit 21 klinischen Studien zum HPV Primärscreening eine um 33 % höhere Sensitivität (95 %-KI 20-47 %) bei 6 % (95 %-KI 4-7 %) niedrigerer Spezifität. Aufgrund der relativ niedrigeren Spezifität der HPV-DNA-Diagnostik wird ihr Einsatz als Primärscreeningverfahren jedoch kontrovers diskutiert (Sawaya

et al. 2000; Sawaya et al. 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004; Sawaya 2004). Insbesondere bei jungen Frauen (20 bis 30 Jahre) ist die Prävalenz vorübergehender HPV-Infektionen hoch, ohne dass sich hochgradige Präkanzerosen oder Karzinome entwickeln, so dass hier eine hohe Anzahl falsch positiver Testergebnisse und damit unnötige Besorgnis bei den betroffenen Frauen und ein erhöhter Ressourcenverbrauch für das Gesundheitssystem zu erwarten wären (Mittendorf et al. 2007).

Eine systematische Evaluation der klinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkrebsfrüherkennung wurde für den deutschen Gesundheitskontext bisher nicht durchgeführt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 19.12.2006 in seinem Beschluss mit dem Verweis auf noch offene Fragen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm mit HPV-DNA-Test derzeit nicht sinnvoll ausgestaltet werden könne, eine Einbeziehung der HPV-DNA-Diagnostik in die Früherkennungsuntersuchung für das Zervixkarzinom abgelehnt. Er hat insbesondere darauf hingewiesen, dass ein Nachweis dafür gegeben sein müsse, dass die Zervixkarzinominzidenz bzw. –mortalität durch einen HPV-Test als primäre Früherkennungsuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Zytologie) gesenkt werden könne (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2006).

5.2 Public Health Relevanz

Bevölkerungsbezogene Krebsfrüherkennungsprogramme spielen eine wichtige Rolle in der Reduktion der Morbidität und Mortalität durch bösartige Neubildungen. Wie bei allen medizinischen Interventionen sollte auch bei der Krebsfrüherkennung, das Erlangen eines größtmöglichen Nutzens bei einer Balance zwischen Nutzen und Kosten angestrebt werden.

Das derzeitig praktizierte Zervixkarzinomfrüherkennungsprogramm hat Mängel in verschiedenen Bereichen, die zum einen zu einer Verminderung der Gesamteffektivität und zum anderen zu erhöhten Ressourcenverbräuchen und Kosten führen. Die Teilnahmerate am jährlichen Screening liegt unter 50 %, wobei der Hauptanteil

regelmäßig gescreenter Frauen junge Frauen im Alter von 20 bis 45 Jahre sind (Schenck und von Karsa 2000; Klug und Blettner 2003). Der aktuell eingesetzte zytologische Screeningtest nach Papanicolaou hat eine nur geringe Sensitivität von unter 50 % (McCrorry und Matchar 1999; Schneider et al. 2000; Petry et al. 2003). Gleichzeitig wird in Deutschland ein jährliches Screeningintervall empfohlen, während die meisten anderen europäischen Ländern Screeningintervalle zwischen 2 und 5 Jahren empfehlen.

Eine Optimierung der Zervixkarzinomfrüherkennungsuntersuchung durch zum Beispiel verbesserte Screeningverfahren und eine Erhöhung der Teilnahmerate am Screening bei gleichzeitiger möglicher Einsparung von Ressourcen durch eine Erhöhung des Screeningintervalls bzw. durch ein risikoadaptiertes Screening wird derzeit von Experten und Entscheidungsträgern eingehend diskutiert (Sawaya et al. 2000; Sawaya et al. 2003; Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE 2004; Sawaya 2004) und ist sowohl in medizinischer als auch in gesundheitsökonomischer Sicht von hoher gesundheitswissenschaftlicher und gesundheitspolitischer Relevanz.

Der Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Screeningverfahren bietet hier die Möglichkeit sowohl Effektivität als auch Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung zu verbessern. Im Vergleich zur Zytologie weist der HPV-Test eine deutlich verbesserte Sensitivität sowie einen höheren negativen Vorhersagewert auf, und bietet damit die Möglichkeit, durch ein risikoadaptiertes Vorgehen in Screening und Therapie des Zervixkarzinoms, Ressourcen effizienter zu verteilen.

Ein Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren ist jedoch aufgrund der im Vergleich zur Zytologie relativ niedrigeren Spezifität umstritten und führt aktuell zu kontroversen Meinungen in der Fachwelt.

Essentielle Public-Health und gesundheitspolitisch relevante Fragen sind für den gesamtdeutschen Kontext bisher unbeantwortet: Gibt es einen eindeutigen positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms und wie groß ist dieser? Wie verhält sich das Kosteneffektivitätsverhältnis, wenn einerseits zusätzliche Kosten in der Diagnostik und andererseits Einsparungen im Therapie- und Nachsorgebereich zu erwarten sind? Welches sind die optimalen Screeningbedingungen?

Ob der HPV-Test in die primäre Vorsorge eingeführt werden wird oder nicht, wird letztendlich eine gesundheitspolitische Entscheidung sein.

Anhand der zum heutigen Zeitpunkt verfügbaren Evidenz sollte daher geklärt werden, inwieweit sich durch den Einsatz dieser Technologie die Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung erhöhen lässt und mit welchen Auswirkungen die Einführung des HPV-DNA-Screening auf die Kosten und Kosteneffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung gerechnet werden muss.

Risiken und Nutzen der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren werden zwar aktuell kritisch diskutiert, eine systematische Evaluation der klinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung wurde für den deutschen Gesundheitskontext bisher jedoch nicht durchgeführt.

Die systematische Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik mittels entscheidungsanalytischer Modellierung ist Thema dieser Dissertation und soll einen Beitrag dazu leisten, Entscheidungsträger in diesem schwierigen und von vielen Determinanten abhängigen Entscheidungsprozess zu unterstützen und somit richtungweisend im Sinne einer Politikberatung zu sein. Insgesamt soll damit ein Beitrag zur sinnvollen Optimierung der Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung und der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen geleistet und dringender Forschungsbedarf aufgedeckt werden.

6 Ziele und wissenschaftliche Fragestellungen

6.1 Ziele

Hauptziel dieser Dissertation ist eine systematische Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren allein oder in Kombination mit dem konventionellen Zytologieverfahren (Papanicolaou-Test) im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. Anhand der zum heutigen Zeitpunkt verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz soll mittels eines entscheidungsanalytischen Ansatzes geklärt werden, ob sich durch den Einsatz des HPV-DNA-Screeningverfahrens die Effektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung erhöhen lässt, ob dadurch die Lebenserwartung erhöht werden kann und mit welchen Auswirkungen auf die Kosten und Kosteneffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung gerechnet werden muss.

Zusätzlich werden zentrale Fragen bearbeitet wie z. B. die Bestimmung der optimalen Kombination von verschiedenen Primärscreeningverfahren, Screeningintervall und der unteren und oberen Altersgrenze für das Screening. Ziel ist dabei die Bestimmung einer optimalen Screeningstrategie für die Zervixkrebsfrüherkennung, um eine Unter-, Über- oder Fehlversorgung zu vermeiden.

Aus diesen Ergebnissen werden Empfehlungen für das Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland unter spezifischer und expliziter Berücksichtigung ethischer Aspekte abgeleitet und weiterer dringender Forschungsbedarf identifiziert.

Das Ergebnis dieser Dissertation soll einen Beitrag zur Unterstützung der Meinungsbildung insbesondere auch von Entscheidungsträgern leisten und damit richtungweisend im Sinne einer Politikberatung sein. Insgesamt soll damit ein Beitrag zur sinnvollen Optimierung der Langzeiteffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung und der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen geleistet und dringender Forschungsbedarf identifiziert werden.

6.2 Wissenschaftliche Fragestellungen

Im Folgenden werden die konkreten wissenschaftlichen Fragestellungen des Dissertationsthemas formuliert und erläutert.

- Wie ist die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland zu bewerten?

Kurzzeiteffektmaße wie die diagnostische Testgüte (Sensitivität und Spezifität des Screeningverfahrens) sind keine ausreichenden Kriterien zur Beurteilung der Effektivität (Nutzen) des Einsatzes einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung. Kardinale Frage ist, ob der Einsatz des Screeningverfahrens die Langzeitmortalität durch Vermeidung von zervixkrebsbedingten Todesfällen reduziert bzw. die Lebenserwartung erhöht.

Randomisierte klinische Studien zur Untersuchung der Langzeit-Effektivität von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen sind langwierig, teuer und ethisch schwierig durchzuführen.

Mittels entscheidungsanalytischer Modellierung wird die medizinische Langzeit-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland gemessen an den Zielparametern vermiedene Krebsfälle und Krebstodesfälle sowie gewonnene Lebenszeit für verschiedene Screeningstrategien ermittelt. Entscheidungsanalytische Markov-Modelle sind mathematische Modelle, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung widerspiegeln. Diese bieten einen validen, systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz (Sonnenberg und Beck 1993; Cantor et al. 2003; Etzioni und Thomas 2004), um die wissenschaftliche Evidenz zu der diagnostischer Testgüte mit den Parametern der Langzeitprognose und mit ökonomischen Parametern zu verknüpfen und wurden in zahlreichen Ländern, insbesondere in den USA bereits zur systematischen Evaluation von Zervixkrebsfrüherkennungsverfahren eingesetzt (Eddy 1990; Sherlaw-Johnson et al. 1994; Brown und Garber 1999; McCrory und Matchar 1999; Hutchinson und Farber 2000; Myers et al. 2000; Payne et al. 2000; Goldie et al. 2001; Montz et al. 2001; Mandelblatt et al. 2002).

- Wie verhält sich die gesundheitsökonomische Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung mit der HPV-DNA-Diagnostik im Kontext des deutschen Gesundheitssystems?

Im Rahmen des Wirtschaftlichkeitsgebots (§12 Abs. 1 SGB V) dürfen die Leistungen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der ambulanten Vertrags- (zahn-) ärztlichen Versorgung sind nur dann abrechnungsfähig, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen deren diagnostischen oder therapeutischen Nutzen sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit - auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - anerkannt hat (§135 Abs.1 SGB V) (Anonymous 2000).

Zur Evaluation der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung reicht es jedoch nicht aus, allein die absoluten Kosten oder die relativen zusätzlichen Kosten der HPV-DNA-Diagnostik als ökonomisches Maß zu ermitteln. Folgekosten und eingesparte Folgekosten sind ebenso zu berücksichtigen. Es ist also zu untersuchen, wie sich das Kosteneffektivitätsverhältnis verhält, wenn einerseits zusätzliche Kosten in der Diagnostik und andererseits Einsparungen im Therapie- und Nachsorgebereich zu erwarten sind und die Nettokosten dem medizinischen Nutzen gegenübergestellt werden.

In dieser Entscheidungsanalyse werden die durchschnittlichen absoluten Gesamtlebenszeitkosten und die inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse der untersuchten Screeningstrategien ermittelt.

Ferner werden neben den Zielparametern Lebenserwartung und Lebenszeitkosten andere für die Entscheidungsfindung und Bedarfsplanung wichtige klinische Zielparameter evaluiert. Zusätzlich werden die dem entscheidungsanalytischen Modell zugrunde liegenden Annahmen im Rahmen von Sensitivitätsanalysen modifiziert und ihr Einfluss auf das Analyseergebnis untersucht. Dies ermöglicht außerdem die Identifikation kritischer Parameter, für die Forschungsbedarf besteht.

- Für welche Zielpopulation (z. B. Altersgrenzen) ist ein Screening mit der HPV-DNA-Diagnostik zu empfehlen?

Hierzu wird in Sensitivitätsanalysen sowohl die optimale untere und obere Altersgrenze für das Zervixkrebscreening per se als auch die optimale untere Altersgrenze für den Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik in der Zervixkrebsfrüherkennung identifiziert, um eine Über-, Unter- oder Fehlversorgung zu vermeiden. Weiterführend werden Screeningstrategien aufgezeigt, die ein risikoadaptiertes Screening erlauben.

- Welche Screeningintervalle sind für welche Zielpopulation zu empfehlen?

In Sensitivitätsanalysen wird durch eine Variation der Screeningintervalle das optimale Screeningintervall für die jeweilige Zielpopulation ermittelt, um so durch ein risikoadaptiertes Vorgehen eine Über-, Unter- oder Fehlversorgung zu vermeiden und die Zervixkrebsfrüherkennung zu optimieren.

- Welche Teilnahmerate der Zielpopulation muss für die Sicherstellung des Erfolges eines Screening mit dem HPV-DNA-Test erreicht werden?

Die Gesamteffektivität der Zervixkarzinomfrüherkennung wird von der Teilnahmerate am Screening, dem Screeningintervall sowie der Effektivität der Testverfahren und der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen bestimmt. In Deutschland entspricht das Früherkennungsprogramm einem so genannten opportunistischen Screening, das heißt Frauen werden nicht aktiv zum Screening eingeladen, sondern eine Früherkennungsuntersuchung erfolgt im Rahmen eines Routinebesuchs beim Gynäkologen mit informierter Zustimmung (Klug und Blettner 2003). Die Teilnahmeraten am jährlichen Screening werden auf etwa 36 % - 51 % für Deutschland geschätzt (Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 1998; Schenck und von Karsa 2000; Klug und Blettner 2003).

Durch eine Variation der Teilnahmerate in Sensitivitätsanalysen wird ihr Einfluss auf die Effektivität und Kosteneffektivität der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren untersucht.

- Welche Empfehlungen können für den Einsatz in Deutschland im Hinblick auf das Krebsfrüherkennungsprogramm unter besonderer Berücksichtigung der medizinischen und gesundheitsökonomischen Implikationen gegeben werden?

Basierend auf den Analyseergebnissen werden innerhalb des Kontextes des deutschen Gesundheitssystems Empfehlungen für das Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland unter spezifischer und expliziter Berücksichtigung medizinischer und gesundheitsökonomischer Faktoren abgeleitet. Dies soll einen Beitrag zur Unterstützung der Meinungsbildung insbesondere von Entscheidungsträgern leisten, und damit der Optimierung der Effektivität und der Ressourcenallokation in der Zervixkarzinomfrüherkennung dienen.

7 Methodisches Vorgehen

Der relevante Zeithorizont für Screeningmaßnahmen zur Früherkennung des Zervixkrebses liegt im Bereich mehrerer Dekaden bis zu lebenslang. Aus diesem Grund gibt es keine ausreichenden empirischen Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien und Studien zur Testgüte der Screeningtests müssen systematisch, transparent und nachvollziehbar mit den Ergebnissen weiterer Studien (z.B. epidemiologischer Studien zum Krankheitsverlauf und der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms) verknüpft werden. In diesen Fällen sind entscheidungsanalytische Modellierungsstudien durchzuführen (Siebert 2003).

Zur Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeitauswirkungen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung wurde eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt. Kosteneffektivitätsanalysen sind die Methode der Wahl, um die medizinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen eines Technologieeinsatzes in quantitative Beziehung zu setzen (Gold et al. 1996; Leidl 1998). Ziel der Methode ist es, Entscheidungsträger bei der rationalen Allokation von Ressourcen zu unterstützen (Wasem und Siebert 1999).

7.1 Wissenschaftliche Vorleistungen

Im Rahmen eines Health Technology Assessment (HTA) zum Thema „Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen - Gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse“, welches vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherheit (BMGS) und dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Auftrag gegeben wurde (Siebert 2003), wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell zum Screening auf Zervixkrebs für den gesamtdeutschen Kontext entwickelt. Dies geschah in Kooperation mit international führenden Experten und Entwicklern entscheidungsanalytischer Modelle zum Zervixkarzinomscreening (Prof. Sue Goldie, Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA. Dr. Evan Myers, Center for Clinical Health Policy Research-Evidence-Based Practice Center and Division of General Internal Medi-

cine, Duke University, Durham, North Carolina, USA). Es wurde außerdem ein internationales, interdisziplinäres Netzwerk (German Cervical Cancer Screening Model Group) von Experten aus den Bereichen Tumorepidemiologie, Zytologie, Gynäkologie, Gesundheitsökonomie, und entscheidungsanalytische Modellierung etabliert (German Cervical Cancer Screening Model Group).

Dieses auf den deutschen Kontext abgestellte entscheidungsanalytische Markov Modell (GCCSM: German Cervical Cancer Screening Model) berücksichtigt deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische Daten und wurde intern und extern anhand von Beobachtungsdaten aus verschiedenen deutschen Krebsregistern validiert. Es wurde im Rahmen des oben genannten HTA-Berichts eingesetzt, um Analysen zur Effektivität und Kosteneffektivität neuer Screening-Technologien im Vergleich zum konventionellen Screening für den deutschen Kontext durchzuführen (Siebert et al. 2002; Siebert et al. 2002; Siebert et al. 2002; Sroczynski et al. 2002; Sroczynski et al. 2002; Sroczynski 2003; Sroczynski et al. 2003). Das German Cervical Cancer Screening Model berücksichtigte jedoch weder im natürlichen Krankheitsverlauf die Heterogenität der Population bezüglich einer HPV-Infektion noch wurde in den untersuchten Screeningstrategien die HPV-DNA-Diagnostik eingeschlossen.

Das entscheidungsanalytische Modell ist modular programmiert und damit flexibel und anpassungsfähig. Es wurde für die Fragestellungen dieser Dissertation erweitert und modifiziert. Weiterhin stand das bereits etablierte interdisziplinäre Experten-Netzwerk für Diskussion und Beantwortung klinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Fragen im Rahmen der Themenstellung zur Verfügung und wurde um weitere nationale und internationale Experten im Bereich HPV-DNA-Diagnostik und Modellierung ergänzt.

7.2 Entwicklung des Markov-Modells

7.2.1 Modell-Struktur

Im Rahmen dieses Projektes wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, das den natürlichen Krankheitsverlauf der Zervixkarzinomentwicklung und den Krankheitsverlauf unter verschiedenen Screeningstrategien mit den jeweils an-

fallenden Kosten für Screening, Diagnostik und Behandlung einer Kohorte von Frauen über deren Lebenszeit abbildet.

Basierend auf dem für den deutschen Kontext entwickeltes German Cervical Cancer Screening Model (Siebert et al. 2006) und dem Modell von Legood et al. (Legood et al. 2006) für Großbritannien wurde ein erweitertes und an die Fragestellungen der vorliegenden Dissertation angepasstes entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, um dieses zur systematischen Evaluation der Langzeitkonsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung einzusetzen. Im Folgenden wird das entscheidungsanalytische Studiendesign mit Modellstruktur und Modellparameter dargestellt.

Struktur des Markov-Modells für den natürlichen Krankheitsverlauf

Das Markov-Modell bildet den natürlichen Krankheitsverlauf (Abbildung 1) und den Krankheitsverlauf unter verschiedenen Screeningstrategien mit den jeweils anfallenden Kosten für Screening, Diagnostik und Behandlung einer Kohorte von Frauen über deren Lebenszeit ab. Die Kohorte kann im zeitlichen Verlauf verschiedene Gesundheitszustände durchlaufen, die basierend auf den zytologisch-histologischen Stadien der Zervixkrebserkrankung festgelegt sind.

In Deutschland wird die Münchner Zytologie-Klassifikation des Papanicolaou-Tests verwendet. Internationale Studien zur Sensitivität des Papanicolaou-Tests sind jedoch vorwiegend in Bethesda-Klassifikation (ASC-US, low-grade SIL, high-grade SIL) oder in der Histologie-Klassifikation nach Richart (CIN 1, CIN 2, CIN 3 und CIS) angegeben. Die Gesundheitszustände (Markov-Zustände) des entscheidungsanalytischen Modells sind aus diesem Grund basierend auf der CIN-Klassifikation aufgebaut, da diese leichter auf die Münchener Pap-Klassifikation abgebildet werden kann (CIN 1 und 2: Pap IIID; CIN 3 und CIS: Pap IV; invasives Karzinom: Pap V).

Das Markov Modell umfasst 20 Gesundheitszustände: (1) Keine Läsion und HPV-negativ, (2) keine Läsion und HPV-positiv, (3) CIN 1, (4) CIN 2, (5) CIN 3 und CIS, (6) Zustand nach benigner Hysterektomie, (7 bis 10) nicht diagnostiziertes invasives Karzinom FIGO I bis FIGO IV, (11 bis 14) diagnostiziertes invasives Karzinom FIGO I

bis FIGO IV, (15 bis 18) FIGO I bis IV Überleben, (19) Tod durch Zervixkarzinom, (20) Tod durch andere Ursache.

Der lebenslange Zeithorizont der Analyse wird in gleichgroße zeitliche Intervalle (Markov-Zyklus) von einem Jahr unterteilt, in denen die Frauen von einem zum anderen Gesundheitszustand übertreten oder im aktuellen Zustand verweilen können.

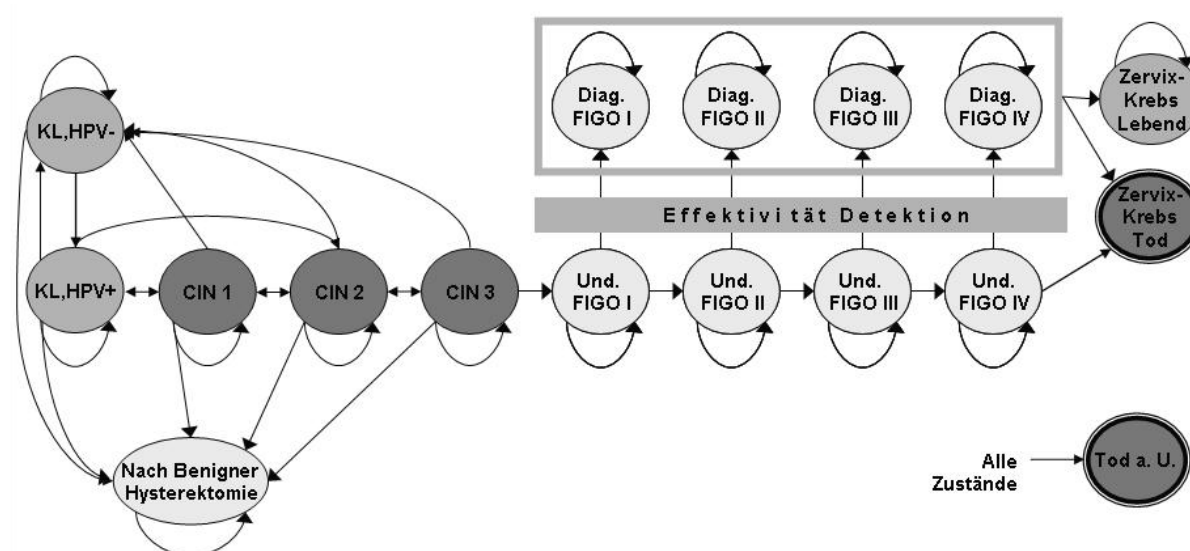
Frauen können aufgrund eines invasiven Zervixkarzinoms basierend auf den krebstadienspezifischen Überlebenskurven oder aus anderer Ursache in Abhängigkeit des Alters sterben, sie können in ihrem Gesundheitszustand verweilen oder zu einem anderen Gesundheitszustand progredieren oder regredieren. Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms kann nur durch eine Progressionsabfolge über eine persistierende HPV-Infektion (Zustand: Keine Läsion und HPV-positiv) und die Entwicklung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Zustände: CIN 1, CIN 2, CIN 3 / CIS) erfolgen. Eine spontane Krebsentwicklung ohne vorherige HPV-Infektion und Entwicklung von Dysplasien wird im Modell nicht zugelassen, da sie in der Fachliteratur als nicht wahrscheinlich angesehen wird. Das Modell berücksichtigt dabei nicht die Heterogenität der Population bezüglich der Infektion mit unterschiedlichen HPV-Typen.

Die intraepithelialen Neoplasien können regredieren. Eine Regression vom Gesundheitszustand des invasiven Karzinoms wurde im Modell ausgeschlossen. Eine Frau kann zu jeder Zeit mit Ausnahme der Stadien mit invasivem Karzinom einer ausschließlich benignen Hysterektomie unterzogen werden und wird dann nicht mehr auf Zervixkrebs gescreent. Zervikale intraepitheliale Neoplasien können durch ein auffälliges Screeningtestergebnis entdeckt und gemäß der deutschen klinischen Praxis kontrolliert oder behandelt werden. Behandelte Frauen gehen in den Gesundheitszustand "Keine Läsion, keine HPV-Infektion" zurück. Unabhängig vom Screening kann ein Zervixkarzinom auch aufgrund von klinischen Symptomen entdeckt werden. Wird ein Zervixkarzinom entweder durch Screening oder aufgrund klinischer Symptomatik entdeckt, so wird es gemäß der deutschen klinischen Praxis behandelt. An einem Zervixkarzinom erkrankte und behandelte Frauen werden nicht wieder in die Popula-

tion für das Primärscreening zurückgeführt. Hier wird die vereinfachte Annahme getroffen, dass eine Hysterektomie erfolgte, was für die meisten Frauen zutrifft.

Abbildung 1 stellt eine vereinfachte Darstellung (Blasendiagramm bzw. Erreichbarkeitsgraph) des natürlichen Krankheitsverlaufs (Natural History) im Markov-Modell dar.

Abbildung 1: Blasendiagramm: Natürlicher Krankheitsverlauf des Zervixkarzinoms (Natural History) im Markov-Modell



KL = Keine Läsion. HPV = Human Papillomavirus. CIN = Cervicale Intraepitheliale Neoplasie. CIN 3 repräsentiert CIN 3 plus Carcinoma in situ. Und. = nicht diagnostiziertes Zervixkarzinom. Diag. = diagnostiziertes Zervixkarzinom. FIGO = Karzinomeinteilung nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Screeningstrategien

Es wurden insgesamt 18 verschiedene Screeningstrategien miteinander verglichen. Folgende Testverfahren wurden einbezogen:

- Pap-Test allein ab dem 20. Lebensjahr
- HPV-DNA-Test allein ab dem 30. Lebensjahr unter Beibehaltung des Pap-Tests vom 20. bis 29. Lebensjahr

- Pap-Test und HPV-DNA-Test in Kombination ab dem 30. Lebensjahr unter Beibehaltung des Pap-Tests vom 20. bis 29. Lebensjahr
- HPV-DNA-Test ab dem 30. Lebensjahr und Pap-Triage für die Abklärungsdagnostik von positiven HPV-Testergebnissen unter Beibehaltung des Pap-Tests vom 20. bis 29. Lebensjahr
- Kein Screening

Für diese Testverfahren wurden jeweils verschiedene Screeningintervalle, zum Teil risikoadaptiert je nach Testergebnis untersucht. Die sich aus der Kombination ergebenden 18 Screeningstrategien sind in Tabelle 7 aufgeführt.

In jüngsten Publikationen wurde der Einsatz von einem sensitiveren Test (HPV) gefolgt von einem Test höherer Spezifität (Pap) bei initialem positivem Befund des ersten Tests als geeignet betrachtet, die geringere Spezifität des ersten Tests auszubalancieren (Cuzick et al. 2008; Naucner et al. 2009). Aus diesem Grund wurden die HPV mit Pap-Triage Strategien im Modell evaluiert.

Tabelle 7: Im Modell verglichene Screeningstrategien

	Screeningtest	Alter bei Screening-Beginn (J)	Alter bei Screening-Ende (J)	Intervall Screening (J)	
1.	Kein Screening	---	---	---	Allgemeine Referenzstrategie in der Entscheidungsanalyse
2. – 5.	Pap allein	20	---	1 / 2 / 3 / 5	Jährliches Pap Screening: Aktuelle Referenzstrategie in Deutschland
6. – 9.	HPV allein	Pap allein: 20 HPV allein: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 1 HPV allein: 1, 2, 3, 5	Vor dem 30 J jährlicher Pap-Test, ab 30 J HPV-Screening
10. – 12.	HPV allein	Pap allein: 20 HPV allein: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 2 HPV+Pap: 2, 3, 5	Vor dem 30 J Pap alle 2 Jahre, ab 30 J HPV-Screening
13. – 15.	Pap + HPV	Pap allein: 20 HPV+Pap: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 2 HPV+Pap: 2, 3, 5	Vor dem 30 J Pap alle 2 Jahre, ab Alter 30 HPV+Pap Screening
16. – 18.	HPV + Pap Triage	Pap allein: 20 HPV+Pap Triage: 30	Pap allein: 29	Pap allein: 2 HPV-negativ: 2, 3, 5 HPV-positiv: 1	Vor dem 30 J Pap alle 2 Jahre. Ab Alter 30 HPV-Screening mit Pap-Triage für HPV-positive Ergebnisse. HPV- und Pap-positive werden weiter diagnostiziert und ggf. therapiert oder im 1J Intervall überwacht. HPV-negative Frauen erhalten ein längeres Screeningintervall.

HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahre. Pap = Test nach Papanicolaou.

7.2.2 Modellparameter

Datenerhebung

Es wurden numerische Anpassungen und Änderungen in den bereits vorhandenen Daten der Modellparameter (klinische und epidemiologische Daten, Kostendaten) des German Cervical Cancer Screening Model durchgeführt, sowie zusätzliche Daten für neue HPV-spezifische Modellparameter erhoben. Hierzu wurden internationale Modelle für HPV-basierte Zervixkarzinomscreeningverfahren gesichtet und relevante Daten für Modellparameter systematisch extrahiert, Literaturrecherchen zu deutschen Daten für Modellparameter durchgeführt sowie unpublizierte Daten von Experten erfragt und Expertenschätzungen vorgenommen. Weiterhin stand das internationale, interdisziplinäre Netzwerk (German Cervical Cancer Screening Model Group) von Experten aus den Bereichen Tumorepidemiologie, Zytologie, Gynäkolo-

gie, Gesundheitsökonomie, Metaanalyse, HTA und entscheidungsanalytische Modellierung zur Beratung und Diskussion bestimmter methodische und inhaltlicher Fragen zur Verfügung.

Zusammenfassend wurden deutsche klinische, epidemiologische und ökonomische Daten sowie internationale Daten zu den einzelnen Modellparametern erhoben und in den dafür entwickelten Datenbanken gespeichert. Notwendige Datentransformationen wurden durchgeführt, um die Daten für das entscheidungsanalytische Modell kompatibel zu machen.

Im Folgenden werden die Datenerhebung der jeweiligen Modellparameter und die Datenbanken beschrieben.

Die folgenden Datenbanken wurden generiert, um die Informationen zu den Modellparametern systematisch zu speichern und notwendige Datentransformationen und Berechnungen zu ermöglichen:

- Klinische Datenbank (medizinische Vorgehensweisen etc.)
- Epidemiologische Datenbank (Progressions-, Regressionsraten, Mortalität, Inzidenz, Prävalenz)
- Testgüte der Screeningverfahren Datenbank (Sensitivität, Spezifität)
- Ökonomische Datenbank (Preise, Mengen, Kosten)

Im Folgenden werden die Datenerhebungen der jeweiligen Modellparameter und die Datenbanken beschrieben.

- **Klinische Daten**

Das Markov-Modell wurde basierend auf das in Deutschland angewandte Klassifikationssystem für zytologische und histologische diagnostische Befunde aufgebaut. Es

wurden aktuelle deutsche Daten zur klinischen Praxis einschließlich zytologischem Screening, HPV-basierter Diagnostik, Diagnose und Behandlung von Zervixkrebs und seinen Präkanzerosen erhoben. Hierzu wurden mittels Literaturrecherche (siehe Anhang Tabelle 36 bis Tabelle 37) aktuelle Praxisleitlinien und Empfehlungen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2003; Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2004; Tumorzentrum München 2004; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008) sowie Expertenschätzungen (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry, akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin) herangezogen.

- **Epidemiologische Daten**

Epidemiologische Daten wurden von den deutschen Krebsregistern, aus deutschen klinischen Studien und aus internationalen entscheidungsanalytischen Modellierungsstudien zum HPV-basierten Zervixkarzinomscreening erhoben. Es bestand hierfür bereits eine Kooperation und enge Zusammenarbeit mit den Krebsregistern München (Prof. Dr. med. Jutta Engel, M. P. H. und Prof. Dr. Dieter Hölzel, Tumorregister München, LMU München), Saarland (Dr. med. Christa Stegmaier, Krebsregister Saarland, Saarbrücken und Prof. Dr. med. Hermann Brenner, M. P. H., DZFA, Universität Heidelberg) und das Gemeinsame Krebsregister in Berlin (Dr. Roland Stabenow, Gemeinsames Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin) aus dem früheren Projekt sowie eine neue Kooperation mit den klinischen Experten deutscher klinischer Studien zum HPV-Screening (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin). Weitere Experten aus verschiedenen Bereichen (siehe Tabelle 23: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model) standen zur Beratung zur Verfügung.

Die folgenden Daten wurden erhoben:

- Natürliche Erkrankungsprogression und –regression (HPV-Infektion, Zervixzell dysplasien, invasives Karzinom) basierend auf das in Deutschland angewandte zytologische (Papanicolaou I bis V) und histologische Klassifikationssystem (CIN 1 bis CIN 3 / CIS).
- Prävalenz der HPV-Infektion, histologischen Läsionen (CIN 1, CIN 2, CIN 3 / CIS): durchschnittliche und altersspezifische Daten aus deutschen klinischen Studien in einer Routine-Screeningpopulation.
- Verteilung der Zervixkrebsstadien (FIGO I bis IV): durchschnittliche Daten für eine Population nicht gescreenter Frauen und eine Population gescreenter Frauen. Die Daten stammen aus deutschen Krebsregistern. Die Beschreibung einer nicht gescreenten deutschen Population erfolgte mittels Krebsregisterdaten vor Einführung des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms 1971.
- Zervixkrebsinzidenz: durchschnittliche und altersspezifische Daten für eine Population nicht gescreenter Frauen und eine Population gescreenter Frauen. Die Daten stammen aus deutschen Krebsregistern.
- Zervixkrebsmortalität: durchschnittliche und altersspezifische Daten für eine Population nicht gescreenter Frauen und eine Population gescreenter Frauen aus deutschen Krebsregisterdatenbanken.
- Zervixkrebsstadienspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten: durchschnittliche Daten für eine Population gescreenter Frauen aus deutschen Krebsregisterdatenbanken.
- Lebenszeitrisiko, an Zervixkrebs zu erkranken: Deutsche Daten aus der Literatur.
- Benigne Hysterektomie: durchschnittliche und altersspezifische Daten.

- Lebenszeitrisko, eine benigne Hysterektomie zu erfahren: Deutsche Daten aus der Literatur.
- Teilnahmerate am Screening: durchschnittliche und altersspezifische deutsche Daten aus der Literatur.
- Hintergrundsterblichkeit: altersspezifische Sterberaten der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung vom Statistischen Bundesamt Deutschland.
- Daten zur Testgüte von HPV-DNA-Diagnostik und Zytologie

Daten zur Sensitivität und Spezifität der Screeningverfahren wurden aus deutschen klinischen Studien und internationalen Metaanalysen aus der Literatur in einer umfassenden systematischen Literaturrecherche erhoben, die sich zeitlich an die Recherche des Health Technology Assessment-Berichts von Mittendorf et al. (Mittendorf et al. 2007) bis Februar 2009 anschloss (siehe Anhang Tabelle 36 bis Tabelle 37).

- **Kostendaten**

Die Erhebung von ökonomischen Primärdaten wie Mengen- und Preisgerüste und ihre Zusammenführung zu Kostendaten für das Zervixkarzinom-Screening und die Zervixkarzinomtherapie in Deutschland wurde in Zusammenarbeit mit den ökonomischen Experten (Dr. Pamela Aidelsburger und Katharina Lang, CAREM GmbH, München-Sauerlach) durchgeführt. Hierzu wurden Mengengerüste aus Angaben in Empfehlungen und Richtlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms ergänzt durch Expertenschätzungen erhoben. Als Kostenarten wurden ausschließlich direkte medizinische Kosten wie Screeningtests, konfirmatorische diagnostische Tests, ambulante und stationäre Versorgung, Arzneimitteltherapie, operative Therapie und palliative Maßnahmen berücksichtigt.

Im Folgenden werden die einzelnen Modellparameterdaten beschrieben und die verwendeten Quellen angegeben.

Klinische Daten

Weiteres Vorgehen nach initialem diagnostischen Testbefund

Das weitere medizinische Vorgehen nach einem initialen diagnostischen Testbefund bei den verschiedenen Screeningstrategien wurde in einer Experteneinschätzung (N= 3) erhoben. Hierzu wurden drei klinische Experten (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin) befragt. Die Häufigkeiten für weitere zytologische Tests oder HPV-DNA-Tests, Abklärung durch Kolposkopie (und Biopsie bei positiver Kolposkopie) sowie ggf. therapeutischen Maßnahmen bei Läsionen oder invasivem Zervixkrebs in Abhängigkeit vom initialen Testergebnis sind in den folgenden drei Tabellen angegeben.

Tabelle 8 beschreibt das Vorgehen nach einem initialen zytologischen Testbefund, die anderen beiden Tabellen beschreiben das Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Test allein (Tabelle 9) oder bei Vorliegen beider Testergebnisse (Tabelle 10).

Je nach zusätzlichem diagnostischem Ergebnis wurden die folgenden weiteren Vorgehensweisen in der klinischen Praxis in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien angenommen.

Bei allen Pap-allein-Strategien wurde nach zweimaligem negativem Testergebnis im weiteren Verlauf die nächste normale Früherkennung abgewartet, die je nach Strategie in 1, 2, 3 oder 5 Jahren durchgeführt wurde. Bei einer Persistenz über 12 Monate oder einem weiteren positiven Befund nach vorherigem negativen Befund, wurde eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet. Ein zytologischer Test wurde beim Erstbefund ASC-US (Pap I/W) alle 6 Monate, bei LSIL und HSIL (Pap III, IIID, IV) alle 3 Monate durchgeführt. Ein HPV-Test wurde nach 12 Monaten wiederholt. Bei Verdacht auf invasiven Krebs (Pap V) wurde eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet, ohne weitere Tests.

Tabelle 8: Vorgehen nach initialem zytologischem Screeningtestergebnis (Pap-Testbefund allein)

Zytologischer Befund	Initiales Vorgehen	Anteil (%)
Normal (Pap I/II)	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	100
ASC-US (Pap IIw)	Zytologie	63
	HPV Test	9
	Zytologie+HPV	17
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	8
	Sofortige Therapie (Konisation)	3
LSIL (Pap III/IIId)	Zytologie	46
	HPV Test	10
	Zytologie+HPV	20
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	15
	Sofortige Therapie (Konisation)	9
HSIL (Pap III, IIId, IV)	Zytologie	30
	HPV Test	9
	Zytologie+HPV	14
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	17
	Sofortige Therapie (Konisation)	30
Karzinom (Pap V)	Zytologie	2
	HPV Test	0
	Zytologie+HPV	3
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	43
	Sofortige Therapie (Konisation)	52

ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. HPV = Humanes Papillomavirus. HSIL = High-grade Squamous Intraepithelial Lesion. LSIL = Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion. Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 9 zeigt das Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testbefund.

Bei allen HPV-allein-Strategien wurde nach weiterer zytologischer Kontrolle und/oder HPV-Kontrolle bei einem positiven Befund eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet, ohne weitere Tests. Bei einem negativen Pap-Befund wurden nach 6 Monaten nochmals ein Pap und ein HPV-Test durchgeführt. Bei weiterem negativem Befund wurde die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei einem negativen HPV-Befund wurde der HPV-Test innerhalb von 12 Monaten wiederholt und bei weiterem negativem Befund wurde die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei einem negativen Befund nach einer Kombinationstestung mit Pap- und HPV-Test wurde die nächste normale Früherkennung abge-

wartet. Bei allen positiven Befunden wurde eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet.

Tabelle 9: Vorgehen nach initialem HPV-DNA-Testergebnis (HPV-Testbefund allein)

HPV Befund	Initiales Vorgehen	Mittelwert Anteil (%)
HPV negativ	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	100
HPV Positiv	Zytologie	43
	HPV Test	3
	Zytologie+HPV	27
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	23
	Sofortige Therapie (Konisation)	3

HPV = Humanes Papillomavirus.

Tabelle 10 zeigt das Vorgehen nach initialem zytologischem (Pap) und virologischen (HPV-DNA) Testbefund. Diese Daten wurden sowohl für das Primärscreening mit einer Kombination von HPV-DNA-Test und Pap-Test, als auch für das HPV-Screening plus Pap-Triage für HPV-positiv befundete Frauen eingesetzt. In letzterem Fall ist ausschließlich die Kombination HPV positiv / Pap normal oder abnormal relevant, da nur HPV-positive Frauen einer Pap-Triage unterzogen werden.

Bei allen Kombinationsstrategien, in denen HPV- und Pap-Testergebnisse vorlagen, wurde wie folgt vorgegangen: Bei doppeltnegativen Ergebnissen, also HPV- und Pap-negativem Befund wurde die nächste normale Früherkennung abgewartet. War ein Test beim Screening positiv und wurden zusätzliche Tests gemacht, wurde so vorgegangen, dass bei einem weiteren positiven Testergebnis (unabhängig davon, ob es Pap- oder HPV-Test war) eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet wurde. Bei einem negativen Befund wurde wie bei der HPV-allein-Strategie vorgegangen. Nach zweimaligem testnegativem Befund wurde die nächste normale Früherkennung abgewartet. Bei allen positiven Befunden wurde eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet.

Bei den HPV Strategien mit Pap-Triage für HPV-positiv Befundete wurde wie folgt vorgegangen: Die initial HPV-negativ befundeten Frauen werden mit einem längeren

Screeningintervall je nach Strategie von 2, 3 oder 5 Jahren das nächste Mal gescreent. Die HPV-positiven Frauen werden zu einer Pap-Triage für die weitere Diagnostik eingeteilt. Bei einem normalen Pap-Befund werden die Frauen in 12 Monaten wieder gescreent. Bei einem abnormalen Befund (ASC-US, LSIL, HSIL) wird bei einem weiteren positiven Pap- und/oder HPV-Testbefund eine Kolposkopie (mit ggf. Biopsie bei positiver Kolposkopie) eingeleitet. Bei einem weiteren negativen Pap- oder HPV-Befund wird ein Screening in 12 Monaten durchgeführt.

Tabelle 10: Vorgehen nach initialem zytologischen (Pap-Testbefund) und virologischen (HPV-DNA-Testbefund)

HPV / Pap Befund	Initiales Vorgehen	Mittelwert Anteil (%)				
HPV negativ/Pap normal		Pap Normal				
	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	100				
HPV negativ/Pap abnormal		ASC-US (Pap IIw)	LSIL (Pap III/IIId)	HSIL (Pap III, IIId, IV)	Karzinom (Pap V)	
	Zytologie	67	36	21	0	
	HPV Test	5	8	7	0	
	Zytologie+HPV	20	35	20	0	
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	5	17	30	43	
	Sofortige Therapie (Konisation)	3	4	22	57	
HPV positiv/Pap normal		Pap Normal				
	Zytologie	32				
	HPV Test	5				
	Zytologie+HPV	22				
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	36				
	Sofortige Therapie (Konisation)	5				
HPV positiv/Pap abnormal		ASC-US (Pap IIw)	LSIL (Pap III/IIId)	HSIL (Pap III, IIId, IV)	Karzinom (Pap V)	
	Zytologie	40	25	16	0	
	HPV Test	7	8	6	0	
	Zytologie+HPV	33	23	15	0	
	Kolposkopie, Biopsie bei positiver Kolposkopie	18	30	26	43	
	Sofortige Therapie (Konisation)	2	14	37	57	

ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. HPV = Humanes Papillomavirus. HSIL = High-grade Squamous Intraepithelial Lesion. LSIL = Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion. Pap = Test nach Papanicolaou.

Wenn eine Kolposkopie erfolgte, wird bei negativem Befund für 23 % der Patientinnen ein intensiviertes Follow-up angenommen, für den Rest die nächste Früherkennungsuntersuchung in einem Abstand, wie sie in der jeweiligen Strategie vorgesehen ist. Bei positivem kolposkopischen Befund mit Biopsie wird je nach dem Grading des Biopsie-Ergebnisses unterschiedlich häufig ein intensiviertes Follow-up oder Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin oder eine sofortige Einleitung therapeutischer Behandlungen angegeben (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Maßnahmen nach Kolposkopie-/Biopsiebefund

Vorgehen	Anteil (%)				
Nach negativer Kolposkopie					
Intensiviertes Follow up	23				
Normale Früherkennung	77				
Nach positiver Kolposkopie mit Biopsie					
	Keine CIN	CIN 1	CIN 2	CIN 3 / CIS	Karzinom
Intensiviertes Follow up	53	93	35	3	0
Therapie	3	5	65	97	100
Normale Früherkennung	44	2	0	0	0

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. CIS = Carcinoma in situ.

Intensiviertes Follow-up bedeutet in diesem Fall eine wiederholte Kolposkopie (und Biopsie bei positiver Kolposkopie) bei negativer Kolposkopie, keiner Läsion oder CIN 1 innerhalb von 12 Monaten, bei CIN 2 alle 6 Monate innerhalb von 12 Monaten und bei CIN 3 alle 3 Monate innerhalb von 9 Monaten. Bei Progression erfolgt bei CIN 1 eine Konisation. Bei einer Persistenz oder Progression erfolgt eine Konisation bei CIN 2 und CIN 3. Invasiver Krebs wird nach deutschen Therapierichtlinien FIGO-stadienspezifisch therapeutisch behandelt.

Wahrscheinlichkeit bei einer klinischen Untersuchung unabhängig vom diagnostischen Früherkennungstest ein Zervixkarzinom zu entdecken.

Bei der gynäkologischen Untersuchung kann ein bestehendes Zervixkarzinom unabhängig vom Ergebnis eines diagnostischen Früherkennungstests mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit entdeckt werden. Da hierzu keine Daten in der Literatur verfügbar waren, wurde eine Expertenschätzung herangezogen (Tabelle 12). Hierzu wurden zwei klinische Experten (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen) befragt.

Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit, ein Zervixkarzinom bei klinischer Untersuchung zu entdecken

Vorliegendes FIGO-Stadium	Wahrscheinlichkeit der Entdeckung bei klinischer Untersuchung
FIGO I	0,300
FIGO II	0,600
FIGO II	0,800
FIGO IV	0,875

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Epidemiologische Daten

Stadienspezifische Progression, Regression und Entdeckungsraten

Die jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten der zyto-histologischen Progressionen und Regressionen sowie die jährlichen Entdeckungswahrscheinlichkeiten aufgrund klinischer Symptome, die im Markov-Modell verwendet wurden, wurden in zwei Schritten festgelegt:

1. Das Modell wurde zunächst als Startkonfiguration mit epidemiologischen Parametern aus der internationalen Literatur besetzt.
2. Ausgehend von dieser Startkonfiguration wurden, wo dies aufgrund der vorliegenden Daten möglich war, die Übergangswahrscheinlichkeiten anhand von

Beobachtungsdaten aus deutschen Krebsregistern an den deutschen Kontext angepasst.

Für den ersten Schritt wurden die Daten von qualitativ möglichst hochwertigen publizierten Studien herangezogen, die die derzeitige wissenschaftliche Evidenz des Erkrankungsverlaufs widerspiegeln und dabei die deutsche zyto-histologische Klassifikation verwenden bzw. der Modellstruktur möglichst gut entsprechen. Der zweite Schritt stellt einen Datenanpassungsprozess dar und dient der Kalibrierung des Markov-Modells. Dadurch wird sichergestellt, dass das Modell die deutschen Verhältnisse bezüglich der Epidemiologie und der klinischen Routinestandards repräsentiert. In dem Unterkapitel 7.2.4 wird dieses Vorgehen beschrieben.

In Tabelle 13 sind die nach der Kalibrierung im entscheidungsanalytischen Modell verwendeten jährlichen Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten aufgeführt und die Literaturstellen der internationalen Studien angegeben, auf denen diese Parameter beruhen.

Tabelle 13: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Alter (Jahre)	Jährliche Wahrscheinlichkeit	Quelle
Startprävalenz HPV	-----	15	0,1	(Legood et al. 2006)
Startprävalenz CIN 1	-----	15	0,01	(Legood et al. 2006)
Infektion				
Keine Läsion, HPV-	Keine Läsion, HPV+	15 bis 19	0,1000 bis 0,1700	(Koutsky et al. 1992; Hildesheim et al. 1994; Ho et al. 1998) in (Legood et al. 2006); (Myers et al. 2000) *eigene Anpassung
		20 bis 23	0,1000 bis 0,2025	
		24 bis 29	0,0550	
		30 bis 49	0,0120 bis 0,0140	
		50+	0,0045 bis 0,0050	
Progression				
Keine Läsion, HPV+	CIN 1 (90 %)		0,1075	(Koutsky et al. 1992; Hildesheim et al. 1994; Moscicki et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006) *eigene Anpassung
Keine Läsion, HPV+	CIN 2 (10 %)		0,1075	(Koutsky et al. 1992; Hildesheim et al. 1994; Moscicki et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006) *eigene Anpassung
CIN 1	CIN 2	15 bis 34 35+	0,0176 0,0718	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)
CIN 2	CIN 3	16 bis 34 35 bis 44 45+	0,0389 0,0797 0,1062	(Canfell et al. 2004)
CIN 3	FIGO I	15 bis 24 25 bis 34 35 bis 38 39 bis 49 50 bis 64 65+	0,0011 0,0013 0,0300 0,0650 0,0820 0,0831	(Mandelblatt et al. 2002) *eigene Anpassung
FIGO I	FIGO II		0,2933	(Bearman et al. 1987) *eigene Anpassung
FIGO II	FIGO III		0,2793	(Bearman et al. 1987) *eigene Anpassung
FIGO III	FIGO IV		0,3461	(Bearman et al. 1987) *eigene Anpassung
Nicht-Symptomatisch		Symptomatisch		
FIGO I	FIGO I		0,150	(Bearman et al. 1987)
FIGO II	FIGO II		0,225	(Bearman et al. 1987)
FIGO III	FIGO III		0,600	(Bearman et al. 1987)
FIGO IV	FIGO IV		0,900	(Bearman et al. 1987)
Regression				
Keine Läsion, HPV+	Keine Läsion / HPV-	15 bis 24	0,8026	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)
		25 bis 29 30+	0,4621 0,1083	
CIN 1	Keine Läsion / HPV- (90 %)	15 bis 34 35+	0,1750 0,0851	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Alter (Jahre)	Jährliche Wahrscheinlichkeit	Quelle
CIN 1	Keine Läsion / HPV+ (10 %)	15 bis 34	0,1750	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)
		35+	0,0851	
CIN 2	Keine Läsion / HPV- (50 %)		0,0693	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)
CIN 2	CIN 1 (50 %)		0,0693	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)
CIN 3	Keine Läsion / HPV- (50 %)		0,0693	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)
CIN 3	CIN 2 (50 %)		0,0693	(van Oortmarssen und Habbema 1991; Syrjanen et al. 1992; Munoz et al. 1996; Ho et al. 1998; Myers et al. 2000; Legood et al. 2006)

CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. Karzinoma in situ ist in CIN 3 enthalten. * Eigene Anpassung an die deutsche Epidemiologie einer nicht gescreenten Population.

Benigne Hysterektomierate

Es lagen keine Daten zur altersspezifischen benignen Hysterektomierate in Deutschland in der Literatur vor. Aus diesem Grund wurden die Daten einer englischen Studie von Vessey et al. (Vessey et al. 1992) eingesetzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Altersspezifische jährliche benigne Hysterektomierate aufgrund anderer Ursachen als ein Zervixkarzinom.

Alter	Jährliche Rate benigner Hysterektomie
35-39	0,0088
40-44	0,0113
45-49	0,0107
50 und älter	0,0060

UK = United Kingdom. Quelle: Vessey et al. (Vessey et al. 1992), UK, Daten von 1985 bis 1989.

Mortalität

Die FIGO-stadienspezifischen jährlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten bei einem Zervixkarzinom im 1., 2., 3., 4., und 5. Jahr nach Diagnose/Therapiebeginn wurden aus den Überlebenskurven der im Tumorregister München erfassten Zervixkarzinompatientinnen aus der Region München im Zeitraum 1988-2006 berechnet (zur Verfügung gestellt durch das Tumorregister München; Prof Dr. med. Jutta Engel, M. P. H. und Prof. Dr. Dieter Hölzel, Tumorregister München, LMU München). Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten für FIGO I bis IV waren 94,2 %, 73,5 %, 42,0 % und 27,7 %. Es wurde keine zervixkarzinombedingte Mortalität nach fünf Jahren nach Diagnose bzw. Therapiebeginn angenommen, da ein Versterben aufgrund von Zervixkrebs im Vergleich zu den ersten fünf Jahren relativ gering ist (Myers et al. 2000). Dies deckte sich auch mit den Daten des Tumorregisters München.

Tabelle 15: Jährliche Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Zervixkarzinomstadien (FIGO) in Prozent.

Zustand	Jahr nach Diagnose	Jährliche Überlebenswahrscheinlichkeit
FIGO I	1	0,9910
	2	0,9637
	3	0,9791
	4	0,9893
	5	0,9773
FIGO II	1	0,9360
	2	0,8462
	3	0,8952
	4	0,9055
	5	0,9299
FIGO III	1	0,7180
	2	0,6727
	3	0,7702
	4	0,8038
	5	0,7659
FIGO IV	1	0,5250
	2	0,6057
	3	0,7233
	4	0,7522
	5	0,8093

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. Quelle: Tumorregister München, Daten Region München von 1988 bis 2006.

Für die Modellierung der Hintergrundsterblichkeit wurden die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung vom Statistischen Bundesamt 2004-2006 herangezogen (Statistisches Bundesamt 2007).

Da die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten vom Statistischen Bundesamt auch Frauen, die aufgrund eines Zervixkarzinoms verstorben sind einschließen, wurden die altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten im Modell in altersspezifische Sterberaten umgerechnet und die altersspezifische Sterberate aufgrund eines Zervixkarzinoms von 2004 (Robert Koch Institut (RKI) 2008) von dieser subtrahiert. Diese Hintergrundsterberate wurde wieder in eine jährliche Sterbewahrscheinlichkeit umgerechnet.

Teilnahmeraten an den Früherkennungsmaßnahmen für das Zervixkarzinom

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland hat im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus Abrechnungsdaten von fünf Kassenärztlichen Vereinigungen altersspezifische Teilnahmeraten an der Früherkennungsuntersuchung für das Zervixkarzinom berechnet (Kerek-Bodden et al. 2008). Das Teilnahmeverhalten in dem analysierten Drei-Jahreszeitraum (2002 – 2004) wurde jeweils altersspezifisch (Fünf-Jahres-Gruppen) als Anteil der Frauen, die drei-, zwei- oder einmal bzw. mindestens einmal oder gar nicht im Analysezeitraum an der Früherkennungsuntersuchung teilgenommen haben, analysiert. Teilnahmemuster wie beispielsweise der Prozentsatz der Frauen, die regelmäßig alle 2 Jahre teilnehmen oder der Prozentsatz der Frauen, die noch nie am Screening teilgenommen haben, lassen sich aus diesen Daten nicht berechnen.

Aus den in diesem Bericht grafisch dargestellten Teilnahmeraten über 3 Jahre wurde eine altersspezifische durchschnittliche Teilnahmerate berechnet (siehe Tabelle 16). Hierzu wurden die im Bericht als Goldstandard bezeichneten Daten herangezogen. Das Teilnahmeverhalten in dem analysierten Drei-Jahres-Zeitraum wird dort jeweils altersspezifisch (Fünf-Jahres-Gruppen) als Anteil der Frauen, die dreimal, zweimal oder einmal oder mindestens einmal bzw. gar nicht im Analysezeitraum an der Früherkennungsuntersuchung teilgenommen haben, analysiert. Teilnahmemuster

oder wie hoch der Anteil der Frauen ist, die noch nie gescreent worden sind, lassen sich aus diesen Daten nicht berechnen.

Da für Deutschland keine Daten zur Modellierung des individuellen Teilnahmeverhaltens im zeitlichen Verlauf vorliegen, wird für die Modellierung die vereinfachende Annahme getroffen, dass die Frauenkohorten im gewählten Screeningintervall der jeweiligen Strategie immer konstant mit dieser durchschnittlichen Teilnahme am Screening teilnehmen. Es konnten keine Teilnahmemuster bzw. die Mischung von Frauen mit unterschiedlichem Teilnahmeverhalten im Modell analysiert werden.

Tabelle 16: Altersspezifische durchschnittliche Teilnahme an der Früherkennung zum Zervixkarzinom (Kerek-Bodden et al. 2008)

Alter (Jahre)	Durchschnittliche jährliche Teilnahme
20 bis 24	0,54617
25 bis 29	0,55934
30 bis 34	0,53902
35 bis 39	0,52094
40 bis 44	0,50286
45 bis 49	0,49512
50 bis 54	0,48797
55 bis 59	0,46935
60 bis 64	0,43757
65 bis 69	0,37632
70 bis 74	0,27502
75 bis 79	0,19264
80+	0,09024

Daten zur Testgüte der Screeningverfahren

Für den Einsatz von Studienergebnissen als Parameter in einem entscheidungsanalytischen Screeningmodell müssen die Studien bzw. die berichteten Daten verschiedene Kriterien erfüllen, damit das Modell valide Ergebnisse für die Rahmenbedingungen der Evaluation generiert. Bei der Auswahl der Studien zur Sensitivität und Spezifität der Screeningverfahren wurde auf folgende Kriterien geachtet:

1. Es sollte sich bei den Studienpopulationen um Frauen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko handeln und nicht um aufgrund von bereits stattgefundenen Tests, bestehender Symptomatik oder anderen Merkmalen vorselektierte Risikopopulationen.
2. Der Schwellenwert für ein testpositives Ergebnis des zytologischen Tests in der Studie sollte bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität unabhängig vom tatsächlichen Erkrankungsstadium auf geringgradige Läsionen (LSIL) festgelegt gewesen sein.
3. Nach Möglichkeit sollten statt einfacher Gesamtsensitivität und -spezifität die Likelihoods für das Testergebnis "LSIL oder höher" stratifiziert nach dem jeweiligen tatsächlichen histologischen Gesundheitszustand (CIN 1, CIN 2, CIN 3 / CIS, invasives Karzinom) berichtet worden sein. Die Likelihood ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein Testergebnis zu erhalten unter der Bedingung, dass ein bestimmtes Erkrankungsstadium vorliegt.
4. Es sollte ein gebräuchlicher Referenzstandard (Histologie bzw. unabhängige zweite zytologische Bewertung) bei positiven Befunden eingesetzt worden sein. Ferner sollte eine ausreichend große Fraktion von testnegativen Frauen mit dem Goldstandard untersucht worden sein, um eine valide Berechnung der Sensitivität unter allen testpositiven und testnegativen Kranken zu ermöglichen.
5. Die Auswahl der Patientinnen, bei denen der Goldstandard eingesetzt wurde, sollte zufällig und insbesondere unabhängig von Risikofaktoren oder diagnostischen A-priori-Informationen erfolgt sein. Dies ist wichtig, um eine durch Verification Bias verzerrte Schätzung der tatsächlichen diagnostischen Gütemaße zu erhalten.

In Tabelle 17 sind die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität aus publizierten Metaanalysen geeigneter Studien aufgeführt, die für das Modell verwendet wurden.

Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität von HPV- und Papanicolaou-Screeningtests für die Stadien CIN 1, CIN 2, CIN 3 und invasives Karzinom.

Screeningtest	Zielgröße	Schwellenwert	Sens (%)	95 % KI	Spez (%)	95 % KI	Quelle
HPV (HC2)	Keine CIN	1 pg/ml	---	---	91,7	90,3-93,1	(Cuzick et al. 2008)
HPV (HC2)	CIN 1 und höher	1 pg/ml	80,6	76,3-84,3	---	---	(Cuzick et al. 2006)
HPV (HC2)	CIN 2 und höher	1 pg/ml	98,1	96,8-99,4	---	---	(Cuzick et al. 2008)
HPV (HC2)	CIN 3 und höher	1 pg/ml	98,1	96,8-99,4	---	---	(Cuzick et al. 2008)
Pap	Keine CIN	(LSIL+)	---	---	95,0	94,5-96,4	(McCrorry und Matchar 1999; Nanda et al. 2000)
Pap	CIN 1 und höher	(LSIL+)	47,1	44,8-49,4	---	---	(McCrorry und Matchar 1999; Nanda et al. 2000)
Pap	CIN 2 und höher	(LSIL+)	71,8	67,0-76,2	---	---	(McCrorry und Matchar 1999; Nanda et al. 2000)
Pap	CIN 3 und höher	(LSIL+)	71,8	67,0-76,2	---	---	(McCrorry und Matchar 1999; Nanda et al. 2000)
HPV (HC2) + Pap	Keine CIN	1 pg/ml und (ASC-US+)	---	---	87,3	84,2-90,4	(Arbyn et al. 2006)
HPV (HC2) + Pap	CIN 1 und höher	1 pg/ml und (ASC-US+)	81,5	76,8-84,8	---	---	(Arbyn et al. 2006)
HPV (HC2) + Pap	CIN 2 und höher	1 pg/ml und (ASC-US+)	99,2	97,4-100,0	---	---	(Arbyn et al. 2006)
HPV (HC2) + Pap	CIN 3 und höher	1 pg/ml und (ASC-US+)	99,2	97,4-100,0	---	---	(Arbyn et al. 2006)

KI = Konfidenzintervall. ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. HC = Hybrid Capture. HPV = Humanes Papillomavirus. LSIL = Low-grade Intraepithelial Lesion. Pap = Test nach Papanicolaou. Sens = Sensitivität. Spez = Spezifität.

Im Modell erfolgen bei Frauen mit positivem Testergebnis weitere Diagnose- und Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von den jeweiligen Kategorien des positiven Testergebnisses. Deshalb werden die bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnet, ein bestimmtes positives Testergebnis zu erhalten. Bei Frauen mit negativen Testergebnissen erfolgen keine weiteren Maßnahmen, deshalb müssen hier keine Likelihoods

berechnet werden. Tabelle 18 gibt die Wahrscheinlichkeit, bestimmte Kategorien des Pap-Tests zu erhalten, in Abhängigkeit vom wahren Gesundheitszustand, an. Da die Daten nicht in der für Deutschland üblichen Pap-, sondern in der Bethesda-Klassifikation vorlagen, wurde eine Zuordnung der jeweiligen Kategorien vorgenommen.

Tabelle 18: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives zytologisches Testergebnis zu erhalten, unter der Voraussetzung eines bestimmten wahren Gesundheitszustandes.

Wahrer Gesundheitszustand	Zytologischer Befund	Wahrscheinlichkeit
Keine Läsion	ASC-US (Pap IIw)	0,5250
Keine Läsion	LSIL (Pap III, IIIId)	0,3840
Keine Läsion	HSIL (Pap III, IIIId, IV)	0,0880
Keine Läsion	Karzinom (Pap V)	0,0028
CIN 1	ASC-US (Pap IIw)	0,2330
CIN 1	LSIL (Pap III, IIIId)	0,6880
CIN 1	HSIL (Pap III, IIIId, IV)	0,0780
CIN 1	Karzinom (Pap V)	0,0015
CIN 2, CIN 3	ASC-US (Pap IIw)	0,0970
CIN 2, CIN 3	LSIL (Pap III, IIIId)	0,3070
CIN 2, CIN 3	HSIL (Pap III, IIIId, IV)	0,5860
CIN 2, CIN 3	Karzinom (Pap V)	0,0100
Karzinom (FIGO I - FIGO IV)	ASC-US (Pap IIw)	0,1160
Karzinom (FIGO I - FIGO IV)	LSIL (Pap III, IIIId)	0,0710
Karzinom (FIGO I - FIGO IV)	HSIL (Pap III, IIIId, IV)	0,2100
Karzinom (FIGO I - FIGO IV)	Karzinom (Pap V)	0,6040

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. CIN = Cervical intraepithelial neoplasia = zervikale intraepitheliale Neoplasie. FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HSIL = High-grade intraepithelial lesion. LSIL = Low-grade intraepithelial lesion. Quelle Myers et al. (Myers et al. 2000)

Tabelle 19 gibt für bestimmte tatsächliche Gesundheitszustände die Wahrscheinlichkeit an, eine bestimmte Ergebniskombination aus HPV-DNA-Test und Pap-Test zu erhalten.

Tabelle 19: Die bedingte Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Testergebnis für eine Kombination aus Papanicolaou-Test und HPV-Test zu erhalten unter der Voraussetzung eines bestimmten tatsächlichen Gesundheitszustandes (Schneider et al. 2000)

Screeningtest Ergebnisse		Tatsächlicher Gesundheitszustand			
HPV	Pap	Keine CIN	CIN 1	CIN 2 / 3	Karzinom
pos	Neg	0,987	0,925	0,832	0,429
neg	Pos	0,007	0,000	0,010	0,000
pos	Pos	0,007	0,075	0,158	0,571

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia = zervikale intraepitheliale Neoplasie. HPV = Humanes Papillomavirus. neg = negativ. Pap = Test nach Papanicolaou. pos = positiv.

Testgüte für Abklärungsdiagnostik

Für die Kolposkopie wird nach einer Metaanalyse von Mitchell 1998 (Mitchell et al. 1998) eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 48 % angenommen. Bei einer positiven Kolposkopie wird eine Biopsie durchgeführt. Im Modell wird die vereinfachende Annahme gemacht, dass die Biopsie den wahren Gesundheitszustand 100 % richtig erkennt, d. h. eine Sensitivität und Spezifität von 100 % hat.

Kostendaten

Die Erhebung der Kostendaten wurde in Zusammenarbeit mit klinischen und ökonomischen Experten durchgeführt. Berücksichtigt wurden direkte medizinische Kosten, die im Zusammenhang mit der Diagnose, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen und Rezidive anfallen. Die Erhebung erfolgte nach einem Bottom-up Ansatz. Dabei wurden alle erbrachten Einzelleistungen in ihren Mengen identifiziert (Mengengerüst), mit Preisen bewertet (Preisgerüst) und zu modellkonformen aggregierten Kosten zusammengefasst. Sämtliche Kosten wurden für gesetzlich und privat Versicherte getrennt bestimmt und bei der Erstellung der aggregierten Kosten als gewichteter Durchschnitt zusammengeführt.

Mengengerüste

Mengengerüste wurden aus Angaben in Empfehlungen und Richtlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms ergänzt durch Expertenschätzungen (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich Petry, akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin) erhoben. Hierbei wurde nach gesetzlich und privat Versicherten differenziert und eine Unterscheidung in ambulant und stationär erbrachte Leistungen sowie Arzneimittel vorgenommen.

Als Quelle dienten zunächst die Liste der Einzelleistungen und Arzneimittel, die im Rahmen des HTA von Siebert et al. (Siebert 2003) erstellt wurde. Grundlage dieses Mengengerüsts waren Einzelleistungen aus dem Tumormanual „Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Zervixkarzinom“ (1. Auflage 1998). Die beschriebene Liste an Einzelleistungen wurde mittels aktueller Fassungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2004; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008) sowie dem Tumormanual (2004) (Tumorzentrum München 2004) auf Vollständigkeit geprüft und ggf. erweitert. Einzelleistungen wurden dann zu diagnostisch bzw. therapeutisch sinnvollen Leistungspaketen zusammengefasst und für gesetzlich bzw. privat versicherte Patientinnen getrennt voneinander betrachtet. Unterschiedliche Leistungsmuster in Abhängigkeit vom Versicherungsverhältnis konnten so abgebildet werden. Zusätzlich wurde eine Unterscheidung zwischen ambulanten (vor allem Screening und Nachsorge) und stationären Leistungspaketen zur stadienspezifischen Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Rezidive vorgenommen.

Die Mengenerhebung für die jeweiligen Leistungen innerhalb der Pakete wurde mithilfe von drei klinischen Experten vorgenommen (Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, Universitätsklinik Hannover; Prof. Dr. med. Karl-Ulrich, akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen; Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitäts-

linikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin), die jeweils schriftlich bzw. telefonisch befragt wurden. Die für die Kostenerhebung verwendeten Mengenangaben sind die jeweiligen Mittelwerte aus den einzelnen Expertenschätzungen.

Die Arzneimittelliste inklusive Mengen wurde unverändert aus dem HTA von Siebert et al. (Siebert 2003) übernommen. Hierbei handelt es sich um lokale und systemische Östrogene, Arzneimittel zur Stuhlregulierung, entblähende Arzneimittel und Analgetika nach dem Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die stadienspezifisch in ihren Mengen auf Basis der damaligen Expertenbefragung zusammengestellt wurden.

Preisgerüst

Basisjahr für die Erhebung der Preise war 2007. Aufgrund der starken Regulierung des deutschen Gesundheitsmarktes und damit fehlender Marktpreise musste zur Bewertung der Einzelleistungen auf administrative Preise ausgewichen werden. Die heranzuziehenden Preiskataloge variieren mit dem Versicherungsverhältnis der Patientin und dem Setting der Leistungserbringung (ambulant oder stationär) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Preiskataloge in Abhängigkeit von der Art der Leistungserbringung und Versicherungsverhältnis

	Art der Leistungserbringung	
	Ambulant	Stationär
GKV-Patientin	EBM 2000plus, Stand 1. Juli 2007	G-DRG System 2007
PKV-Patientin	GOÄ, Stand 1. April 2005	G-DRG System 2007 und GOÄ, Stand 1. April 2005

EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab. G-DRG = German Diagnosis Related Groups. GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung. PKV = Private Krankenversicherung.

Ambulante Leistungen

Ambulante Leistungen werden von den privaten Krankenkassen über die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) entgolten, von den gesetzlichen über den Einheitlichen Be-

wertungsmaßstab (EBM). Insofern wurde jede gelistete Einzelleistung im EBM2000plus, Stand 1. Juli 2007, auf ihre Abrechenbarkeit alleine sowie in Verbindung mit weiteren Leistungen desselben Pakets überprüft. Der Preis der Einzelleistung ergibt sich als Produkt aus der jeweiligen EBM-Punktzahl mit dem zugehörigen Punktwert, für das Basisjahr 2007 mit 3,91 Cent angenommen. Der Preis eines Leistungspaketes resultiert entsprechend durch Multiplikation der enthaltenen Einzelleistungen mit ihren Mengenfaktoren und anschließender Summenbildung über alle Einzelleistungen im Paket. Unterschiedlichen Punktwerten für unterschiedliche Altersgruppen wurde in altersspezifischen Leistungspaketen Rechnung getragen.

Das Vorgehen für PKV-Patientinnen war analog. Hier wurde die Fassung der GOÄ mit dem Stand 01.04.2005 als Preiskatalog herangezogen. Neben der GOÄ-Ziffer und -Punktzahl ist der (einfache) Gebührensatz (Produkt aus Punktzahl und -wert) bereits berichtet. Der GOÄ-Punktwert beträgt gerundet 5,83 Cent. Je nach Zugehörigkeit der Einzelleistung zu GOÄ Leistungskapiteln wurde der einfache Gebührensatz mit den Steigerungsfaktoren 1,15 für Laborleistungen bzw. 2,3 für alle anderen Leistungen multipliziert. Für Privatpatientinnen aus den neuen Bundesländern (Angaben aus dem Mikrozensus) wurde ein Abschlag von 10 % auf den berechneten Endpreis der Leistung vorgenommen (GOÄ).

Stationäre Leistungen für gesetzlich versicherte Patientinnen

Stationäre Leistungen werden seit 2005 mit Fallpauschalen, den Diagnosis related groups (DRG), vergolten. Der effektive Preis einer stationären Leistung als Fallpauschale ergibt sich aus einer Reihe von patienten-, krankheits- und therapiespezifischen Komponenten, die zunächst einzeln kodiert und anschließend gruppiert werden. Unter Verwendung eines nach Bundesland variierenden Basisfallwerts und dem DRG-spezifischen Relativgewicht resultiert ein effektives Entgelt je DRG, und somit der Preis der gesamten stationären Behandlung.

Da innerhalb der Kostenerhebung die durchschnittliche Patientin mit einem Zervixkarzinom je FIGO-Stadium abgebildet werden sollte, wurden die einzelnen stationären stadienspezifischen Leistungen als Prozeduren zusammen mit der Hauptdiagnose und durchschnittlichen Verweildauer jeder resultierenden DRG für eine über und

eine unter 18-jährige Frau kodiert. Hierzu wurde der Webgrouper auf der Internetseite des Universitätsklinikums Münster verwendet (<http://drg.uni-muenster.de/de/webgroup/m.webgroup.php>). Der herangezogene Basisfallwert ist der Mittelwert aus allen Landesbasisfallwerten aus dem Basisjahr 2007 und beträgt gerundet 2.787 Euro. Das so ermittelte effektive Entgelt entspricht dem Preis der spezifischen stationären Einzelleistung.

Stationäre Leistungen für privat versicherte Patientinnen

Neben den DRG können im stationären Setting zusätzlich alle Chefarztleistungen privat liquidiert werden. Hierbei handelt es sich um alle zusätzlich zu der stadienspezifischen Therapie einhergehenden Einzelleistungen wie z. B. Visiten und Sonographien. Diese wurden auf Basis der GOÄ wie beschrieben bewertet und innerhalb des entsprechenden Leistungspakets aufsummiert. Die Privatliquidation der Leistungen erfolgte gemäß § 6a GOÄ mit einem Abschlag in Höhe von 25 %. Darüber hinaus wurde die durchschnittliche Verweildauer, also die Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage, mit einem Pauschalpreis pro Ein-/bzw. Zweibettzimmer in Höhe von 82,85 Euro (PKV Zahlenbericht) berechnet. Zusammen mit dem effektiven Entgelt der jeweiligen DRG ergibt sich so der Gesamtpreis des spezifischen Leistungspakets für PKV-Patientinnen.

Arzneimittelpreise

Die Arzneimittelpreise aus dem HTA von Siebert et al. (Siebert 2003) (Basisjahr der Erhebung 2001) wurden auf das Basisjahr der aktuellen Untersuchung inflationiert. Hierzu wurde der Verbraucherpreisindex für Juni 2001 und Juni 2007 von den Internetseiten des Statistischen Bundesamts herangezogen (www.destatis.de) (Statistisches Bundesamt).

Aggregierte Kosten

Im Rahmen der Erhebung von Kosten wurden die einzelnen Mengen und Preise innerhalb der Leistungspakete für GKV- und PKV-Patientinnen zu stadienspezifischen aggregierten Kosten zusammengeführt. Dabei wurden die entsprechenden

Kosten mit den Anteilen der GKV- und PKV-versicherten Frauen (differenziert nach alten und neuen Bundesländern) in der deutschen Bevölkerung gewichtet. Die verwendeten Daten zu den Versicherungsverhältnissen stammen aus dem Mikrozensus, einer vom Statistischen Bundesamt durchgeführten amtlichen Repräsentativstatistik über die Bevölkerung und den Arbeitsmarkt sowie die Versicherungsverhältnisse in Deutschland von 2003 (Tabelle 21).

Tabelle 21: Anteile der Krankenversicherungsverhältnisse Gesamtdeutschland

Kategorie	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtdeutschland GKV	72.466.000	34.377.000	38.090.000
Gesamtdeutschland PKV	7.981.000	4.696.000	3.285.000
Gesamt Versicherte Gesamtdeutschland	80.447.000	39.073.000	41.375.000
Anteil GKV Gesamtdeutschland	90,08 %	87,98 %	92,06 %
Anteil PKV Gesamtdeutschland	9,92 %	12,02 %	7,94 %

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung. PKV = Private Krankenversicherung. Quelle: statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2003

Die aggregierten Kosten der GKV werden entsprechend mit 92,06 %, die der PKV mit 7,94 % zur Berechnung der Gesamtkosten gewichtet.

Innerhalb der PKV muss zusätzlich das Verhältnis neue zu alte Bundesländer berücksichtigt werden, um den zehnpromtigen Abschlag für in den neuen Bundesländern erbrachte Leistungen abzubilden. 3.285.000 und damit 7,94 % aller deutschen Frauen sind nach vorliegenden Daten im gesamten Bundesgebiet privat krankenversichert. Die Summe aller PKV-Patientinnen in den neuen Bundesländern beträgt laut Mikrozensus 275.000 und entspricht damit 8,37 % aller in Deutschland privat versicherten Patientinnen. Damit werden 8,37 % der PKV-Leistungspakete um 10 % in ihrem Preis reduziert.

Die Kosten der Arzneimittel je FIGO-Stadium aus dem HTA von Siebert et al. (Siebert 2003) wurden zu den stadienspezifischen Behandlungskosten hinzuaddiert, so dass sich entsprechende aggregierte Gesamtkosten für die Behandlung der einzelnen FIGO-Stadien ergaben.

Tabelle 22 zeigt eine Übersicht der im Modell verwendeten Kostenarten. Es werden undiskontierte Kosten pro Leistung bzw. für Leistungen über den Zeitraum von einem Jahr angegeben.

Tabelle 22: Aggregierte Kosten für Screening, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Palliativmaßnahmen des Zervixkarzinoms

Leistung	Kosten (Euro)
Screening (Pap) bis 59 Jahre	36,90
Screening (Pap) ab 60 Jahre	37,80
Screening (HPV) bis 59 Jahre	51,63
Screening (HPV) ab 60 Jahre	52,53
Kontrolluntersuchung (Pap) bis 59 Jahre	22,27
Kontrolluntersuchung (Pap) ab 60 Jahre	23,17
Kontrolluntersuchung (HPV) bis 59 Jahre	42,93
Kontrolluntersuchung (HPV) ab 60 Jahre	43,83
Biopsie	19,04
HPV-Test	22,04
Konisation bis 39 Jahre	416,58
Konisation zw. 40 und 59 Jahre	423,60
Konisation ab 60 Jahre	426,33
Nachsorge nach Konisation bis 59 Jahre	143,31
Nachsorge nach Konisation ab 60 Jahre	103,38
Nachsorge nach Karzinom bis 59 Jahre, Jahr 1 und 2 nach Therapie	573,25
Nachsorge nach Karzinom ab 60 Jahre, Jahr 1 und 2 nach Therapie	576,85
Nachsorge nach Karzinom bis 59 Jahre, Jahr 3, 4 und 5 nach Therapie	286,63
Nachsorge nach Karzinom ab 60 Jahre, Jahr 3, 4 und 5 nach Therapie	288,43
Nachsorge nach Karzinom bis 59 Jahre, Jahr 6 nach Therapie	143,31
Nachsorge nach Karzinom ab 60 Jahre, Jahr 6 nach Therapie	144,21
Behandlung FIGO IA1 bis 39 Jahre	2.943,91
Behandlung FIGO IA1 zw. 40 und 59 Jahre	2.947,54
Behandlung FIGO IA1 ab 60 Jahre	2.948,95
Behandlung FIGO IA2 bis 39 Jahre	4.073,31
Behandlung FIGO IA2 zw. 40 und 59 Jahre	4.075,65
Behandlung FIGO IA1 ab 60 Jahre	4.076,57
Behandlung FIGO IB1 bis 18 Jahre	4.136,26
Behandlung FIGO IB1 zw. 19 und 39 Jahre	3.689,67
Behandlung FIGO IB1 zw. 40 und 59 Jahre	3.681,00
Behandlung FIGO IB1 ab 60 Jahre	3.682,96
Behandlung FIGO IB2 bis 18 Jahre	5.144,96
Behandlung FIGO IB2 ab 19 Jahre	4.593,83
Behandlung FIGO IIA bis 18 Jahre	5.482,85
Behandlung FIGO IIA ab 19 Jahre	4.879,01
Behandlung FIGO IIB bis 18 Jahre	4.952,95
Behandlung FIGO IIB ab 19 Jahre	3.872,30
Behandlung FIGO III bis 18 Jahre	5.871,42
Behandlung FIGO III ab 19 Jahre	4.383,71
Behandlung FIGO IV bis 18 Jahre	6.623,20
Behandlung FIGO IV ab 19 Jahre	5.024,12
Kosten einer im Krankenhaus versterbenden Patientin bis 18 Jahre	5.415,32
Kosten einer im Krankenhaus versterbenden Patientin ab 19 Jahre	6.125,54

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. HPV = Humanes Papillomavirus. Pap = Test nach Papanicolaou.

7.2.3 Modell-Annahmen

Dem entscheidungsanalytischen Modell wurden verschiedene Annahmen zugrunde gelegt, die im Folgenden dargestellt und diskutiert werden sollten.

Im Folgenden werden die wichtigsten Annahmen aufgeführt:

Klassifikation

Angaben in der Bethesda-Klassifikation werden wie folgt zugeordnet: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) zytologisch in Pap I/II, Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LG-SIL oder LSIL) histologisch in CIN 1 oder zytologisch Pap III und IV, High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HG-SIL oder HSIL) histologisch in CIN 2, CIN 3 und CIS oder zytologisch Pap III, IV und V.

Progression/Regression

Das Startalter der Markov-Kohorte wird auf 15 Jahre festgelegt. Es wird angenommen, dass bis zu einem Alter von 15 Jahren keine schwergradigen intraepithelialen Läsionen und keine invasiven Zervixkarzinome auftreten.

Im Modell wird keine Heterogenität der Population bezüglich der verschiedenen HPV-Typen berücksichtigt. Die Modelldaten zur altersspezifischen Inzidenz der HPV-Infektion und Progression zu intraepithelialen Läsionen entstammen aus Studien an Populationen, die mit verschiedenen HPV-Typen infiziert waren. Das Modell bildet somit einen durchschnittlichen Verlauf der Erkrankung ab.

Eine Zervixkarzinomentwicklung kann im Modell nur ausgehend von CIN 3 im Anschluss an eine Progressionsabfolge von persistierender HPV-Infektion und Entwicklung von intraepithelialen Läsionen (CIN 1 oder CIN 2 nach CIN 3/CIS) erfolgen.

Eine Regression der CIN-Stadien wird jeweils zum Gesundheitszustand "Keine Läsion/HPV-negativ" als auch zum Teil zum nächst weniger schweren Gesundheitszustand (z. B. von CIN 2 nach CIN 1) zugelassen. Bei der Regression von CIN 1 kann

also der Zustand „Keine Läsion/HPV-positiv“ innerhalb eines Jahres, bei der Regression von CIN 2 kann dieser Zustand innerhalb von 2 Jahren eingenommen werden.

Unabhängigkeit wiederholter Testergebnisse

Wie in internationalen entscheidungsanalytischen Modellen zum Zervixkrebs-screening üblich, wird auch im vorliegenden Modell angenommen, dass sequenzielle Testergebnisse unabhängig voneinander sind.

Behandlung

Entdeckte intraepitheliale Läsionen werden entsprechend den deutschen Empfehlungen und der Behandlungspraxis sowie nach den in Kapitel 3.5 beschriebenen Vorgehen aus einer Expertenbefragung behandelt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008).

Behandelte Läsionen, bei denen kein invasives Zervixkarzinom vorliegt, gelten als geheilt. Im Modell erfolgt ein Übergang der entsprechenden Patientinnen in den Gesundheitszustand „Keine Läsion/HPV-negativ“. Damit besitzen diese bereits behandelten Frauen dasselbe CIN- und Zervixkarzinomrisiko wie Frauen, die nicht behandelt wurden.

Patientinnen mit Zervixkarzinom werden gemäß der deutschen Empfehlung entsprechend ihrem FIGO-Stadium behandelt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2008).

Entdeckung Zervixkarzinom

An Zervixkrebs erkrankte Frauen, die nicht am Screening teilnehmen bzw. bei denen ein falsch-negativer Testbefund bestand, können klinische Symptome entwickeln und hierdurch als Krebsfall entdeckt werden.

Unabhängig von dem zytologischen Testbefund wurde angenommen, dass ein Zervixkarzinom bei einer Frau, die am Screening teilnimmt, allein durch die gynäkologische Untersuchung entdeckt werden kann. Diese Entdeckungsrate wird basie-

rend auf Expertenschätzungen für die Stadien FIGO I, FIGO II, FIGO III und FIGO IV festgelegt.

Es wurde weiterhin angenommen, dass eine Biopsie den wahren Gesundheitszustand richtig erkennt.

Mortalität

An einem Zervixkarzinom erkrankte und behandelte Patientinnen haben fünf Jahre nach der Diagnose bzw. ihrem Therapiebeginn gegenüber gesunden Frauen keine erhöhte Mortalität mehr, sondern es gilt die allgemeine altersspezifische Hintergrundmortalität der deutschen weiblichen Allgemeinbevölkerung.

Kosten

- Das Muster der Arzneimittelverschreibungen für Patientinnen mit Zervixkarzinom hat sich seit 2001 nicht geändert (genaue Beschreibung der Daten siehe Siebert et al, 2003 (Siebert 2003)).
- Eine Konisation wird zu 80 % ambulant und zu 20 % stationär durchgeführt.
- Zur Erhebung der stationären Kosten wird eine durchschnittliche Patientin betrachtet:
 - Falls DRG-relevant wird das Alter auf 17 (unter 18 Jahren) und/oder 40 Jahre (über 18 Jahre, entsprechend der Voreinstellung im Webgrouper) gesetzt.
 - Hauptdiagnose bei Festlegung der DRG ist der ICD10 Kode C53.9 (Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet).
 - Es werden keine Nebendiagnosen kodiert.
 - Die verwendete Verweildauer entspricht der durchschnittlichen Verweildauer der jeweiligen DRG.

- Verstirbt eine Patientin an einem Zervixkarzinom, verbleibt sie die letzten 30 Tage in stationärer Behandlung mit palliativ-medizinischer Betreuung.
- Rezidive werden wie der Primärtumor behandelt und erhalten demnach keine eigenen Leistungspakete.

7.2.4 Modell-Kalibrierung

Internationale Daten zur Progression, Regression und Entdeckungsraten wurden anhand deutscher Krebsregisterdaten für eine ungescreente Population (Originaldaten zur Zervixkarzinominzidenz nach FIGO sowie zur FIGO-Verteilung wurden zur Verfügung gestellt durch das Gemeinsame Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow) an den deutschen epidemiologischen Kontext angepasst. Dadurch war eine Kalibrierung des natürlichen Erkrankungsverlaufs im entscheidungsanalytischen Modell für den deutschen epidemiologischen Kontext möglich.

Im Rahmen der Kalibrierung wurden die für diesen Bereich üblichen statistischen Verfahren verwendet, wie sie auch von anderen Autoren publizierter internationaler Modelle für das Screening bei Zervixkarzinom eingesetzt wurden (Myers et al. 2000; Goldie et al. 2001; Mandelblatt et al. 2002). Es wurden die anzupassenden Modellparameter als unabhängige und die vorliegenden Beobachtungsdaten als abhängige Variable eingesetzt. Im Zuge der Kalibrierung wurden die Modellparameter dann im Iterationsverfahren solange variiert, bis eine zufriedenstellende Übereinstimmung der vom Modell prädizierten Daten mit den vorliegenden Beobachtungsdaten erzielt wurde. Die folgenden Parameter wurden durch Kalibrierung angepasst:

- die Progressionswahrscheinlichkeit von „Keine Läsion/HPV-negativ“ nach „Keine Läsion/HPV-positiv“ (altersspezifische HPV-Inzidenz)
- die Progressionswahrscheinlichkeit von „Keine Läsion/HPV-positiv“ nach „CIN 1“
- die Progressionswahrscheinlichkeit von „CIN 3“ zum invasiven Karzinom „FIGO I“ (Zervixkarzinominzidenz)

- die Progressionswahrscheinlichkeiten innerhalb der FIGO-Stadien zum nächst schwereren Stadium (prozentuale Verteilung der Anteile der FIGO-Stadien)

Für Deutschland lagen keine altersspezifischen HPV-Inzidenzraten vor. Aus diesem Grund wurden die altersspezifischen HPV-Inzidenzraten aus internationalen Studien eingesetzt und in einem zweiten Schritt so angepasst, dass das Modell altersspezifische HPV-Prävalenzen bei Frauen ohne intraepitheliale Läsionen prädiziert, welche den beobachteten altersspezifischen HPV-Prävalenzen aus einer deutschen Studie von Schneider et al. 2000 (Schneider et al. 2000) in etwa entsprechen (Originaldaten zur HPV-Prävalenz wurden durch Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Campus Charité, Berlin, zur Verfügung gestellt). Als Ausgangswerte für die Kalibrierung wurden von Myers et al. (Myers et al. 2000) publizierte Daten zur altersabhängigen HPV-Inzidenz gewählt.

Die Kalibrierung der altersabhängigen CIN 1 Inzidenzen erfolgte ausgehend von internationalen Daten zur jährlichen Progressionswahrscheinlichkeit von HPV-positiven Frauen ohne intraepitheliale Läsion zu leichten intraepithelialen Läsionen (CIN 1). Diese wurden so angepasst, dass die vom Modell prädizierte altersspezifische CIN Prävalenz und Zervixkarzinominzidenz im Bereich der beobachteten Werte für eine ungescreente Population in Deutschland lag. Die hierfür erforderlichen deutschen Daten zur altersspezifischen Zervixkarzinominzidenz für eine ungescreente Population von 1960 bis 1964 wurden vom Gemeinsamen Krebsregister in Berlin (Gemeinsames Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow) zur Verfügung gestellt.

Die aus den Krebsregisterdaten stammende Gesamtinzidenz des Zervixkarzinoms wurde dann zur Anpassung der Progressionswahrscheinlichkeit von CIN 3 zum invasiven Karzinom FIGO I verwendet. Die vom Modell für die Kohorte prädizierte kumulative Lebenszeitinzidenz des Zervixkarzinoms wurde durch die Restlebenserwartung dividiert, um die prädizierte jährliche Zervixkarzinominzidenz zu berechnen. Diese wurde an die aus den Registerdaten ermittelte, beobachtete altersstandardisierte jährliche Zervixkarzinominzidenz von 46,1 pro 100.000 durch Variation der Progressionswahrscheinlichkeit von CIN 3 nach FIGO I angepasst.

Im Anschluss wurden die Progressionsraten der einzelnen FIGO-Zustände iterativ variiert, um die vom Modell prädizierte FIGO-Verteilung an die beobachteten Krebsregisterdaten anzupassen (siehe Tabelle 24). Die FIGO-Verteilung wurde berechnet aus den Anteilen der kumulativen FIGO-spezifischen Inzidenzen und der kumulativen Gesamtinzidenz.

7.2.5 Interne und externe Modell-Validierung

Das Modell und seine Parameter wurden in zwei Schritten validiert. Eine interne Validierung durch einen Vergleich der Modellprädiktionen mit den epidemiologischen Daten aus den deutschen Krebsregistern, die zur Kalibrierung des Modells herangezogen wurden. Eine externe Validierung wurde anhand (1) veröffentlichter deutscher Daten aus der Literatur und (2) epidemiologischer Daten von deutschen Krebsregistern, die nicht bei der Entwicklung des Modells mit eingingen, durchgeführt.

7.2.6 Modell-Analysen

Basisfallanalyse

In der Entscheidungsanalyse versteht man unter einer Basisfallanalyse die Analyse eines entscheidungsanalytischen Modells unter Verwendung bestimmter Ausprägungen für die Modellparameter. Eine Variation dieser Parameter ist im Rahmen von Sensitivitätsanalysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger von dem der Basisfallanalyse abweichen. Sensitivitätsanalysen sind mathematische Verfahren, welche die Auswirkung von Modellannahmen und deren Veränderungen auf den Entscheidungsausgang untersuchen. Ziel der Sensitivitätsanalyse ist, neben der Prüfung der Stabilität der Entscheidung, die Identifizierung von Parametern, die einen starken Einfluss auf das Ergebnis der Entscheidungsanalyse haben. Werden solche Parameter identifiziert, so kann eine intensiviertere Forschung bezüglich dieser Parameter zu einer sichereren Einschätzung des Ergebnisses verhelfen.

Die wichtigsten Parameterwerte der Basisfallanalyse sind nachfolgend aufgelistet:

- Alter der Kohorte von Frauen zu Beginn im Modell: 15 Jahre
- Altersgrenzen Screening: Beginn mit 20 Jahre, Ende uneingeschränkt
- Teilnahmerate: altersspezifisch, regelmäßige Teilnahme mit durchschnittlich 55 %
- Sensitivität Pap-Test: 47 % (CIN 1) – 72 % (CIN 2 und höher)
- Sensitivität HPV-Test: 81 % (CIN 1) – 98 % (CIN 2 und höher)
- Sensitivität für die Kombination von HPV- und Pap-Test: 82 % (CIN 1) – 99 % (CIN 2 und höher)
- Spezifität Pap-Test: 95 %
- Spezifität HPV-Test: 92 %
- Spezifität für die Kombination von HPV- und Pap-Test: 87 %

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Markov-Kohortensimulation durchgeführt. In der Basisfallanalyse wurde einerseits die medizinische Effektivität an der Restlebenserwartung sowie an den absoluten und relativen Zervixkrebsfällen und Todesfällen gemessen, als auch das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis für jede Strategie bestimmt.

Medizinische Zielparameter (engl. Outcomes) der Analysen waren die Restlebenserwartung (in Lebensjahren, LJ), entdeckte und vermiedene Krebsfälle, sowie vermiedene Krebstodesfälle. Die ökonomischen Zielparameter der Analysen waren die lebenslangen direkten Kosten (in Euro) und das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (in Euro/gewonnenes Lebensjahr).

Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis ist zu interpretieren als die zusätzlichen Ressourcen (in Euro), die für eine Erhöhung der Lebenserwartung um ein zusätzliches Lebensjahr aufgebracht werden müssen.

Vor der Berechnung der inkrementellen medizinischen Effekte und Kosten für jede Strategie werden Strategien aufgrund von Dominanz und erweiterter Dominanz eliminiert. Unter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger effek-

tiv und gleichzeitig teurer ist als eine andere Therapie (diese Strategie wird dominiert). Unter erweiterter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger effektiv und teurer ist, als eine gewichtete Linearkombination zweier anderer Strategien (diese Strategie wird erweitert dominiert)..

Nach Elimination der dominierten und erweitert dominierten Strategien wird das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis jeder Strategie ermittelt als inkrementelle diskontierte Kosten (in Euro) dividiert durch inkrementelle diskontierte Restlebenserwartung (in gewonnenen Lebensjahren, LJ). Die Inkremente sind dabei immer als Differenz zwischen dem Ergebnis einer bestimmten Strategie und dem Ergebnis der bezüglich der Effektivität nächst weniger effektiven Strategie zu verstehen.

Das Kosteneffektivitätsverhältnis und die Eliminierung von dominierten und erweitert dominierten Strategien lassen sich auch grafisch als Effizienzkurve darstellen. Um die Effizienzkurve zu erstellen werden für alle Maßnahmen der jeweilige Nutzen auf der vertikalen Achse und deren Gesamtnettkosten auf der horizontalen Achse aufgetragen. Den ersten Punkt der Effizienzkurve bildet das Wertepaar aus Nutzen und Kosten für „keine Intervention“. Davon ausgehend wird eine Linie zu dem Punkt mit der Maßnahme gezogen, die den steilsten Anstieg der Linie und damit das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis repräsentiert. Die verbleibenden Interventionen werden in der Reihenfolge ansteigender Kosten bewertet. Aus den Interventionen mit größerem Nutzen wird diejenige ausgewählt, die den größten verbleibenden Anstieg und damit den nächstbesten Wert pro Kosteneinheit bietet. Zu diesem Punkt wird dann die nächste Linie gezogen. Dies wird für alle weiteren Punkte fortgesetzt, so dass eine Grenzlinie entsteht, auf der alle Interventionen liegen, die nicht dominiert werden (IQWiG 2009).

Sensitivitätsanalysen

Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen wurden unter Berücksichtigung der in der Literatur publizierten Spannweiten bzw. 95 %-Konfidenzintervalle für die wichtigsten Modellparameter durchgeführt. Einzelkosten wurden halbiert und verdoppelt. Die Diskontrate wurde zwischen 0 % (keine Diskontierung) und 10 % variiert. Eine Diskontrate von 3 % wird im derzeit vorgelegten Entwurf zu den Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Ge-

sundheitswesen (IQWiG) empfohlen. Im Hannoveraner Konsens, der Empfehlungen deutscher Gesundheitsökonominnen zu gesundheitsökonomischen Evaluationen abgibt, werden 5 % für die Diskontierung in der Basisanalyse vorgeschlagen (von der Schulenburg et al. 2007; IQWiG 2009). Die Werte für die Sensitivität und Spezifität der Screeningtestverfahren wurden basierend auf den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen der gepoolten Schätzer variiert. Die Teilnahmerate wurde zwischen 0 % und 100 % variiert. Die HPV-Inzidenz wurde als 0 % bis 90 % Reduktion in der HPV-Inzidenz variiert. In einer Szenarioanalyse wurden die Werte für die Sensitivität und Spezifität des HPV (HC2)-Tests und des Pap-Tests aus einer in Deutschland durchgeführten Studie entnommen (Petry et al. 2003). In dieser Studie lag die Sensitivität des Pap-Tests deutlich niedriger als in der Metaanalyse, die in der Basisfallanalyse verwendet wurde. Somit fällt die relative Sensitivitätserhöhung von HPV-Tests versus Pap-Test höher aus. Die Altersgrenze für den Screeningbeginn wurde zwischen 20 und 25 Jahren und die Altersgrenze für das Ende des Screenings zwischen 60 und keine Altersgrenze variiert. In einer weiteren Szenarioanalyse wurden die Werte für die Sensitivität und Spezifität des HPV aus einer in Deutschland durchgeführten Studie eingesetzt, die untere Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre gelegt und die Teilnahmerate zwischen 0 % und 100 % variiert.

7.2.7 Evaluationsrahmen

Zeithorizont

Es wird ein lebenslanger Zeithorizont zu Grunde gelegt.

Perspektive

Für die Analyse wird die Perspektive des Kostenträgers eingenommen.

Diskontierung

Kosten und Lebenserwartung wurden mit einer jährlichen Rate von 3 % diskontiert (Gold et al. 1996; IQWiG 2009). Die Diskontrate wurde in einer Sensitivitätsanalyse zwischen 0 % - 10 % variiert (Greiner und Hoffmann 1999).

Gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft

Für Deutschland ist nach Aussage des IQWiG und nach Kenntnis der Autorin kein Schwellenwert für die Kosteneffektivität medizinischer Technologien im Sinne einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft publiziert (Wasem 1999; Wasem und Siebert 1999). Aus diesem Grund ist die Kosteneffektivität einer Technologie anhand der berichteten Kosteneffektivitätsverhältnisse von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen (Leidl 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Werte der Kosteneffektivitätsverhältnisse in allen Fällen dargestellt, um dem Entscheidungsträger eine Bewertung durch Entscheidungsträger unabhängig von bestimmten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Es gibt mehrere Ansätze, um Schwellenwerte für die Kosteneffektivität medizinischer Technologien festzulegen (Schoeffski und Schumann 2008). Am weitesten verbreitet sind Faustregeln, deren Adäquatheit jedoch in der Regel nicht näher begründet ist. So werden häufig 50.000 bis 100.000 US-Dollar pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) oder pro gewonnenes Lebensjahr genannt. Die WHO (WHO 2002) empfiehlt, dass eine medizinische Maßnahme das Dreifache des Bruttoinlandsprodukts pro Kopf (BIP) für jedes gewonnene disability-adjusted life year (DALY) nicht übersteigen soll. Das BIP pro Kopf in Deutschland beträgt 2007 29.464 Euro (Statistisches Bundesamt 2008). Dieses würde einer Zahlungsbereitschaftsgrenze von rund 88.000 Euro/DALY entsprechen, was größtenteils in der oben beschriebenen Spannweite liegt.

Weitere Ansätze sind:

- Der Vergleich mit anderen medizinischen Maßnahmen, häufig der bisherigen Standardtherapie in der jeweiligen Indikation oder auch mit einer beliebigen der bisher bereits finanzierten Maßnahme.
- Der Vergleich mit allen anderen in der untersuchten Indikation etablierten Strategien dargestellt als Effizienzkurve (IQWiG 2009).

- Die retrospektive Analyse vorangegangener Entscheidungen über die Kosten-erstattung von Maßnahmen. So haben solche Analysen ergeben, dass das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien medizinische Maßnahmen in der Regel nur erstattet, wenn das Kosten-effektivitätsverhältnis zwischen 20.000 und 30.000 GBP pro QALY liegt (Eichler et al. 2004; Rothgang et al. 2004; McCabe et al. 2008).
- Ermittlung der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft durch Aggregation der individuellen Zahlungsbereitschaften (Willingness-to-pay-Ansatz).

7.3 Software

Entscheidungsanalytische Berechnungen wurden mit TreeAge Pro Suite 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, Massachusetts) durchgeführt. Alle weiteren statistischen Analysen wurden mit SAS 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) und Excel (Microsoft) durchgeführt. Für epidemiologische Berechnungen zu aggregierten Maßzahlen wurde zusätzlich die Software EpiCalc 2000 Version 1.02 (Gilman und Myatt 1998) eingesetzt.

7.4 Panel der Experten

In Tabelle 23 sind die mitwirkenden Experten verschiedener Fachbereiche aufgelistet.

Tabelle 23: Expertenliste – Interdisziplinäres Netzwerk German Cervical Cancer Screening Model

Name	Institution
<i>Tumorregister</i>	
Prof. Dr. Dieter Hölzel	Tumorregister München, Ludwig-Maximilians-Universität und Technische Universität München, München
PD Dr. Jutta Engel, MPH	Tumorregister München, Ludwig-Maximilians-Universität und Technische Universität München, München
Dr. Roland Stabenow	Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen, Berlin
Dr. Christa Stegmaier	Krebsregister Saarland, Saarbrücken
Dr. Wilhelm Oberaigner	Institut für Klinische Epidemiologie der Tilak und Tumorregister; Innsbruck, Österreich und ONCOTYROL –Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
Prof. Dr. Hermann Brenner, MPH	Abteilung für Epidemiologie, Deutsches Zentrum für Altersforschung (DZFA), Universität Heidelberg, Heidelberg
<i>Klinische Experten</i>	
Prof. Dr. med. Peter Hillemanns	MHH-Zentrum für Frauenheilkunde Direktor Abt. I Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universitätsklinik Hannover
Prof. Dr. med. Achim Schneider, MPH	Frauenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Klinik für Gynäkologie, Campus Benjamin Franklin, Berlin Klinik für Frauenheilkunde und Interdisziplinäres Brustzentrum, Campus Charité Mitte, Berlin.
Prof. Dr. med. Karl U. Petry	Frauenklinik, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen
<i>Ökonomie</i>	
Prof. Dr. Jürgen Wasem	Alfried Krupp von Bohlen und Halbach Stiftungs-Lehrstuhl für Medizinmanagement, Fachbereich Wirtschaftswissenschaften, Universität Duisburg-Essen, Duisburg-Essen
Dr. Pamela Aidelsburger, MPH Und Dipl. Kauffrau Katharina Lang, MPH	Carem GmbH, München-Sauerlach
<i>Internationale Modellierung</i>	
Jeremy Goldhaber-Fiebert, PhD Prof. Sue Goldie, MD, MPH	Center for Health Policy/CPCOR, Stanford University, Stanford, CA, USA Harvard Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA.
Jane Kim, PhD	Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, MA, USA
Dr. Evan Myers, MD	Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Clinical Health Policy Research-Evidence-Based Practice Center and Division of General Internal Medicine, Duke University, Durham, NC, USA
Prof. Dr. Chris Meijer	Chairman and Director of the Department of Pathology, Vrije Universiteit Medical Centre, Netherlands
<i>Screening-Teilnahme</i>	
Dr. Stefanie Klug, MPH	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz
<i>Zytologie</i>	
Prof. Dr. Ulrich Schenck	Zytologisches Institut der Bayerischen Krebsgesellschaft, Technische Universität München, München
PD Dr. Volker Schneider	Sekretär, Internat. Akademie für Zytologie, Arzt für Pathologie und Zytologisches Labor, Freiburg
<i>Ethik</i>	
Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH	Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen
<i>Entscheidungsträger, HTA, Metaanalyse, Cochrane Reviews</i>	
Dr. Jörn Knöpnadel	Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Dezernat 1, Nutzenbewertung (Health Technology Assessment) ärztlicher Leistungen, Berlin
Dr. Marc Arbyn	Scientific Institute of Public Health, Coordinator, Unit of Cancer Epidemiology; Scientific Institute of Public Health, Brüssel, Belgium
Prof. Dr. Jack Cuzick	Cancer Research UK, Wolfson Inst. of Preventive Medicine, London, UK.

DZFA = Deutsches Zentrum für Altersforschung. KBV = Kassenärztliche Bundesvereinigung.

8 Ergebnisse

8.1 Ergebnisse der internen und externen Modell-Validierung

Das Modell und seine Parameter wurden durch einen Vergleich der Modellprädiktionen mit den epidemiologischen Beobachtungsdaten aus den deutschen Krebsregistern, die zur Kalibrierung des Modells herangezogen wurden, intern validiert. Eine externe Validierung des Modells wurde anhand (1) veröffentlichter deutscher Daten aus der Literatur und (2) epidemiologischer Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern (zur Verfügung gestellt durch das Krebsregister Saarland, Dr. med. Christa Stegmaier, Saarbrücken und durch Prof. Dr. med. Hermann Brenner, M. P. H., DZFA, Heidelberg), die bei der Entwicklung des Modells nicht mit eingingen, durchgeführt.

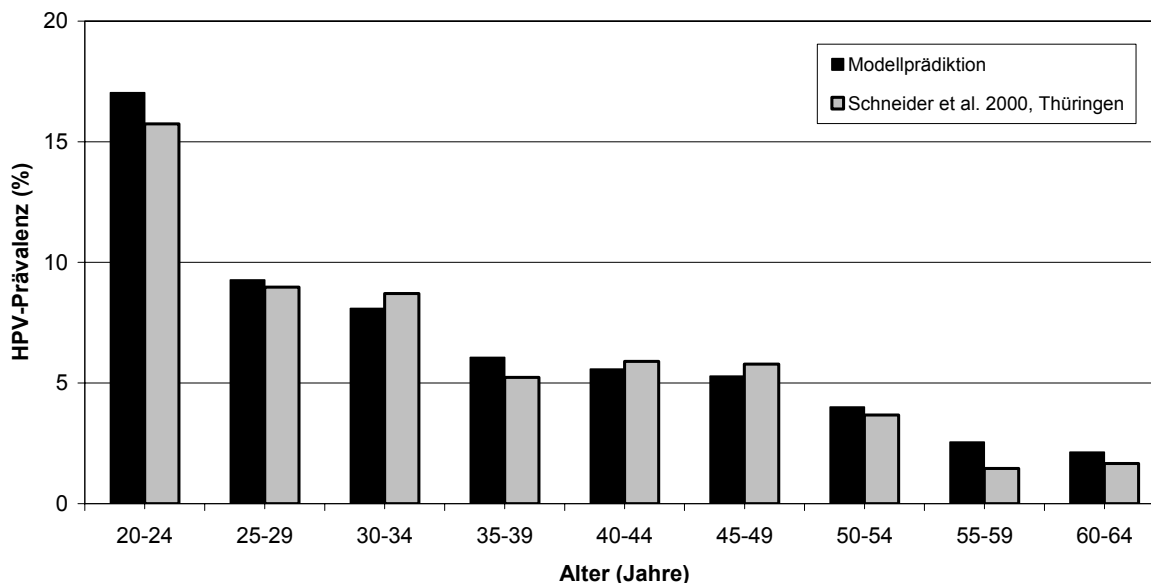
Die Ergebnisse der internen und externen Validierung für verschiedene Parameter werden im Folgenden wiedergegeben.

8.1.1 Interne Modell-Validierung

Im Modell wurde die altersspezifische HPV-Inzidenz so kalibriert, dass die vom Modell prädizierte altersspezifische HPV-Prävalenz an die beobachteten HPV-Prävalenz-Werte in einer Kohorte von Frauen ohne intraepitheliale Zeldysplasien aus einer deutschen Studie von Schneider et al. 2000 (Originaldaten zur Verfügung gestellt durch Prof. Dr. med. Achim Schneider, Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin und Charité, Berlin) angeglichen wurden.

Abbildung 2 zeigt die Anpassung des Modells an die zugrunde gelegten Daten für die altersspezifische HPV-Prävalenz in Deutschland.

Abbildung 2: Interne Modellvalidierung: Altersspezifische HPV-Prävalenz in einer deutschen Kohorte von Frauen ohne Zervixzell dysplasien. Quelle: Bezüglich der Alterskategorien modifizierte Originaldaten der Studie von Schneider et al. (Schneider et al. 2000).



HPV = Humanes Papillomavirus

Die im Modell verwendeten Werte für die Progression von (1.) einer schweren intraepithelialen Dysplasie (CIN 3 / CIS) nach invasivem Zervixkarzinom FIGO-Stadium 1 und (2.) für die Progression des invasiven Zervixkarzinoms zum nächstschwereren Stadium (FIGO-Stadium 1 nach FIGO-Stadium 2, etc.) wurde so kalibriert, dass die vom Modell prädizierten Werte für die Zervixkarzinominzidenz und die FIGO-Stadienverteilung die beobachteten Werten aus dem Krebsregister für eine ungescreente Population von Frauen (Originaldaten zur Verfügung gestellt durch das Gemeinsame Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow) angenähert abbilden.

In Tabelle 24 und Abbildung 3 sind die vom kalibrierten Modell prädizierten Werte für Zervixkarzinominzidenz und FIGO-Stadienverteilung den Werten aus dem Krebsregister, die zur Kalibrierung herangezogen wurden, gegenübergestellt.

Nach den für die Modellanpassung gewählten Daten des Gemeinsamen Krebsregisters in Berlin liegt für eine ungescreente Population der beobachtete Altersgipfel

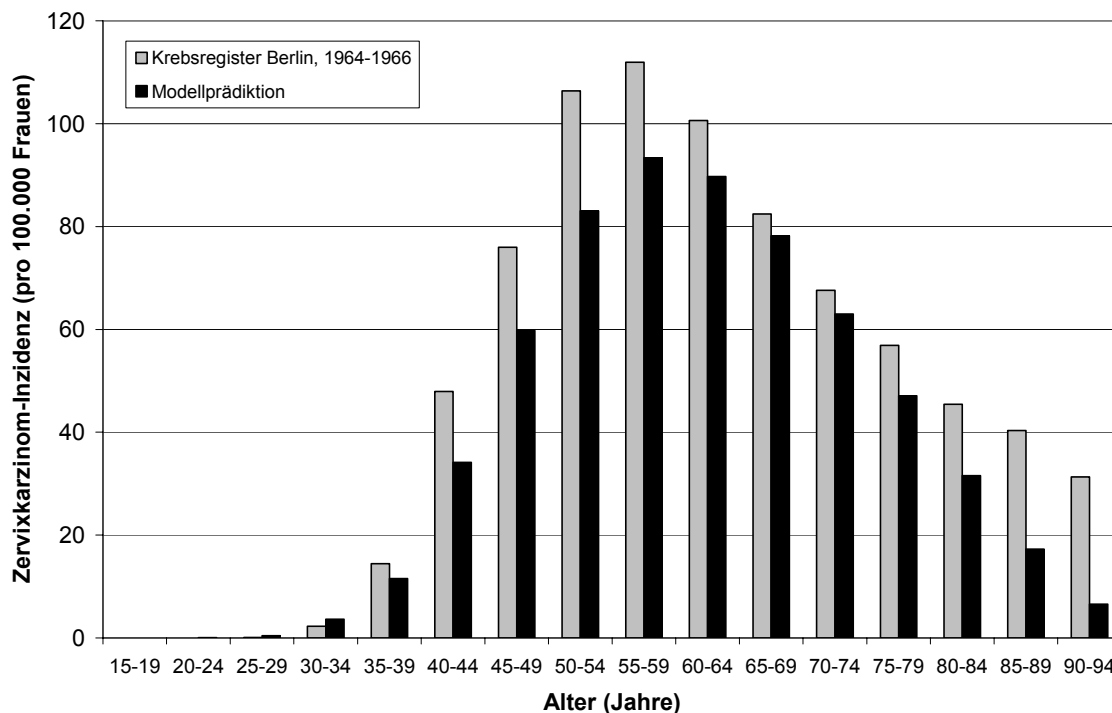
für die Zervixkarzinominzidenz in der Altersgruppe 55-59 Jahre mit einer Peak-Zervixkarzinominzidenz von 112/100.000 Frauen. Das entscheidungsanalytische Modell prädizierte bei einem Altersgipfel von 58 Jahren eine Peak-Zervixkarzinominzidenz von 94/100.000 Frauen pro Jahr. Die vom Modell prädizierten Daten für die Altersgipfel mit den zugehörigen altersspezifischen Inzidenzen liegen in etwa im Bereich der tatsächlich in Deutschland beobachteten Daten. Eine sehr präzise Übereinstimmung konnte für die jährliche Zervixkarzinominzidenz und die Stadienverteilung nach FIGO erreicht werden. Das Modell prädizierte, dass 38,8 % der entdeckten Zervixkarzinomfälle im Stadium FIGO I entdeckt werden, 31,6 % im Stadium FIGO II, 24,1 % im Stadium FIGO III und 5,4 % im Stadium FIGO IV. Dies entsprach der beobachteten Verteilung des Gemeinsamen Krebsregisters in Berlin.

Tabelle 24: Interne Modellvalidierung: Zervixkarzinom-Inzidenz und FIGO-Stadienverteilung (ungescreen-te Population)

	Modellprädiktion	Daten des Gemeinsamen Krebsregisters in Berlin für 1964-66*
Peak-Inzidenz Zervixkarzinom (pro 100.000)	94	112
Alter bei Peak-Inzidenz (Jahre)	58	55-59
Altersstandardisierte jährliche Inzidenz (pro 100.000)	46,1	46,1
Stadienverteilung:		
Anteil FIGO I (%)	38,8	38,8
Anteil FIGO II (%)	31,6	31,6
Anteil FIGO III (%)	24,1	24,1
Anteil FIGO IV (%)	5,4	5,4

FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. * Originaldaten zur Zervixkarzinominzidenz sowie zur FIGO-Verteilung wurden zur Verfügung gestellt durch das Gemeinsame Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow.

Abbildung 3: Interne Modellvalidierung: altersspezifische Zervixkarzinom-Inzidenz (ungescreente Population)

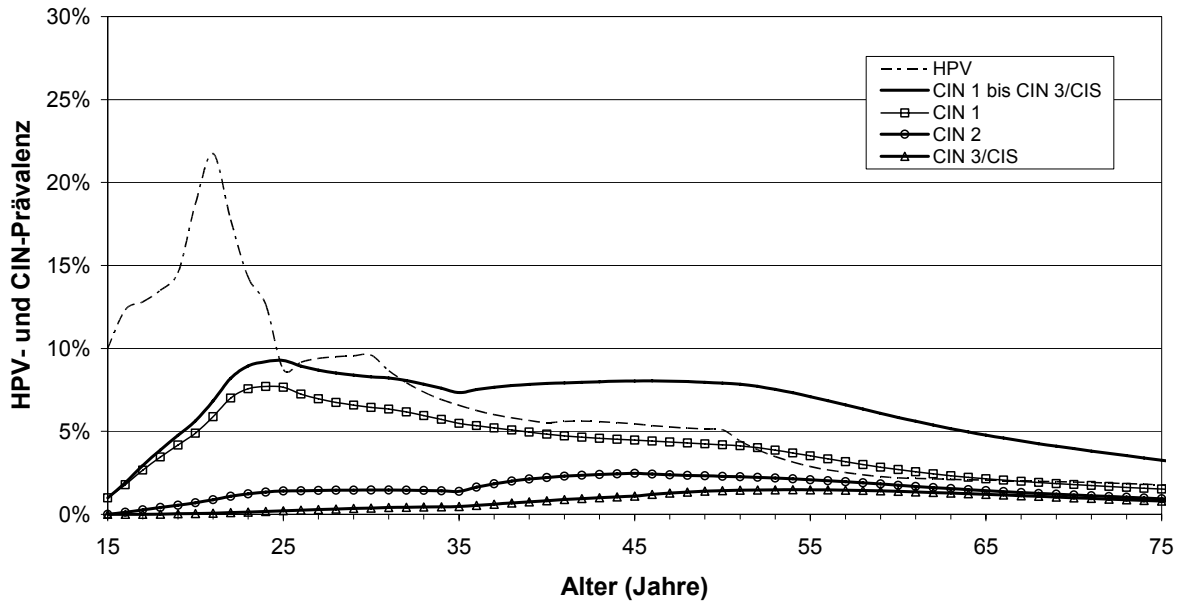


Quelle: Originaldaten zur altersspezifischen Zervixkarzinominzidenz wurden zur Verfügung gestellt durch das Gemeinsame Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow.

Abbildung 4 zeigt die vom kalibrierten Modell für eine ungescreente deutsche Population prädizierte altersspezifische HPV- und CIN-Prävalenz.

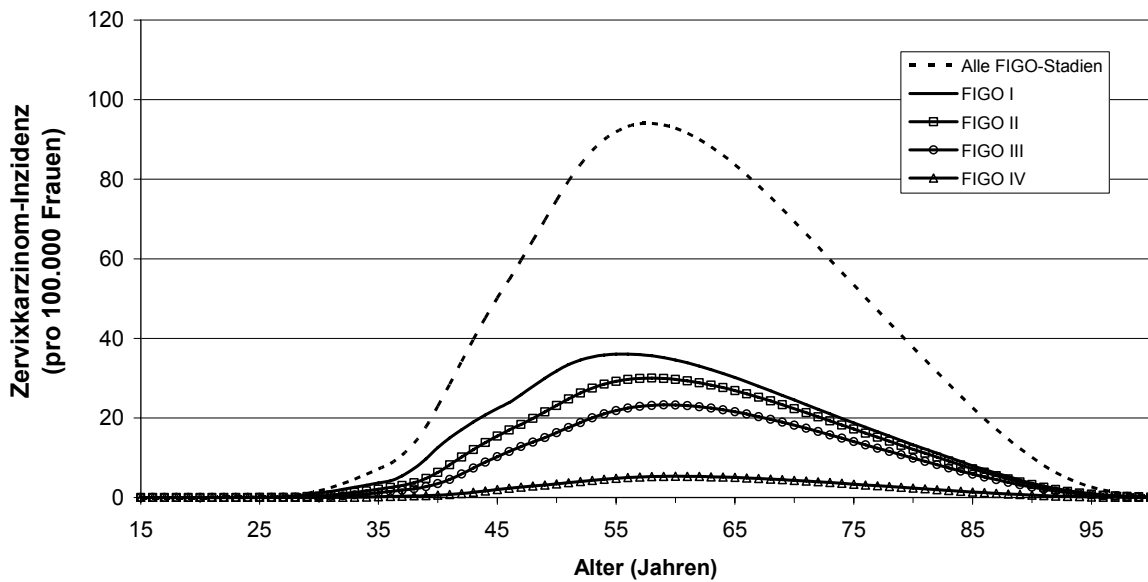
Abbildung 5 beschreibt die prädizierte altersspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien.

Abbildung 4: Interne Modellvalidierung: alterspezifische HPV- und CIN-Prävalenz (ungescreente Population)



HPV = Humanes Papillomavirus. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. CIS = Carcinoma in situ.

Abbildung 5: Interne Modellvalidierung: alterspezifische Inzidenz und Verteilung der FIGO-Stadien (ungescreente Population)



FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. Quelle: Originaldaten zur altersspezifischen Zervixkarzinominzidenz nach FIGO wurden zur Verfügung gestellt durch das Gemeinsame Krebsregister Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt / Sachsen / Thüringen, Berlin; Dr. med. Roland Stabenow.

8.1.2 Externe Modell-Validierung

Die Ergebnisse der externen Validierung für verschiedene Zielgrößen werden im Folgenden wiedergegeben. Tabelle 25 gibt eine Übersicht über die im Rahmen der externen Modellvalidierung erfolgten Datenvergleiche mit internationalen und deutschen Daten.

Tabelle 25: Externe Modellvalidierung: Vergleich der Modellprädiktion für eine ungescreente deutsche Population mit externen deutschen und internationalen Datenquellen

	Modell- prädiktion	Externe deutsche Daten (Quelle)	Externe internationale Daten (Quelle)
HPV:			
Alter bei Peak-Prävalenz (Jahre)	21		21 ⁽¹⁾
Peak-Prävalenz (%)	21,7		24,7 ⁽¹⁾
Prävalenz bei einem Alter von 40 Jahren (%)	5,5		4,5-7,1 ⁽²⁾
CIN:			
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 1 (Jahre)	24		28 ⁽¹⁾
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 2 (Jahre)	45		
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 3 (Jahre)	54		
Alter bei Peak-Prävalenz CIN 2/3 (Jahre)			42 ⁽¹⁾
Peak-Prävalenz CIN 1 (%)	7,7		8,3 ⁽¹⁾
Peak-Prävalenz CIN 2 (%)	2,5		
Peak-Prävalenz CIN 3 (%)	1,5		
Zervixkarzinom:			
Altersgipfel (Jahre) Zervixkarzinom	58	47,5 ⁽³⁾ ; 53 ⁽⁴⁾	48 ⁽¹⁾
Peak-Inzidenz Zervixkarzinom (pro 100.000)	94	112,3 ⁽³⁾	81 ⁽¹⁾
Anteil FIGO I (%)	38,8	38,0 ⁽⁴⁾	46,4 ⁽¹⁾
Anteil FIGO II (%)	31,6	27,0 ⁽⁴⁾	27,0 ⁽¹⁾
Anteil FIGO III (%)	24,1	35 ^{(4)*}	18,1 ⁽¹⁾
Anteil FIGO IV (%)	5,4		8,5 ⁽¹⁾
Lebenszeitrisiko Zervixkarzinom (%)	3,1	3,3 ^{(4)**}	2,5 ⁽¹⁾ ; 3,8 ⁽⁵⁾
Mortalität (%)	0,017	0,016 ⁽⁶⁾	

* = FIGO III+IV gemeinsam ; ** = Wert bis 85 Jahre

HPV = Humanes Papillomavirus. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie. FIGO = Karzinomstadium nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Externe Datenquellen:

⁽¹⁾ (Myers et al. 2000)

⁽²⁾ (Cuzick et al. 2006)

⁽³⁾ (Gustafsson et al. 1997)

⁽⁴⁾ Krebsregister Saarland (Daten von 1968-1970) / Publikation (Brenner et al. 1990): Originaldaten wurden zur Verfügung gestellt durch das Krebsregister Saarland, Dr. med. Christa Stegmaier, Saarbrücken und durch Prof. Dr. med. Hermann Brenner, M. P. H., DZFA, Heidelberg.

⁽⁵⁾ (Doll et al. 1970)

⁽⁶⁾ (Berndt und Hendel 1984)

Zervixkarzinominzidenz

Das entscheidungsanalytische Modell prädizierte bei einem Altersgipfel von 58 Jahren eine Peak-Zervixkarzinominzidenz von 94/100.000 Frauen pro Jahr. Aus den Daten des Krebsregisters Saarland (Originaldaten zur Verfügung gestellt durch das Krebsregister Saarland, Dr. med. Christa Stegmaier, Saarbrücken und durch Prof.

Dr. med. Hermann Brenner, M. P. H., DZFA, Heidelberg) ist für 1968 bis 1970 ein Altersgipfel der Zervixkarzinominzidenz von 53 Jahren zu entnehmen. Gustafsson et al. (Gustafsson et al. 1997) berichteten für ungescreente Populationen in verschiedenen Ländern altersspezifische Zervixkarzinominzidenzen, die ähnliche Muster ergaben. In Deutschland lag der Altersgipfel 1964 bis 1968 bei 47,5 Jahren mit einer jährlichen Peak-Zervixkarzinominzidenz von 106,6/100.000 Frauen in Hamburg und 112,3/100.000 Frauen in den neuen Bundesländern. Das von Myers et al. (Myers et al. 2000) publizierte entscheidungsanalytische Zervixkrebsmodell prädizierte die Peak-Zervixkarzinominzidenz von 81/100.000 bei 48 jährigen Frauen.

Damit liegen die vom Modell prädizierten Daten sowohl für die jährliche Gesamtinzidenz (Abweichung von 16,1 Prozentpunkten) als auch für die Altersgipfel mit den zugehörigen altersspezifischen Inzidenzen (Abweichungen zwischen 2,1 und 17,0 Prozentpunkten) in etwa im Bereich der tatsächlich in Deutschland beobachteten Daten.

Verteilung der FIGO-Stadien

Das Modell prädizierte, dass 38,8 % der entdeckten Zervixkarzinomfälle im Stadium FIGO I entdeckt werden, 31,6 % im Stadium FIGO II, 24,1 % im Stadium FIGO III und 5,4 % im Stadium FIGO IV.

Die externen, nicht im Anpassungsprozess verwendeten Daten des Krebsregisters Saarland ergeben für 1968 bis 1970 eine Verteilung von ca. 38 % für FIGO I, 27 % für FIGO II und 35 % für FIGO III+IV. Damit ergibt sich für die externe Validierung eine Abweichung der Prozentwerte zwischen 0,8-5,5 Prozentpunkten. Das von Myers et al. (Myers et al. 2000) publizierte Krankheitsmodell prädizierte eine FIGO-Verteilung mit 46,4 % FIGO I, 27,0 % FIGO II, 18,1 % FIGO III und 8,5 % FIGO IV.

Prävalenzen der CIN-Stadien

Die vom Modell prädizierten Peak-Prävalenzen für CIN 1, 2 und 3 betragen 7,7 %, 2,5 % und 1,5 %, die im Alter von 24, 45 und 54 Jahren erreicht werden.

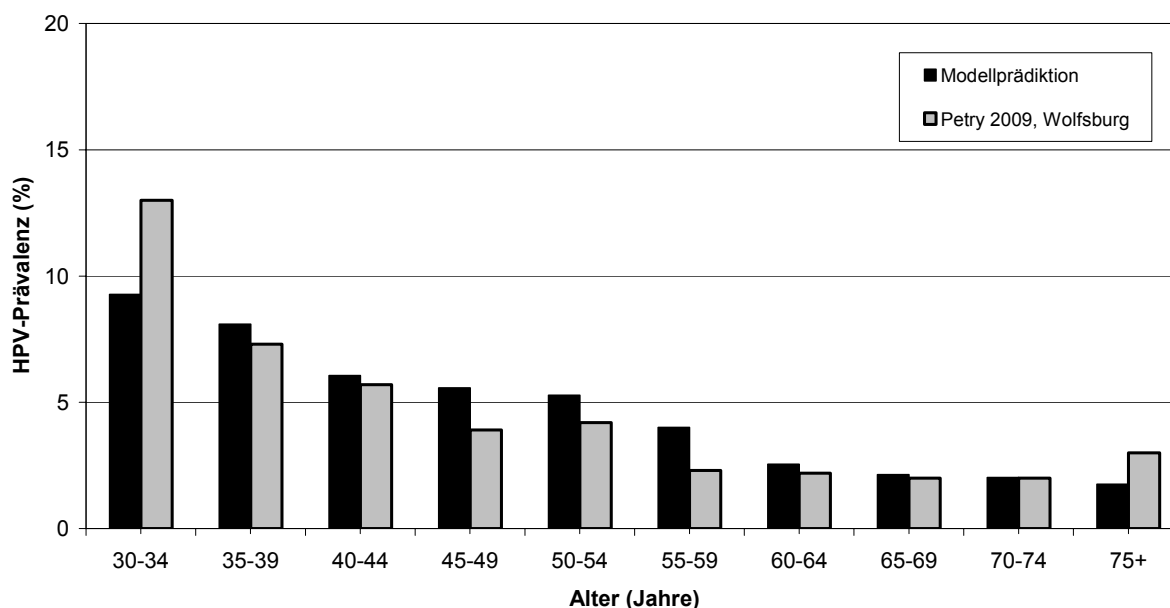
Zum Vergleich prädizierte das von Myers et al. (Myers et al. 2000) publizierte Krankheitsmodell eine Peak-Prävalenzen für CIN 1 von 8,3 % im Alter von 28 Jahren und eine Peak-Prävalenzen für CIN 2/3 von 2,6 % im Alter von 42 Jahren.

HPV-Prävalenz

Die vom Modell prädizierte altersspezifische HPV-Prävalenz wurde an die Daten einer deutschen Studie von Schneider et al. (Schneider et al. 2000) angepasst. Vergleicht man die vom Modell vorhergesagte Peak-Prävalenz von 21,7 % im Alter von 21 Jahren und die Prävalenz bei 40-Jährigen von 5,5 % mit externen Daten von Myers et al. (Myers et al. 2000) und Cuzick et al. (Cuzick et al. 2006) zeigt sich eine gute Übereinstimmung.

Ein Vergleich mit HPV-Prävalenzdaten aus einem laufenden Screening-Projekt der BKK Wolfsburg, die uns freundlicherweise von Prof. Dr. med. Petry (Akademisches Lehrkrankenhaus Wolfsburg, Universität Göttingen) zur Verfügung gestellt wurden, zeigt ebenfalls eine annehmbare Übereinstimmung (siehe Abbildung 6). Bei der Studie wurden 17.000 Teilnehmerinnen, im Rahmen der gynäkologischen Routineuntersuchung zusätzlich zum Pap-Test mit dem HPV (HC2) Test untersucht.

Abbildung 6: Externe Modellvalidierung: Vergleich der vom kalibrierten Modell prädizierten altersspezifischen HPV-Prävalenz mit externen deutschen Daten.



HPV = Humanes Papillomavirus.

Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom

Das Lebenszeitrisiko einer Frau, an einem invasiven Zervixkarzinom zu erkranken, wurde vom Modell auf 3,1 % prädiziert. Dies liegt innerhalb der Spannweite anderer internationaler Publikationen von 2,5-3,8 % (Doll et al. 1970; Brown und Garber 1999; McCrory und Matchar 1999; Myers et al. 2000; Kim et al. 2002) Daten des Krebsregisters Saarland für den Zeitraum 1968-1970 ergaben ein Risiko von 3,3 %, bis zum 85. Jahr an einem Zervixkarzinom zu erkranken (Brenner et al. 1990).

Lebenszeitrisiko für benigne Hysterektomie

Das vom Modell prädizierte Lebenszeitrisiko einer Frau für eine benigne Hysterektomie aus anderer Ursache als Zervixkrebs lag bei 31,3 %. Im Frauengesundheitsbericht Bremen 2001 (Anonymous 2002) wird angegeben, dass etwa jede dritte Frau im Laufe ihres Lebens von einer Hysterektomie betroffen ist, wobei nur etwa 10 % der Hysterektomien aufgrund eines Zervixkarzinoms durchgeführt wurden. Hieraus ergibt sich ein Lebenszeitrisiko einer Frau, eine benigne Hysterektomie aus anderer

Ursache als Zervixkrebs zu erfahren, von etwa 30 %, was sehr gut mit der Modellprädiktion übereinstimmt (Abweichung von 1,0 Prozentpunkten).

8.2 Ergebnisse der Entscheidungsanalyse

8.2.1 Basisfallanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Basisfallanalyse berichtet. In der Basisfallanalyse wurden die Werte für die Modellparameter konservativ ausgewählt, d. h. nicht zugunsten der neuen Technologie (HPV-Test), sondern zugunsten der bestehenden Technologie (Pap-Test). So wurden z. B. Werte für die Sensitivität und Spezifität von HPV- und Pap-Test aus internationalen Metaanalysen eingesetzt. Im Vergleich zu Daten aus deutschen Studien war die Sensitivität des Pap-Tests deutlich höher ausgefallen und somit die relative Erhöhung der Sensitivität des HPV-Tests zum Pap-Test entsprechend deutlich geringer. Real können die Werte der Modellparameter günstiger für das HPV-Screening liegen und somit die Ergebnisse für die Effektivität und Kosteneffektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zum Pap-Screening besser ausfallen. Dieses wurde in ausführlichen Sensitivitätsanalysen berücksichtigt und untersucht.

Die wichtigsten Parameterwerte der Basisfallanalyse sind nachfolgend aufgelistet:

- Alter der Kohorte von Frauen zu Beginn im Modell: 15 Jahre
- Altersgrenzen Screening: Beginn mit 20 Jahre, Ende uneingeschränkt
- Teilnehmerate: altersspezifisch, regelmäßige Teilnahme mit durchschnittlich 55 %
- Sensitivität Pap-Test: 47 % (CIN 1) – 72 % (CIN 2 und höher)
- Sensitivität HPV-Test: 81 % (CIN 1) – 98 % (CIN 2 und höher)
- Sensitivität für die Kombination von HPV- und Pap-Test: 82 % (CIN 1) – 99 % (CIN 2 und höher)
- Spezifität Pap-Test: 95 %
- Spezifität HPV-Test: 92 %
- Spezifität für die Kombination von HPV- und Pap-Test: 87 %

Die Ergebnisse der Basisfallanalysen werden im Folgenden beschrieben. Alle Ergebnisse der Basisfallanalysen basieren auf der genannten Parameterkonstellation der Basisfallanalyse.

In Deutschland wird ein opportunistisches Screening mit der Empfehlung eines jährlichen Screeningintervalls durchgeführt. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass die Modellergebnisse für das jährliche Pap-Screening, nicht als Prädiktion für die aktuell in Deutschland vorliegende Screeningsituation zu verstehen sind, sondern die Ergebnisse für das jährliche Pap-Screening unter der Annahme einer regelmäßigen jährlichen Teilnahme von durchschnittlich etwa 55 % der Frauen wiedergibt. Im Modell werden weder Teilnahmemuster noch eine Mischung von Teilnahmeverhalten berücksichtigt, d. h. die Frauen nehmen in jeder Modellstrategie im jeweiligen zugehörigen Screeningintervall mit der durchschnittlichen altersspezifischen Teilnahmerate am Screening teil. Beispielsweise nehmen im jährlichen Screening jedes Jahr im Durchschnitt etwa 55 % der Frauen teil und zwar unabhängig davon, ob sie im Vorjahr am Screening teilgenommen haben oder nicht. Das bedeutet, dass im 1. Jahr 45 % der Frauen nicht am Screening teilgenommen haben, im zweiten Jahr haben $45\% \times 45\% = 20,25\%$ der Frauen im Laufe von 2 Jahren nie am Screening teilgenommen, im 5. Jahr haben 2 % und im 10. Jahr haben 0,03 % noch nie am Screening teilgenommen.

Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und Zervixkrebstodesfälle

Im Szenario ohne Zervixkrebsscreening prädizierte das Modell für eine Kohorte von 100.000 Frauen im Alter von 15 Jahren über deren Lebenszeit 3.105 entdeckte Zervixkrebsfälle (FIGO-Stadien IA und höher) und 1.177 Zervixkrebstodesfälle.

In Tabelle 26 wird für die verschiedenen Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening die relative Reduktion des Lebenszeitrisikos für entdeckte Zervixkrebsfälle und Zervixkrebstodesfälle dargestellt (siehe „Tabelle 39: (APPENDIX) Absolutes Lebenszeitrisiko an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben, absolute und relative Reduktion des Risikos im Vergleich zu keinem Screening“ für weitere Darstellungen der prädizierten Ergebnisse).

Im Vergleich zu keinem Screening reduzierten die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien das Risiko, an Zervixkrebs zu erkranken, um durchschnittlich 53 % bis 97 % und das Risiko, an Zervixkrebs zu versterben, um durchschnittlich 61 % bis 99 %.

Jährliches HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr nach Pap-Screening zwischen dem 20. und dem 29. Lebensjahr (Strategie 6) war die effektivste Strategie und erhöhte im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening den Nutzen bezüglich der Reduktion des Risikos, an Zervixkrebs zu erkranken, absolut um 4,7 % und bezüglich der Reduktion des Risikos, an Zervixkrebs zu versterben, absolut um 2,7 %.

Wurde das Screeningintervall auf zwei Jahre verlängert, so hatte dies beim Pap-Screening einen 12 %-igen Effektivitätsverlust bezüglich der Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle, und einen 9 %-igen Effektivitätsverlust bezüglich der Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebstodesfälle gegenüber dem 1-Jahres-Intervall zur Folge. Bei HPV-basierten Screeningstrategien hingegen trat nur ein relativer Effektivitätsverlust von maximal 1,0 % bis 1,5 % auf. Von den Strategien mit 2-Jahres-Intervall hatte ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen und ein 2-J-Screeningintervall bei HPV-negativ-befundeten Frauen und zweijährlichem Pap-Screening zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr (Strategie 16) die höchste Effektivität.

Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening hatten alle HPV-Screeningstrategien im 3-Jahres-Intervall einen Effektivitätsverlust von 7,8 % bis 8,6 % für die Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle, und von 6,4 % bis 7,1 % für die Risikoreduktion für Zervixkrebstodesfälle. Im 5-Jahres-Intervall stieg dieser Effektivitätsverlust auf 20,5 % bis 21,4 % für die Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle und von 17,9 % bis 18,8 % für die Risikoreduktion für Zervixkrebstodesfälle. Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall hatte einen deutlich höheren Effektivitätsverlust von 22,9 % für die Risikoreduktion für entdeckte Zervixkrebsfälle und von 18,9 % für die Risikoreduktion für Zervixkrebstodesfälle. Im 5-Jahres-Intervall beliefen sich diese Effektivitätsverluste auf 39,4 % und 35,4 %.

Tabelle 26: Reduktion des Lebenszeitriskos an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben (in %, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening sowie der Inkrementelle Unterschied im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien.

Rangfolge	Strategie	Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebs versus kein Screening (%)	Inkrementeller Unterschied Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebs versus 1-Jahres Pap-Screening (%)	Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebstod versus kein Screening (%)	Inkrementeller Unterschied Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebstod versus 1-Jahres Pap-Screening (%)
Strategien mit 1-Jahres-Intervall					
1	6. HPV, 1J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	97,4	4,7	98,7	2,7
2	2. Pap, 1J, Alter 20J	92,7	---	96,1	---
Strategien mit 2-Jahres-Intervall					
3	16. HPV+Pap Triage, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	91,7	-1,0	95,0	-1,1
4	13. HPV+Pap, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	91,6	-1,1	94,9	-1,2
5	7. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	91,4	-1,3	94,8	-1,3
6	10. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	91,2	-1,5	94,6	-1,5
11	3. Pap, 2J, Alter 20J	80,5	-12,2	86,8	-9,3
Strategien mit 3-Jahres-Intervall					
7	17. HPV+Pap Triage, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	84,8	-7,9	89,6	-6,5
8	14. HPV+Pap, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	84,7	-8,0	89,5	-6,6
9	8. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	84,7	-8,1	89,4	-6,7
10	11. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	84,1	-8,6	89,0	-7,1
16	4. Pap, 3J, Alter 20J	69,8	-22,9	77,2	-18,9
Strategien mit 5-Jahres-Intervalle					
12	18. HPV+Pap Triage, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	72,2	-20,5	78,2	-17,9
13	15. HPV+Pap, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	72,1	-20,6	78,0	-18,1
14	9. HPV, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	72,0	-20,7	77,9	-18,2
15	12. HPV, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	71,3	-21,4	77,3	-18,8
17	5. Pap, 5J, Alter 20J	53,3	-39,4	60,7	-35,4

* im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Undiskontierte Restlebenserwartung

Basierend auf den Modellergebnissen hat eine 15-jährige Frau ohne Zervixkrebs-screening eine Restlebenserwartung von 67,3 Lebensjahren (im Anhang ist in Tabelle 40 die absolute undiskontierte Restlebenserwartung einer 15-jährigen Frau für alle Screeningstrategien dargestellt.). Tabelle 27 zeigt den vom Modell vorhergesagten Gewinn an undiskontierter Lebenserwartung in Lebenstagen im Vergleich zu keinem Screening und den Gewinn oder Verlust (negatives Vorzeichen) im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening für verschiedene Screeningstrategien. Die Werte für verschiedene Screeningstrategien sind in der Tabelle nach Screeningintervallen und innerhalb eines Screeningintervalls in abnehmender Rangfolge geordnet.

Im Vergleich zur Situation ohne Screening erzielten die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien einen durchschnittlichen Gewinn an Lebenserwartung zwischen 56 (Strategie 5: Pap-Test im 5-J-Intervall) und 91 Lebenstagen (Strategie 6: jährliches Screening mit HPV-Test ab 30 J und Pap im Alter von 20 bis 29 J). Jährliches Pap-Screening (Strategie 2) lag mit einem Gewinn von fast 89 Tagen als zweit-effektivste Strategie damit im oberen Bereich. Unter Beibehaltung des jährlichen Screeningintervalls erhöhte die Umstellung auf eine HPV-Testung ab dem 30. Lebensjahr nach Pap-Screening zwischen dem 20. und dem 29. Lebensjahr (Strategie 6) den Nutzen um 2,3 Lebenstage. Wurde das Screeningintervall auf zwei Jahre verlängert, so hatte dies beim Pap-Screening einen 10 %-igen Effektivitätsverlust von 8,7 Lebenstagen gegenüber dem 1-Jahres-Intervall zur Folge. Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielten die HPV-Strategien im 2-Jahres-Intervall (Strategien 7, 10, 13 und 16) nur wenig niedrigere Restlebenserwartungen und gingen mit einem Verlust an Restlebenserwartung von nur 1,0 (Strategie 16) bis zu 1,3 Lebenstagen (Strategie 10) einher.

Von den Strategien im 2-Jahres-Intervall hatte ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen mit zweijährlichem Pap-Screening zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr (Strategie 16) die höchste Effektivität. Es folgten die Strategien kombiniertes HPV- und Pap-Screening ab dem 30. Lebensjahr und vorher Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall (Strategie 13) oder HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr im 2-Jahres-Intervall und vorher jährliches

Pap-Screening (Strategie 7) sowie HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr und vorher Pap-Screening jeweils im 2-Jahres-Intervall (Strategie 10).

Ein Pap-Screening im 3-Jahres-Screeningintervall ging im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening mit einem Effektivitätsverlust von 17,7 Lebenstagen einher. Alle HPV-Strategien im 3-Jahres-Intervall wiesen im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening einen Verlust von 6,0 bis 6,6 Lebenstagen auf. Bei einem 5-Jahres-Screeningintervall betrug der Effektivitätsverlust im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening 32,8 Lebenstage für das Pap-Screening und bis zu 16,8 Lebenstage für die HPV-Strategien.

Tabelle 27: Gewinn an Lebenserwartung (undiskontiert, gerundet) im Vergleich zu keinem Screening und im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening bei verschiedenen Screeningstrategien.

Rangfolge	Strategie	Inkrementeller Unterschied in Lebenstagen (LT) versus keinem Screening	Inkrementeller Unterschied in Lebenstagen (LT) versus jährliches Pap-Screening
Strategien mit 1-Jahres-Intervall			
1	6. HPV, 1J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	91,0	2,3
2	2. Pap, 1J, Alter 20J	88,7	---
Strategien mit 2-Jahres-Intervall			
3	16. HPV+Pap Triage, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	87,7	-1,0
4	13. HPV+Pap, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	87,6	-1,1
5	7. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	87,6	-1,1
6	10. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	87,4	-1,3
11	3. Pap, 2J, Alter 20J	80,0	-8,7
Strategien mit 3-Jahres-Intervall			
7	8. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	82,7	-6,0
8	17. HPV+Pap Triage, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	82,7	-6,0
9	14. HPV+Pap, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	82,5	-6,2
10	11. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	82,1	-6,6
16	4. Pap, 3J, Alter 20J	71,0	-17,7
Strategien mit 5-Jahres-Intervall			
12	9. HPV, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	72,8	-15,9
13	18. HPV+Pap Triage, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	72,7	-16,0
14	15. HPV+Pap, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	72,5	-16,2
15	12. HPV, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	71,9	-16,8
17	5. Pap, 5J, Alter 20J	55,9	-32,8

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Diskontierte Lebenszeitkosten

In Tabelle 28 sind für die verschiedenen Screeningstrategien die mit 3 % jährlich diskontierten Lebenszeitkosten pro Frau aufgeführt. Es handelt sich dabei um die durchschnittlichen Gesamtnettokosten, d. h. Kosten für die Interventionen (Screening, Abklärungsdiagnostik, ambulante und stationäre Behandlung sowie Arzneimittel) abzüglich der Einsparungen an Therapiekosten für vermiedene Krebsfälle (Undiskontierte Lebenszeitkosten sind im Appendix in Tabelle 40 angegeben). Die Strategien sind nach aufsteigenden Screeningintervallen und innerhalb eines Screeningintervalls mit abnehmender Rangfolge (zunehmende Kosten) geordnet.

Ohne Screening lag der aus dem Modell berechnete Erwartungswert der diskontierten absoluten Lebenszeitkosten bei 87 Euro pro Frau (Strategie 1). Die jährlichen Screeningstrategien wiesen die höchsten Kosten auf. Die absoluten diskontierten Lebenszeitkosten betragen bei einem jährlichen Pap-Screening 514 Euro (Strategie 2) und bei einem jährlichen HPV-Screening ab dem Alter von 30 Jahren mit vorhergehendem jährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren 637 Euro (Strategie 6). Bei allen Strategien mit gleichlangem Screeningintervall wiesen die mit dem Pap-Test verbundenen Screeningstrategien stets die geringsten Kosten auf. Beim 1-Jahres-Intervall lag die Reduktion gegenüber der HPV-Strategie bei 20 %, beim 2-Jahres-Intervall zwischen 10 und 35 %, beim 3-Jahres-Intervall zwischen 19 und 40 % und beim 5-Jahres-Intervall zwischen 31 und 51 %. Unter den HPV-Strategien war die alleinige HPV-Testung ab dem 30. Lebensjahr mit vorgeschaltetem jährlichen Pap-Screening ab dem 20. Lebensjahr stets die teuerste Strategie. Die kostengünstigste HPV-Strategie war das HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr im 5-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 12).

Tabelle 28: Diskontierte absolute Lebenszeitkosten (in Euro): Rangfolge der Screeningstrategien.

Rangfolge	Strategie	Diskontierte Lebenszeitkosten (Euro)
1	1. Kein Screening	87
Strategien mit 1-Jahres-Intervall		
17	2. Pap, 1J, Alter 20J	514
18	6. HPV, 1J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	637
Strategien mit 2-Jahres-Intervall		
7	3. Pap, 2J, Alter 20J	287
12	10. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	345
14	16. HPV+Pap Triage, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	362
15	13. HPV+Pap, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	383
16	7. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	438
Strategien mit 3-Jahres-Intervall		
3	4. Pap, 3J, Alter 20J	215
6	11. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	266
9	14. HPV+Pap, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	289
10	17. HPV+Pap Triage, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	299
13	8. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	359
Strategien mit 5-Jahres-Intervall		
2	5. Pap, 5J, Alter 20J	159
4	12. HPV, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	232
5	15. HPV+Pap, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	248
8	18. HPV+Pap Triage, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	288
11	9. HPV, 5J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	325

* im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Diskontiertes Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV)

Abbildung 7 zeigt die Effizienzlinie, in denen die diskontierten Lebenszeitkosten in Abhängigkeit zu den diskontierten inkrementellen Effekten (Gewonnene Lebensjahre oder Reduktion des Risikos für Zervixkrebs) der verschiedenen Screeningstrategien dargestellt werden. Alle Strategien mit 1-Jahres-Intervall sind weiß, mit 2-Jahres-Intervall grau, mit 3-Jahres-Intervall schwarz und mit 5-Jahres-Intervall blau (Im Appendix sind die Zahlenwerte in Tabelle 41 zu finden).

Auf der Effizienzlinie liegen alle nicht dominierten Strategien (Strategie 4, 5, 6, 10, 11 und 16). Die Strategien auf der Effizienzlinie sind effektiver und kosten entweder weniger bzw. haben ein attraktiveres inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, als die dominierten Strategien. Rechts unterhalb der Linie liegen die dominierten und

erweitert-dominierten Strategien. Dominierte Strategien sind weniger effektiv und kosten mehr als andere (z. B. die Strategie 8 von Strategie 10). Strategien, die weniger effektiv sind und mehr kosten als eine Linearkombination von anderen Strategien, werden als erweitert dominiert bezeichnet (z. B. Strategien 2 und 7 von einer Kombination von Strategie 16 und 6 erweitert dominiert, weil – anschaulich gesprochen – der Anstieg von 16 nach 2 oder nach 7 weniger steil ist als von 16 nach 6).

Der Anstieg der Kurve ist umso steiler, je höher die gewonnenen Gesundheitseffekte pro Kosteneinheit sind. Die Steilheit des Anstiegs entspricht somit dem reziproken Kosteneffektivitätsverhältnis, d.h. der Effizienz ($\text{Effizienz} = 1/\text{IKEV}$).

Manche Strategien liegen in der Nähe der Effizienzlinie. Bei diesen Strategien können bereits kleinste Änderungen der direkten medizinischen Kosten oder der Testgütewerte bewirken, dass sie ebenso kosteneffektiv werden wie die Strategien auf der Effizienzlinie.

Aus Abbildung 7 lässt sich ablesen, dass alle HPV-Strategien im 2-Jahres-Screeningintervall eine ähnliche Effektivität (nur minimaler Verlust) aufweisen wie das jährliche Pap-Screening, jedoch deutlich geringere Kosten verursachen. Strategie 10 (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter von 20 bis 29 Jahren) war unter den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall die kosteneffektivste nicht-dominierte Strategie. Die Strategie 16 (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren) kostete bei geringfügig höherer Effektivität etwas mehr als Strategie 10.

Das jährliche HPV-Screening (Strategie 6) erzielte zwar eine geringfügig höhere Effektivität als jährliches Pap-Screening, war aber verhältnismäßig mit deutlich höheren Kosten verbunden.

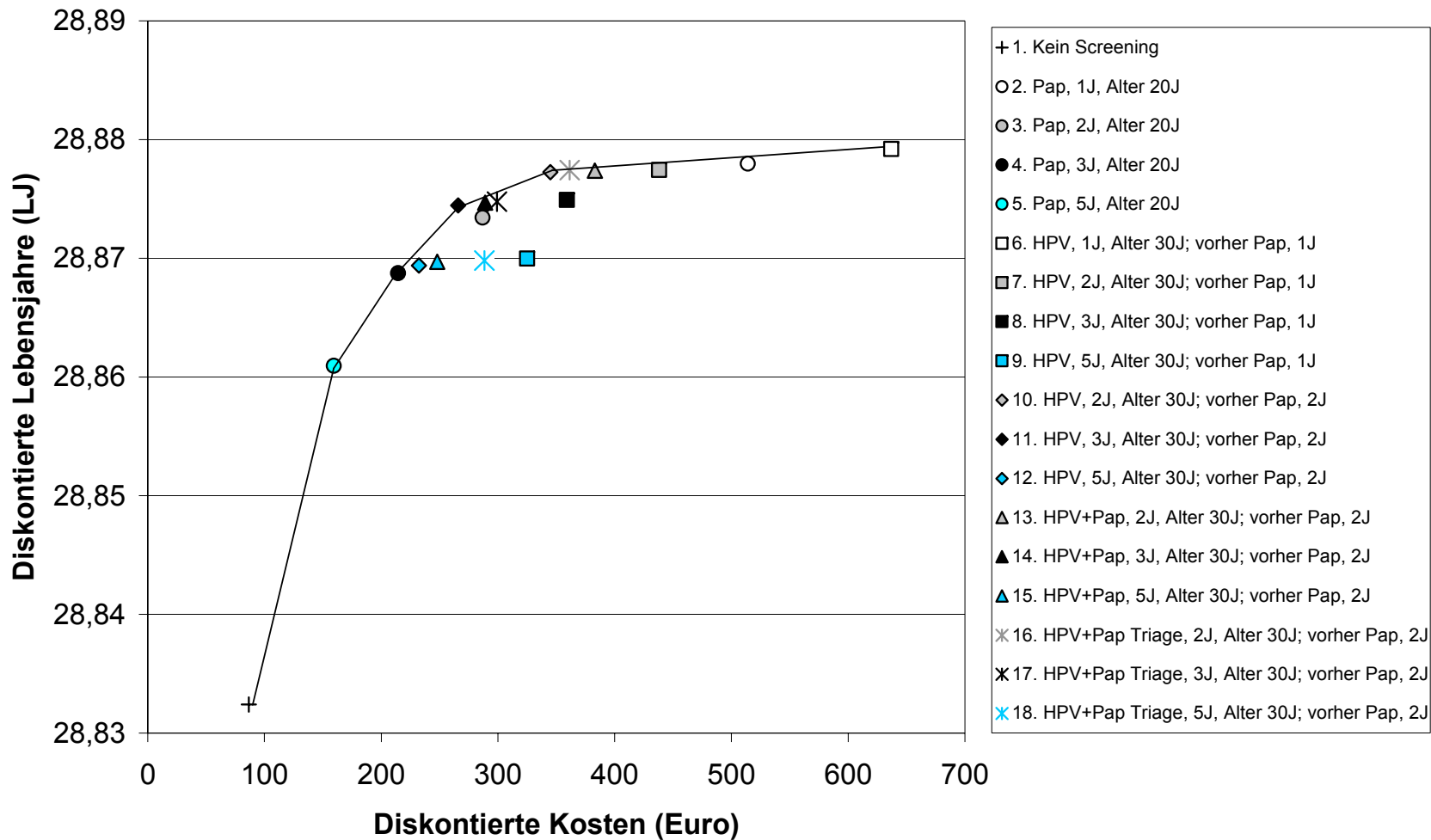
Alle anderen Strategien (Pap-Screening im 2-, 3- oder 5-Jahres-Intervall, HPV-Screeningstrategien im 3-, und 5-Jahres-Intervall) erzielten deutlich niedrigere Werte für die Effektivität.

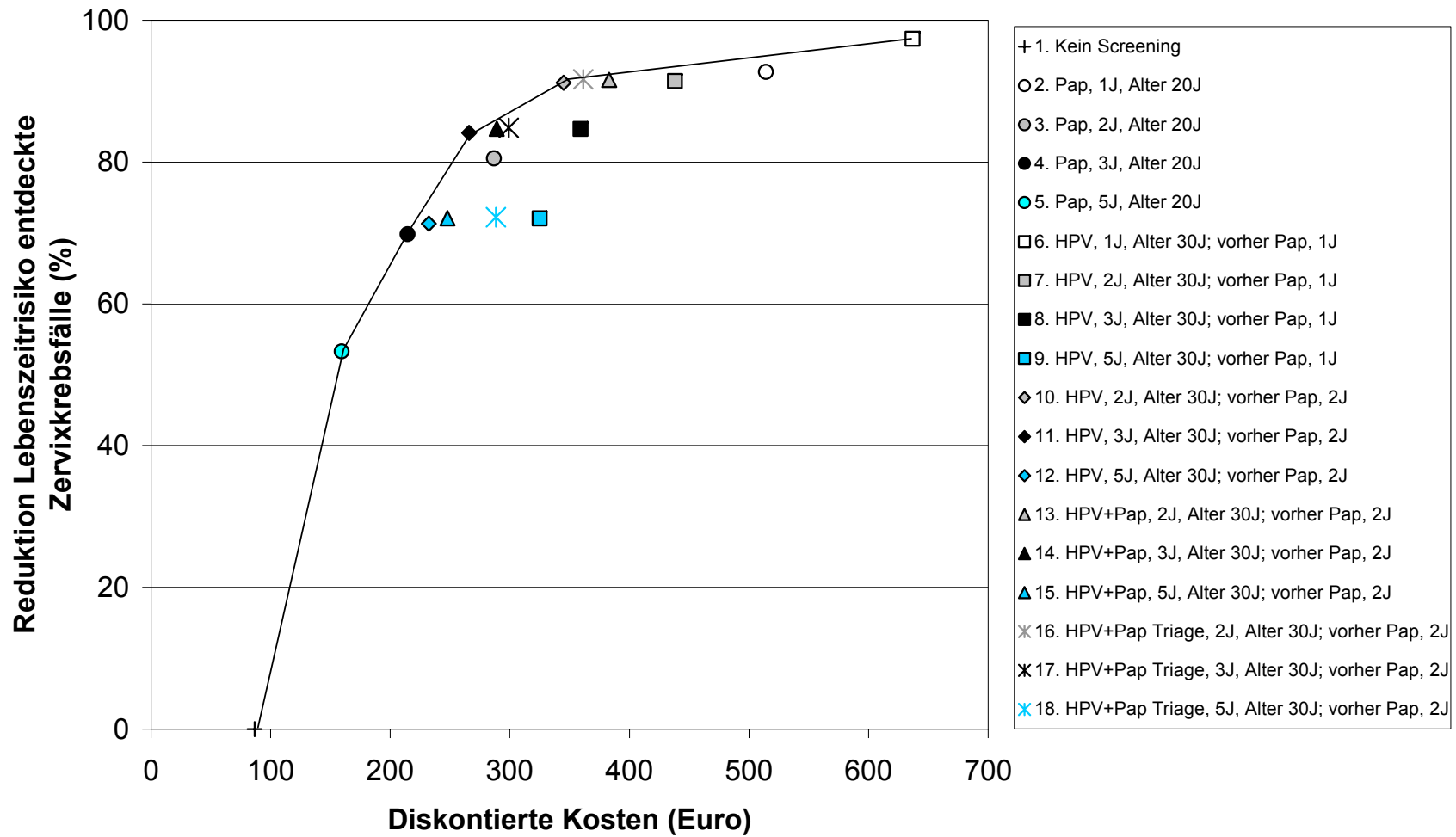
Alle HPV-Screeningstrategien im 5-Jahres-Intervall waren effektiver aber verhältnismäßig deutlich teurer als Pap-Screening im 5- oder 3-Jahres-Intervall. Alle HPV-Screeningstrategien im 3-Jahres-Intervall waren effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall und hierunter war die Strategie 11 (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall im Alter zwischen 20 und 29 Jahren) diejenige, die weniger kostete als 2-Jahres-Pap-Screening.

Im Allgemeinen war zu sehen, dass die Differenz in der inkrementellen Effektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zu den Pap-Screeningstrategien mit zunehmender Länge des Screeningintervalls deutlich ansteigt, d. h. mit zunehmender Screeningintervalllänge stieg der relative Gewinn an Effektivität durch den Einsatz von HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening an.

Abbildung 7 zeigt, dass die Kostendifferenz zwischen der HPV-Strategie mit kombiniertem HPV- und Pap-Test und der HPV-Strategie mit alleinigem HPV-Test mit zunehmender Intervalllänge geringer wird (Raute- und Dreiecksymbole rücken in horizontaler Richtung zusammen), während die Kostendifferenz zwischen der HPV-Strategie mit Pap-Triage HPV-positiver Frauen mit zunehmender Intervalllänge ansteigt (Raute- und Sternsymbole rücken in horizontaler Richtung voneinander weg). Dieses ist der Fall, weil bei der HPV-mit-Pap-Triage-Strategie alle HPV-positiv aber Pap-negativ-befundeten Frauen nach einem Jahr nochmals kontrolliert werden. Bei Screeningintervallen von 5 Jahren ist kombiniertes HPV-Pap-Screening deshalb bei ähnlicher Effektivität deutlich kostengünstiger als ein Triage-Vorgehen bei dem die HPV-positiv und Pap-negativ-befundeten Frauen nach 12 Monaten nochmals kontrolliert werden.

Abbildung 7: Effizienzlinien-Diagramme der Basisfallanalysen: diskontierte Lebensjahre, Reduktion des Lebenszeitriskos für entdeckte Zervixkarzinomfälle und diskontierte Kosten.





Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 29 gibt die absoluten diskontierten Kosten und Effekte (in Lebensjahren) sowie die inkrementellen diskontierten Kosten und Effekte (in gewonnene Lebenstagen) und die diskontierten IKEV (in Euro/LJ) der nicht-dominierten Screeningstrategien an. Die Effektivität wird als absolute Lebenserwartung in diskontierten Lebensjahren und als inkrementelle Lebenserwartung in diskontierten Lebenstagen im Vergleich zur nächstweniger effektiven Strategie dargestellt. Die diskontierten IKEV liegen je nach Screeningstrategie zwischen 2.600 Euro/LJ und 155.500 Euro/LJ. (Die Werte für alle Strategien, auch der dominierten und erweitert dominierten sind im Anhang in Tabelle 41 angegeben).

Pap-Screening ab dem 20. Lebensjahr mit 5-Jahres Screeningintervall (Strategie 5) erzielte im Vergleich zu keinem Screening eine Effektivität von zehn gewonnenen diskontierten Lebenstagen (53 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) und ein diskontiertes IKEV von 2.600 Euro/LJ. Ein Pap-Screening ab dem 20. Lebensjahr mit 3-Jahres-Screeningintervall (Strategie 4) erzielte eine Effektivität von etwa 13 gewonnenen diskontierten Lebenstagen (70 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 7.100 Euro/LJ und ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr im 3-Jahres-Intervall mit einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 11) erzielte eine Effektivität von 15 gewonnenen diskontierten Lebenstagen (84 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem diskontierten IKEV von 9.000 Euro/LJ. Im 2-Jahres-Screeningintervall erzielte ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 10) eine Effektivität von 16 gewonnenen Lebenstagen (91 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) bei einem IKEV von 28.400 Euro/LJ. Im Vergleich zu Strategie 10 erzielte ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 16) einen zusätzlichen Gewinn von 0,06 diskontierten Lebenstagen (92 % Risikoreduktion für Zervixkrebs) gegenüber Strategie 10 bei einem diskontierten IKEV von 93.700 Euro/LJ. Jährliches HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit einem jährlichen Pap-Screening zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr (Strategie 6) erhöhte die Effektivität auf 17 gewonnene Lebenstage (97 % Risiko-Reduktion für Zervixkrebs) bei einem IKEV von 155.500 Euro/LJ

Bewertung der Kosteneffektivität

Bei den Entscheidungsträgern im deutschen Gesundheitssystem gibt es keinen offiziellen Schwellenwert für die Kosteneffektivität einer Intervention. Übliche Werte für westliche Industrieländer liegen im Bereich zwischen 50.000 und 100.000 Euro pro gewonnenes Lebensjahr (Schoeffski und Schumann 2008). In Großbritannien verwendet das NICE einen Schwellenwert von 20.000 bis 30.000 GBP pro QALY, welches in etwa 30.000 bis 44.000 Euro/QALY entspricht (McCabe et al. 2008). Die WHO (WHO 2002) empfiehlt, dass die Kosten für ein verhindertes DALY das Dreifache des pro Kopf BIP nicht übersteigen soll, welches in Deutschland für das Jahr 2007 29.464 Euro betrug. Dieses würde einem maximalen Schwellenwert von rund 88.000 Euro/LJ entsprechen. Dieser Wert wird auch häufig für die Einheit Euro/LJ oder Euro/QALY angewendet.

Unter der Annahme des WHO-Schwellenwerts würde das jährliche HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) als nicht kosteneffektiv eingestuft werden. Auch das HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 16) erfordert mit über 93.700 Euro/LJ eine etwas höhere Zahlungsbereitschaft und wäre deshalb noch als nicht kosteneffektiv zu bewerten.

Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall und einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren ist mit einem diskontierten IKEV von 28.400 Euro/LJ die aus gesundheitsökonomischer Perspektive optimale Strategie, da sie unter den Strategien mit einem IKEV im Bereich der angenommenen Zahlungsbereitschaft die Wirksamste ist. Diese Strategie wäre auch in einem Land mit relativ niedrigen Schwellenwerten wie beispielsweise Großbritannien noch als kosteneffektiv zu bewerten. Nur wenn die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft unter einem Wert von 28.000 Euro/LJ angesiedelt wäre, müsste auf die weniger effektiven Strategien mit Screeningintervallen von 3 Jahren (Strategien 11 und 4) oder 5 Jahren (Strategie 5) zurückgegriffen werden. Bei höherer Zahlungsbereitschaft im Bereich von 94.000 Euro/LJ würde auch das HPV-Screening im 2-Jahres-Intervall ab dem Alter von 30 Jahren mit Pap-Triage HPV-positiver Frauen

(Strategie 16) als kosteneffektiv eingestuft werden und erst bei einer Zahlungsbereitschaft von 155.500 Euro/LJ auch das jährliche HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren (Strategie 6).

Jährliches Pap-Screening wurde dominiert (erweiterte Dominanz), weil es gegenüber der nächstbesten Strategie auf der Effizienzlinie (Strategie 16) eine höhere Zahlungsbereitschaft erfordern würde als die effektivere Strategie 6. Im Vergleich zur Strategie 16 würde ein jährliches Pap-Screening ein diskontiertes IKEV von 278.100 Euro/LJ erzielen und wäre damit weniger kosteneffektiv als die Einführung der effektiveren Strategie 6 mit 155.500 Euro/LJ.

Tabelle 29: Basisfallanalyse: diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro gewonnenes Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).

Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Diskont. inkr. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (LJ)	Diskont. inkr. Effekte (LT)	Diskont. IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87	---	28,832	---	---
5. Pap, 5 J, Alter 20 J	159	73	28,861	10,42	2.600
4. Pap, 3 J, Alter 20 J	215	55	28,869	2,84	7.100
11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	52	28,875	2,09	9.000
10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	79	28,877	1,02	28.400
16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	17	28,877	0,06	93.700
6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	275	28,879	0,65	155.500

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitätsverhältnis. J = Jahr(e). LJ = Lebensjahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächstweniger effektiven Strategie dargestellt.

8.2.2 Sensitivitätsanalysen

Einweg-Sensitivitätsanalysen

Kosten der Krebstherapie

Die Kosten der Krebstherapie wurden in einer Sensitivitätsanalyse halbiert und verdoppelt. Dabei blieb die Rangfolge der Screeningstrategien bezüglich der Kosteneffektivität unverändert. Die diskontierten IKEV wurden bei einer Reduktion der Krebstherapiekosten um 50 % nur wenig erhöht (z. B. IKEV von Strategie 6: 156.000 Euro/LJ versus 155.500 Euro/LJ in der Basisfallanalyse) und bei einer Erhöhung um 100 % auch nur wenig gesenkt (z. B. IKEV von Strategie 6: 154.300 Euro/LJ). Insgesamt

samt ergaben sich damit in dieser Sensitivitätsanalyse trotz moderater Variationen der IKEV robuste Ergebnisse bezüglich der Auswahl der optimalen Screeningstrategie(n).

Kosten des HPV-Tests

Die Kosten des HPV-Tests wurden in einer Sensitivitätsanalyse halbiert und verdoppelt. Bei einer Reduktion der Kosten des HPV-Tests um 50 % ergaben sich im Vergleich zur Basisfallanalyse robuste Ergebnisse. Die Rangfolge der Strategien änderte sich nicht. Die IKEV wurden nur geringfügig reduziert (z. B. IKEV von Strategie 6: 125.000 Euro/LJ versus 155.500 Euro/LJ in der Basisfallanalyse). Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten änderten sich jedoch die Ergebnisse gegenüber der Basisfallanalyse. Die Strategien 10, 11 und 16 wurden dominiert. Dafür wurden die Strategien jährliches Pap-Screening (Strategie 2), Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall (Strategie 3), Screening mit HPV-Test in Kombination mit dem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall (Strategie 13) und im 3-Jahres-Intervall (Strategie 14.) nicht mehr dominiert. Die diskontierten IKEV sind in Tabelle 30 dargestellt.

Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten wäre das Screening mit HPV-Test in Kombination mit dem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall (Strategie 13) mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ aus gesundheitsökonomischer Sicht die optimale Strategie. Bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 90.200 Euro/LJ wäre das jährliche Pap-Screening ebenso kosteneffektiv einsetzbar.

Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse verdoppelte Kosten des HPV-Tests, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (LJ)	Diskont. ink. Effekte (LT)	Diskont. IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87	28,832	---	---
5. Pap, 5 J, Alter: 20 J	162	28,861	10,42	2.600
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	218	28,869	2,85	7.200
3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	292	28,873	1,72	15.700
14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	344	28,875	0,45	41.600
13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	470	28,877	0,99	46.800
2. Pap, 1J, Alter: 20 J	524	28,878	0,22	90.200
6. HPV, 1.J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1.J	1099	28,879	0,45	470.300

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. J = Jahr(e). LJ = Lebensjahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

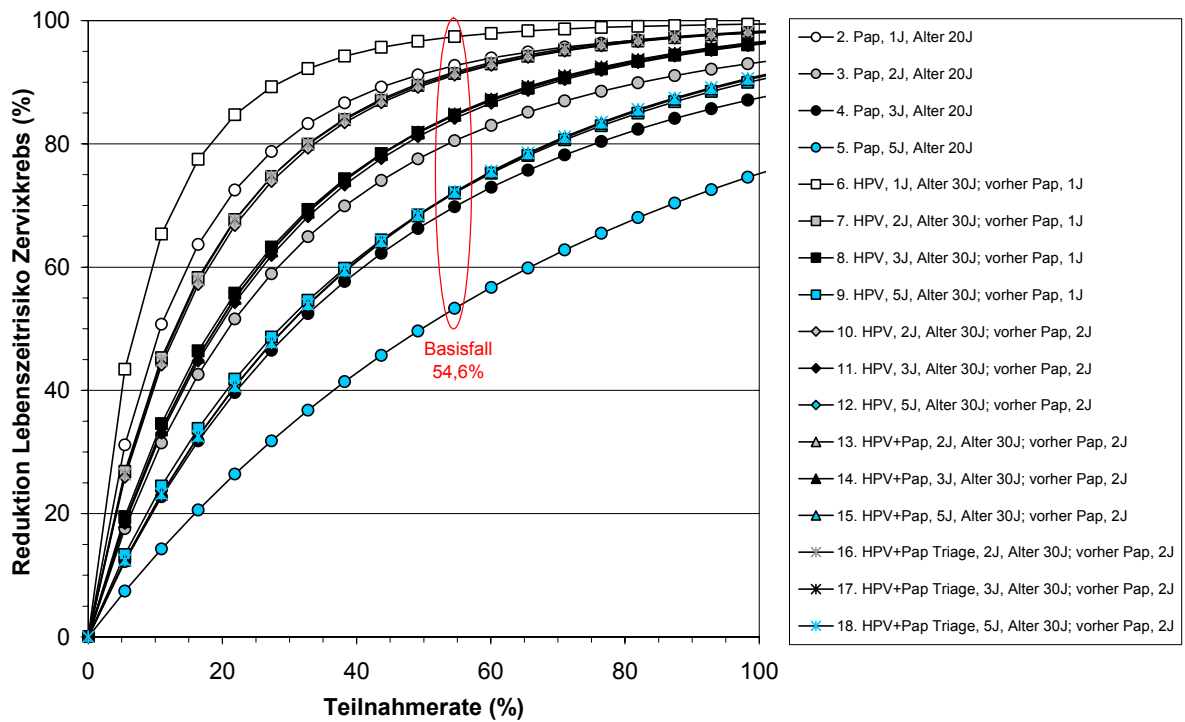
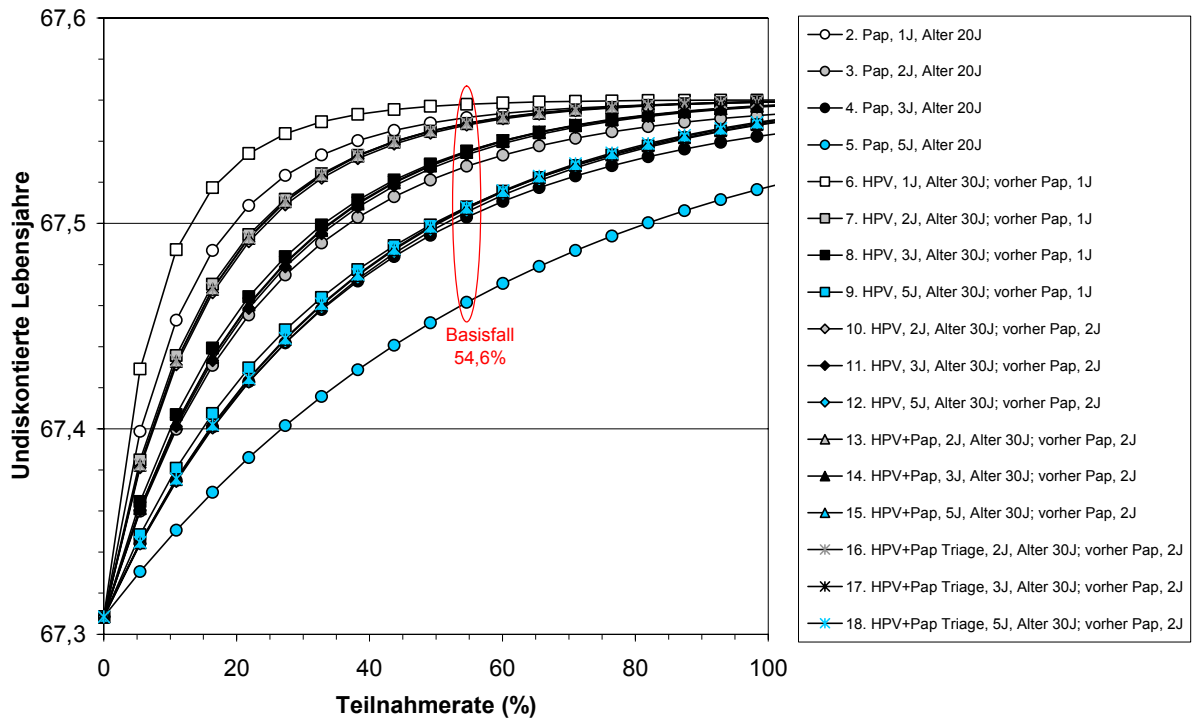
Teilnahmerate am Screening

In Abbildung 8 ist die undiskontierte Restlebenserwartung bzw. die Reduktion des Lebenszeitriskos für das Auftreten eines Zervixkarzinoms der verschiedenen Strategien bei unterschiedlicher Teilnahmerate dargestellt. Diese Abbildung zeigt, dass im Vergleich zur Basisfallanalyse (durchschnittlich 55 % Teilnahmerate) bei einer Zunahme der Teilnahmerate kaum mehr ein zusätzlicher Gewinn an Restlebenserwartung bzw. Risikoreduktion für das Auftreten eines Zervixkarzinoms bei jährlichem HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) im Vergleich zu jährlichem Pap-Screening zu erwarten ist. Bei einer Teilnahmerate von über 75 % erzielen alle HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Screeningintervall dieselbe Restlebenserwartung bzw. Risikoreduktion für das Auftreten eines Zervixkarzinoms wie das jährliche Pap-Screening.

Es wird auch deutlich, dass bei geringeren Teilnahmeraten (< 40 %) die jährliche HPV-Screening-Strategie einen deutlich höheren Gewinn an Effektivität im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielt. Ebenso ist festzustellen, dass der Effektivitätsgewinn durch ein HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening bei größeren Screeningintervallen deutlich höher ausfällt.

An dieser Stelle wird daran erinnert, dass bei allen Modellrechnungen von durchschnittlichen Teilnahmeraten ausgegangen wird, die für jedes Screeningintervall unabhängig von der Teilnahme und dem Ergebnis des vorigen Intervalls sind. Real kann es sich hingegen zum Teil um Mischpopulationen aus Frauen handeln, die aus unterschiedlichen Gründen systematisch in unterschiedlichen Abständen zum Screening gehen. Aufgrund des nichtlinearen Zusammenhangs der Relation Teilnahmerate und Effektivität liegen die tatsächlichen durchschnittlichen Effektivitätswerte für die gesamte Population niedriger als in der Abbildung, da bei einem schlechten Teilnahmeverhalten die Effektivität stärker abfällt, als sie bei einem guten Teilnahmeverhalten ansteigt.

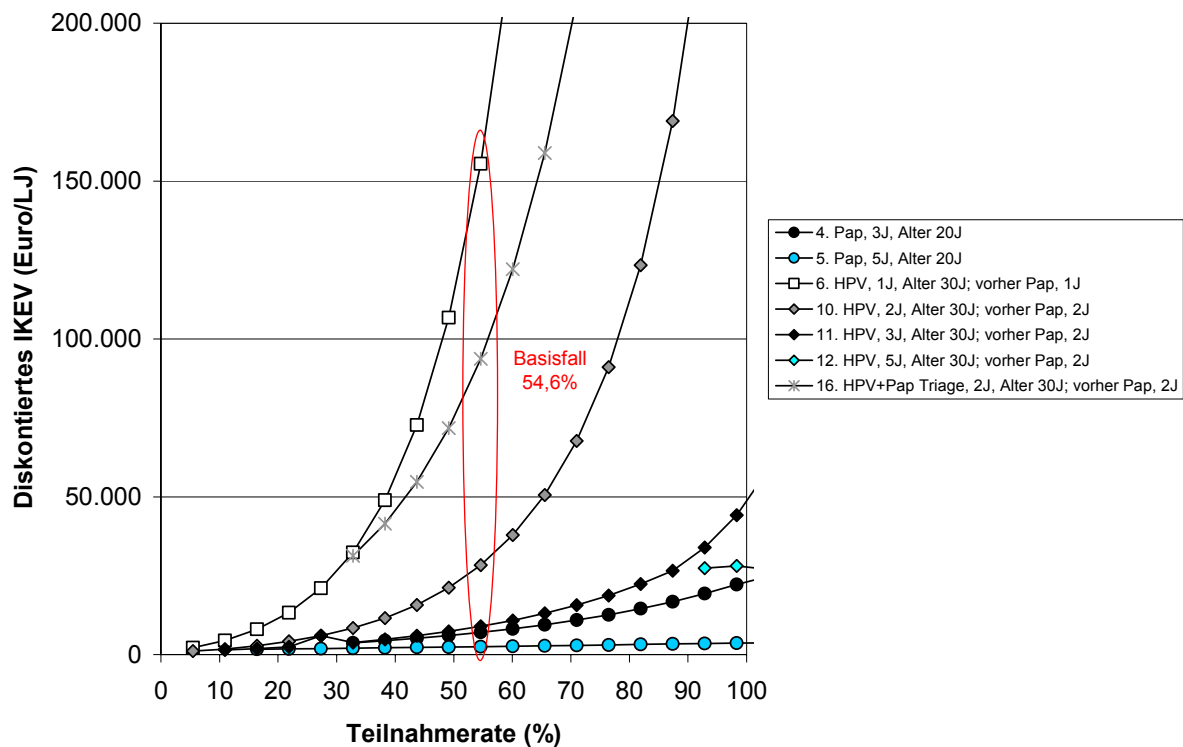
Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse: Teilnehmerate (in %) versus undiskontierte Lebenserwartung (in LJ) und versus Reduktion Lebenszeitrisiko Zervixkrebs (in %).



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 9 gibt die diskontierten inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse der verschiedenen Strategien bei unterschiedlicher Teilnehmerate am Screening wieder. Es ist zu sehen, dass das IKEV des jährlichen HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) bei Teilnehmeraten unter 45 % unter 90.000 Euro/LJ lag, mit Erhöhung der Teilnehmerate jedoch zunehmend anstieg und somit je nach Zahlungsbereitschaft weniger kosteneffektiv wurde. Das IKEV des HPV-Screenings ab Alter 30 Jahre im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 10) erhöhte sich erst bei einer Teilnehmerate von mehr als 75 % auf über 90.000 Euro/LJ und wurde dann weniger kosteneffektiv. Das IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 11) blieb unter 50.000 Euro/LJ auch bei einer vollständigen Teilnehmerate (100 %). Das HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ab 30 Jahre mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 12) wurde ab einer Teilnehmerate von über 90 % nicht mehr dominiert.

Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse: Teilnehmerate (in %) am Screening versus diskontiertes IKEV (in Euro/LJ).



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). IKEV = Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. LJ = Lebensjahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

HPV-Inzidenz

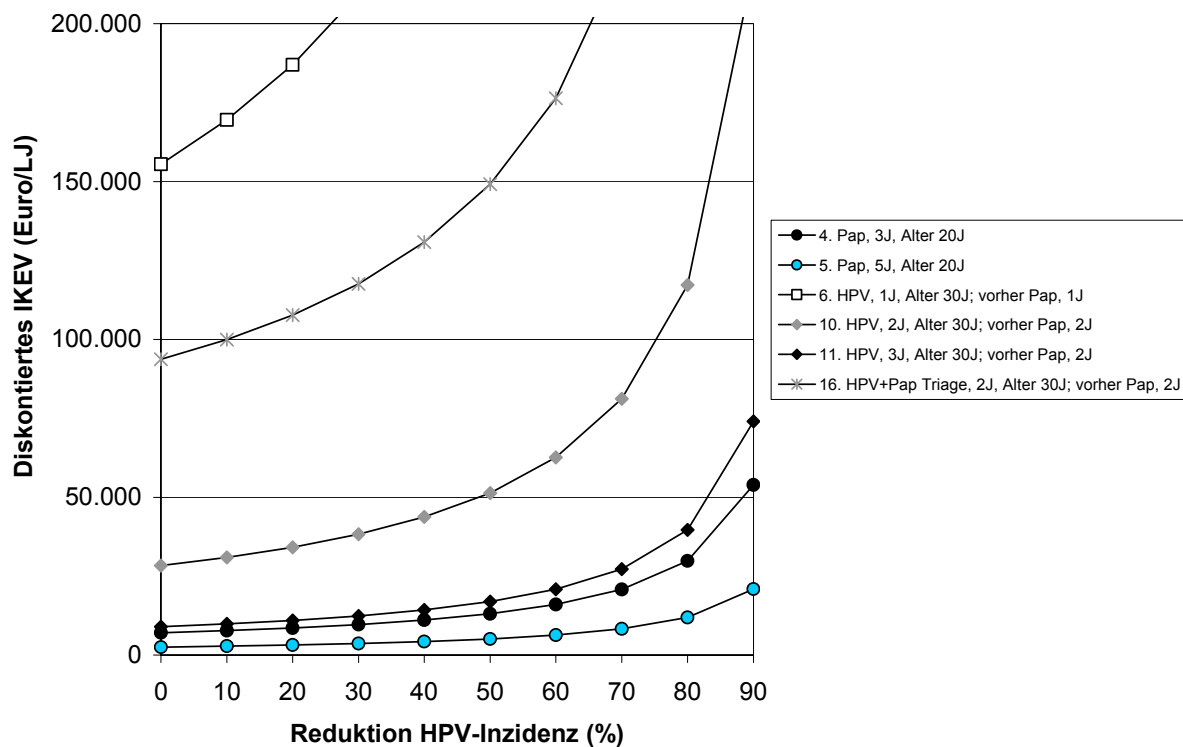
In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss einer relativen Reduktion der HPV-Inzidenz untersucht, um die Kosteneffektivität der untersuchten Screeningstrategien in HPV-geimpften Populationen einschätzen zu können. Abbildung 10 stellt die diskontierten IKEV der verschiedenen Strategien in Abhängigkeit von einer Reduktion der HPV-Inzidenz dar.

Mit Reduktion der HPV-Inzidenz erhöhte sich das diskontierte IKEV des jährlichen HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening zwischen 20 und 29 Jahren (Strategie 6) deutlich. Das diskontierte IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 10) blieb unter 82.000

Euro/LJ bis zu einer Reduktion der HPV-Inzidenz um 70 %. Im 3-Jahres-Intervall blieb das IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 11) auch bei einer 90 %-igen Reduktion der HPV-Inzidenz noch unter 75.000 Euro/LJ. Die diskontierten IKEV der Pap-Screeningstrategien im 3- oder 5-Jahres-Intervall (Strategien 4 und 5) blieben auch bei einer 90 %-igen Reduktion der HPV-Inzidenz unter 55.000 Euro/LJ.

Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % (zum Beispiel durch eine effektive HPV-Impfung) kann eine Screeningintervallverlängerung auf mindestens 3 Jahre effizienter sein.

Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse: Diskontiertes IKEV (in Euro/LJ) der Strategien bei Reduktion der HPV-Inzidenz (in %).



Vorher = Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). IKEV = Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. LJ = Lebensjahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Alter bei Screeningbeginn

In den meisten europäischen Ländern wird der Beginn für das Zervixkrebsscreening im Alter zwischen 20 und 25 Jahren empfohlen (van Ballegooijen und Hermens 2000). In Deutschland wird das Zervixkrebsscreening aktuell ab einem Alter von 20 Jahren durchgeführt. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Auswirkung der Anhebung der unteren Altersgrenze für das Screening auf die IKEV und die Effektivität untersucht.

In Tabelle 31 sind die diskontierten Kosten (in Euro) und Effekte (in LJ), inkrementelle diskontierte Effekte (in gewonnene Lebensstage) und das IKEV (in Euro/LJ) der Sensitivitätsanalyse zur Variation des Alters bei Screeningbeginn dargestellt.

Dabei blieb die Rangfolge der Screeningstrategien bezüglich der Kosteneffektivität unverändert. Die diskontierten IKEV wurden bei einer Anhebung der unteren Altersgrenze für das Screening nur wenig reduziert (z. B. IKEV von Strategie 6: 123.500 Euro/LJ versus 155.500 Euro/LJ in der Basisfallanalyse). Insgesamt ergeben sich damit in dieser Sensitivitätsanalyse trotz moderater Variationen der IKEV robuste Ergebnisse bezüglich der Auswahl der optimalen Screeningstrategie(n).

Unter der Annahme des von der WHO (WHO 2002) empfohlenen Schwellenwerts für die Kosteneffektivität von rund 88.000 Euro/LJ, wäre jedoch bei einem Alter für den Screeningbeginn von 25 Jahren die Strategie 16, das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen sowie einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren, mit einem diskontierten IKEV von 87.200 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen.

Einschränkend ist hier anzumerken, dass keine parallele Evaluation der Strategien mit dem Startalter für den Screeningbeginn von 20 Jahren und dieselben Strategien mit 25 Jahren durchgeführt wurde. Die IKEV der Strategien in einem solchen Szenario könnten anders ausfallen.

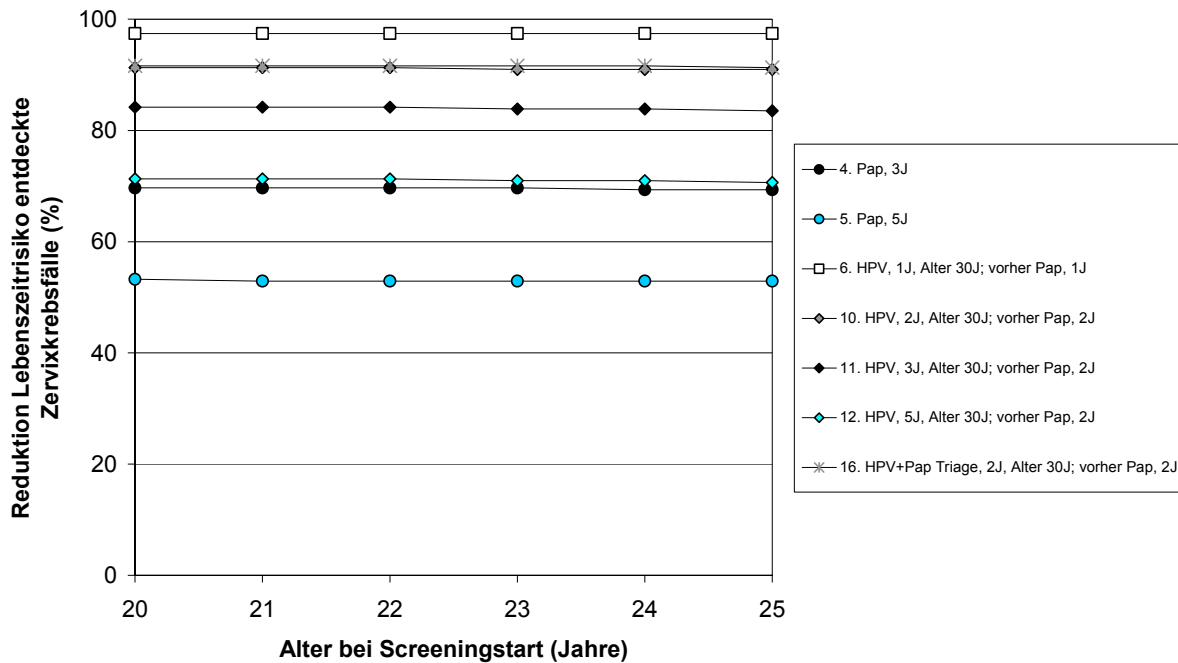
Tabelle 31: Sensitivitätsanalyse Alter bei Screeningbeginn, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Alter bei Screeningbeginn	Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (LJ)	Diskont. ink. Effekte (LT)	Diskont. IKEV (Euro/LJ)	
20	1. Kein Screening	87	28,832	---	---	
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	159	28,861	10,42	2.600	
	Basisfall	4. Pap, 3 J, Alter 20 J	215	28,869	2,84	7.100
		11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	28,874	2,09	9.000
		10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	28,877	1,02	28.400
		16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	28,877	0,06	93.700
		6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	28,879	0,65	155.500
21	1. Kein Screening	87	28,832	---	---	
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	156	28,861	10,49	2.400	
	4. Pap, 3 J, Alter 20 J	207	28,869	2,78	6.800	
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	279	28,875	2,22	11.800	
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	332	28,877	0,88	22.000	
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	347	28,877	0,06	87.600	
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	616	28,879	0,66	149.300	
22	1. Kein Screening	87	28,832	---	---	
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	152	28,861	10,54	2.300	
	12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	203	28,869	2,98	6.300	
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	252	28,875	1,87	9.600	
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	324	28,877	0,98	26.700	
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	340	28,877	0,06	93.400	
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	595	28,879	0,65	143.000	
23	1. Kein Screening	87	28,832	---	---	
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	148	28,861	10,56	2.100	
	12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	198	28,870	2,99	6.100	
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	243	28,875	1,82	9.000	
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	311	28,877	0,97	25.500	
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	326	28,877	0,07	87.200	
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	575	28,879	0,67	136.500	
24	1. Kein Screening	87	28,832	---	---	
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	144	28,861	10,56	2.000	
	12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	176	28,869	2,78	4.200	
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	239	28,875	2,08	11.200	
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	303	28,877	0,93	25.200	
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	320	28,877	0,06	92.700	
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	555	28,879	0,66	130.100	
25	1. Kein Screening	87	28,832	---	---	
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	138	28,861	10,32	1.800	
	4. Pap, 3 J, Alter 20 J	180	28,868	2,83	5.400	
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	230	28,875	2,21	8.300	
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	290	28,877	0,94	23.400	
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	306	28,877	0,07	86.300	
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	536	28,879	0,68	123.500	

* Im Alter von 25 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LJ = Lebensjahr(e). LT = Lebenstag(e). IKEV = inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

Abbildung 11 zeigt die Reduktion des Zervixkrebsrisikos in Abhängigkeit zur Variation der Altersgrenze für den Screeningbeginn. Es zeigte sich, dass bei einer Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn von 20 auf 25 Jahre kaum ein Effektivitätsverlust bei den verschiedenen Screeningstrategien stattfand. Der Effektivitätsverlust bezüglich der Reduktion des Zervixkrebsrisikos lag insgesamt bei 0,1 % bis 0,3 %.

Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse Alter bei Screeningbeginn, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%)



Vorher= Im Alter von 25 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Alter bei Screeningende

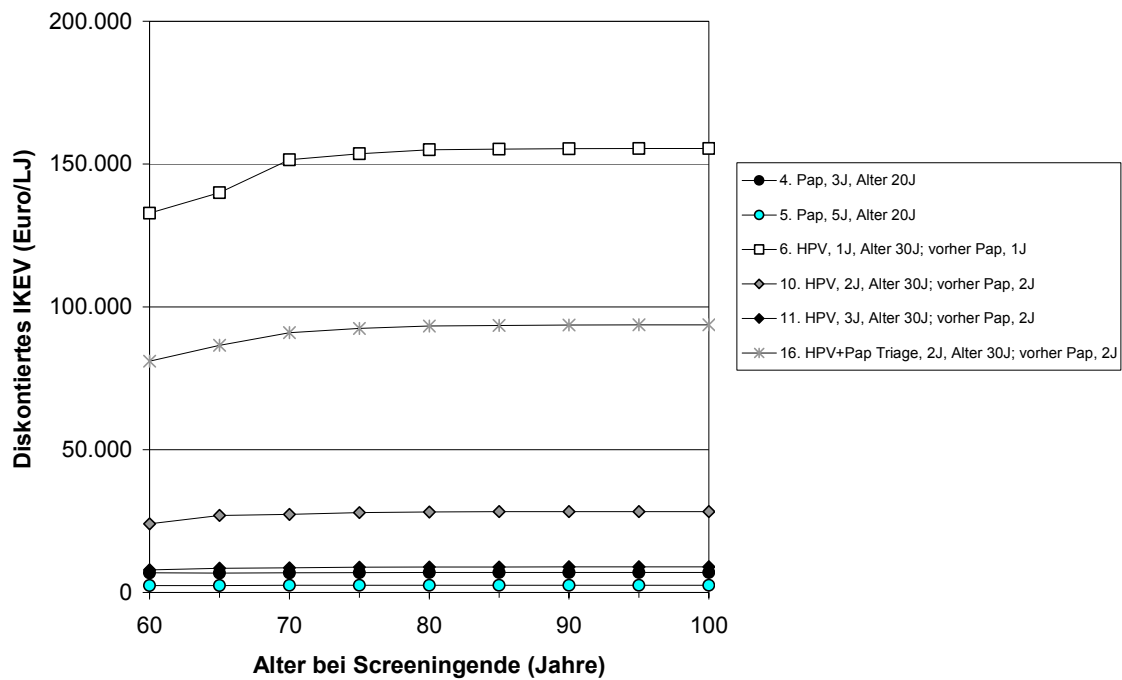
In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Altersgrenze für das Ende des Zervixkrebs-screenings von „Keine Altersgrenze“ im Basisfall bis auf 60 Jahre herabgesetzt. In einigen europäischen Ländern wird eine Altersgrenze für das Screening zwischen 60 und 65 Jahren praktiziert (van Ballegooijen und Hermens 2000).

Da das Risiko an Zervixkrebs zu erkranken für eine Frau, die regelmäßig gescreent wurde, im höheren Alter (ab 65 Jahre), vergleichsweise gering ist, könnten durch eine Beendigung des Screenings bei höheren Altersgruppen Screeningkosten eingespart werden. Allerdings ist das Einsparpotenzial nur bei häufigem Screening, also bei einem 1-Jahres-Screeningintervall hoch, da hier viele Screeningrunden eingespart werden können, während bei einem 5-Jahres-Screeningintervall nur wenige Screeningrunden (pro Lebenszeit einer Frau) eingespart werden.

Entsprechend robust waren die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse ausgefallen (siehe Abbildung 12). Das IKEV änderte sich lediglich für die Strategie des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 1-Jahres-Intervall mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 6) von 155.000 Euro/LJ in der Basisfallanalyse (ohne Altersgrenze) auf 132.800 Euro/LJ bei einer Altersgrenze von 60 Jahren für das Screening.

Unter der Annahme eines Schwellenwerts für die Kosteneffektivität von rund 88.000 Euro/LJ, wäre jedoch bei einem Alter von 65 Jahren für das Screeningende die Strategie 16, das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen sowie einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren, mit einem diskontierten IKEV von 86.600 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen.

Abbildung 12: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebscreenings, diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

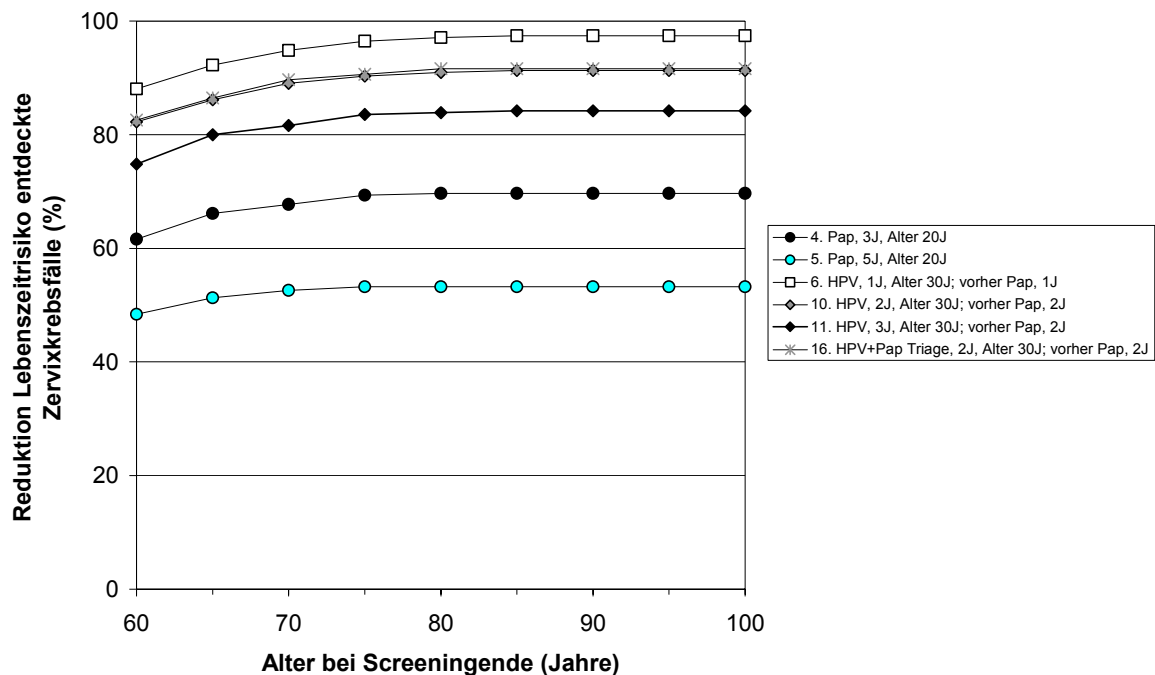


Vorher= Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). IKEV = inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. Pap = Test nach Papanicolaou.

Abbildung 13 zeigt die Reduktion des Zervixkrebsrisikos in Abhängigkeit zur Veränderung der Altersgrenze für das Screeningende. Der Effektivitätsverlust bezüglich der Reduktion des Zervixkrebsrisikos lag bei einer Altersgrenze von 60 Jahren insgesamt zwischen 4,8 % und 9,4 %, bei 65 Jahren zwischen 1,9 % und 5,2 % und bei einem Alter von 70 Jahren zwischen 0,6 % und 2,6 %. Bei einer Altersgrenze von 75 Jahren lag der Effektivitätsverlust unter 1,0 %.

Mit zunehmendem Alter sinken jedoch auch die durchschnittlichen Teilnahmeraten am Screening. So beträgt die durchschnittliche Teilnahmerate bei 60- bis 64-Jährigen 44 %, bei 75- bis 79-Jährigen 19 % (siehe Tabelle 16), d. h. auch in der Basisfallanalyse ohne obere Altersgrenze für das Screeningende nehmen die meisten Frauen über 75 Jahren nicht mehr am Screening teil.

Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse für die obere Altersgrenze des Zervixkrebscreenings, Reduktion des Risikos für entdeckte Zervixkrebsfälle (%).



Vorher= Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Jährliche Diskontrate

In einer Sensitivitätsanalyse zur Diskontierung wurde die jährliche Diskontrate zwischen 0 und 10 % variiert. Eine Diskontrate von 3 % (Basisfallannahme) wird im derzeit veröffentlichten Methodenband zu den allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten des IQWiG Version 1.0 empfohlen. Im Hannoveraner Konsens, der Empfehlungen deutscher Gesundheitsökonominnen zu gesundheitsökonomischen Evaluationen angibt, werden 5 % für die Diskontierung in der Basisfallanalyse vorgeschlagen (von der Schulenburg et al. 2007; IQWiG 2009).

Tabelle 32 gibt die Ergebnisse für die diskontierten inkrementellen Kosten-effektivitätsverhältnisse, die diskontierten Kosten und Effekte (in Lebensjahre) sowie die inkrementellen Effekte (in gewonnene Lebensjahre) der verschiedenen nicht-dominierten Screeningstrategien für jährliche Diskontraten von 0 %, 3 %, 5 % und 10 % an.

Mit zunehmender Diskontrate stiegen die diskontierten IKEV der Strategien stark an. Das IKEV der Strategie 10 (HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall) stieg von 28.400 Euro/LJ in der Basisfallanalyse mit 3 % jährlicher Diskontrate auf 158.300 Euro/LJ bei 10 % jährlicher Diskontrate an. Eine Reduktion der Diskontrate verringerte die diskontierten IKEV. Das IKEV der Strategie 10 sank von 28.400 Euro/LJ in der Basisfallanalyse mit 3 % jährlicher Diskontrate auf 12.500 Euro/LJ ohne Diskontierung.

Die Strategie 10 blieb bis zu einer Erhöhung der jährlichen Diskontrate auf 7 % mit einem IKEV von 79.200 Euro/LJ die kosteneffektivste Strategie. Bei höheren Diskontraten wäre dieselbe Strategie im 3-Jahres-Intervall (IKEV 48.900 Euro/LJ bei 8 % bis 91.200 Euro/LJ bei 10 % Diskontrate) kosteneffektiver.

Tabelle 32: Sensitivitätsanalyse variierte Diskontrate, inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).

Diskont- rate	Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (LJ)	Diskont. inkr. Effekte (LT)	Diskont. IKEV (Euro/LJ)
0 %	1. Kein Screening	339	67,309	---	---
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	396	67,462	55,87	380
	12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	487	67,506	16,06	2.100
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	578	67,533	10,16	3.300
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	759	67,548	5,28	12.500
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	800	67,549	0,33	44.500
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	1394	67,558	3,34	64.900
3 %	1. Kein Screening	87	28,832		
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	159	28,861	10,42	2.600
	4. Pap, 3 J, Alter 20 J	215	28,869	2,84	7.100
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	28,874	2,09	9.000
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	28,877	1,02	28.400
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	28,877	0,06	93.700
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	28,879	0,65	155.500
5 %	1. Kein Screening	38	19,520		
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	101	19,530	3,72	6.200
	4. Pap, 3 J, Alter 20 J	141	19,533	1,02	14.300
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	179	19,535	0,75	18.100
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	228	19,536	0,37	48.000
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	238	19,536	0,02	152.200
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	420	19,537	0,24	278.000
10 %	1. Kein Screening	7	10,438		
	5. Pap, 5 J, Alter 20 J	46	10,439	0,38	37.600
	4. Pap, 3 J, Alter 20 J	66	10,439	0,11	70.000
	11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	86	10,439	0,08	91.200
	10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	103	10,439	0,04	158.300
	16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	107	10,439	0,00	465.000
	6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	190	10,439	0,03	1.075.400

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LJ = Lebensjahr(e). LT = Lebenstag(e). IKEV = inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

Mehrweg-Sensitivitätsanalysen

Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests

In einer Sensitivitätsanalyse zur Testgüte des HPV-Tests wurden simultan die Werte für die Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests jeweils auf den unteren oder oberen Wert des 95 %-Konfidenzintervalls verringert oder erhöht. Dabei veränderten sich die IKEV nur geringfügig. Die Strategie 10 blieb bei einer IKEV zwischen 27.700 Euro/LJ und 28.800 Euro/LJ kosteneffektiv (Tabelle 33). Die Strategie 16 war mit einem IKEV

von 76.800 Euro/LJ bei einer Reduktion der Testgüte des HPV-Tests auf das untere 95 %-Konfidenzintervall als kosteneffektiv einzuschätzen, wenn ein Schwellenwert von 88.000 Euro/LJ für die Kosten-Effektivität angenommen wurde.

Tabelle 33: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des HPV-Tests: diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).

Strategie	Diskontiertes IKEV (Euro/LJ)		
	Unteres 95 % KI	Basisfall	Oberes 95 % KI
1. Kein Screening	---	---	---
5. Pap, 5J, Alter 20J	2.570	2.550	2.540
4. Pap, 3J, Alter 20J	7.040	7.060	7.070
11. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	9.600	8.970	8.380
10. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	27.680	28.350	28.810
16. HPV+Pap Triage, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	76.840	93.710	101.630
6. HPV, 1J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	151.270	155.460	160.060

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). IKEV = inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. KI = Konfidenzintervall. Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

Sensitivität und Spezifität des Pap-Tests

In einer Sensitivitätsanalyse zur Testgüte des Pap-Tests wurden simultan die Werte für die Sensitivität und Spezifität des Pap-Tests jeweils auf den unteren oder oberen Wert des 95 %-Konfidenzintervalls verringert oder erhöht. Dabei zeigten sich gegenüber der Basisfallanalyse robuste Ergebnisse mit der Ausnahme, dass die Strategie 4 bei der Verringerung der Sensitivität und Spezifität dominiert wurde (Tabelle 34). Die Strategie 16 war mit einem IKEV von 87.600 Euro/LJ bei einer Erhöhung der Testgüte des Pap-Tests auf den Wert des oberen 95 %-Konfidenzintervalls bei Annahme eines Schwellenwerts für die Kosteneffektivität von 88.000 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen.

Tabelle 34: Sensitivitätsanalyse variierte Testgütekriterien des Pap-Tests: diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte).

Strategie	Diskontiertes IKEV (Euro/LJ)		
	Unteres 95 % KI	Basisfall	Oberes 95 % KI
1. Kein Screening	---	---	---
5. Pap, 5J, Alter 20J	2.860	2.550	2.320
4. Pap, 3J, Alter 20J	dominiert	7.060	7.240
11. HPV, 3J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	6.800	8.970	12.100
10. HPV, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	27.860	28.350	28.780
16. HPV+Pap Triage, 2J, Alter 30J; vorher* Pap, 2J	101.400	93.710	87.600
6. HPV, 1J, Alter 30J; vorher* Pap, 1J	152.630	155.460	158.150

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LJ = Lebensjahr(e). LT = Lebenstag(e). IKEV = inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. KI = Konfidenzintervall. Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

Szenarioanalysen

Sensitivitäten und Spezifitäten von Pap-Test und HPV-Test aus einer deutschen Screeningstudie (Petry et al. 2003)

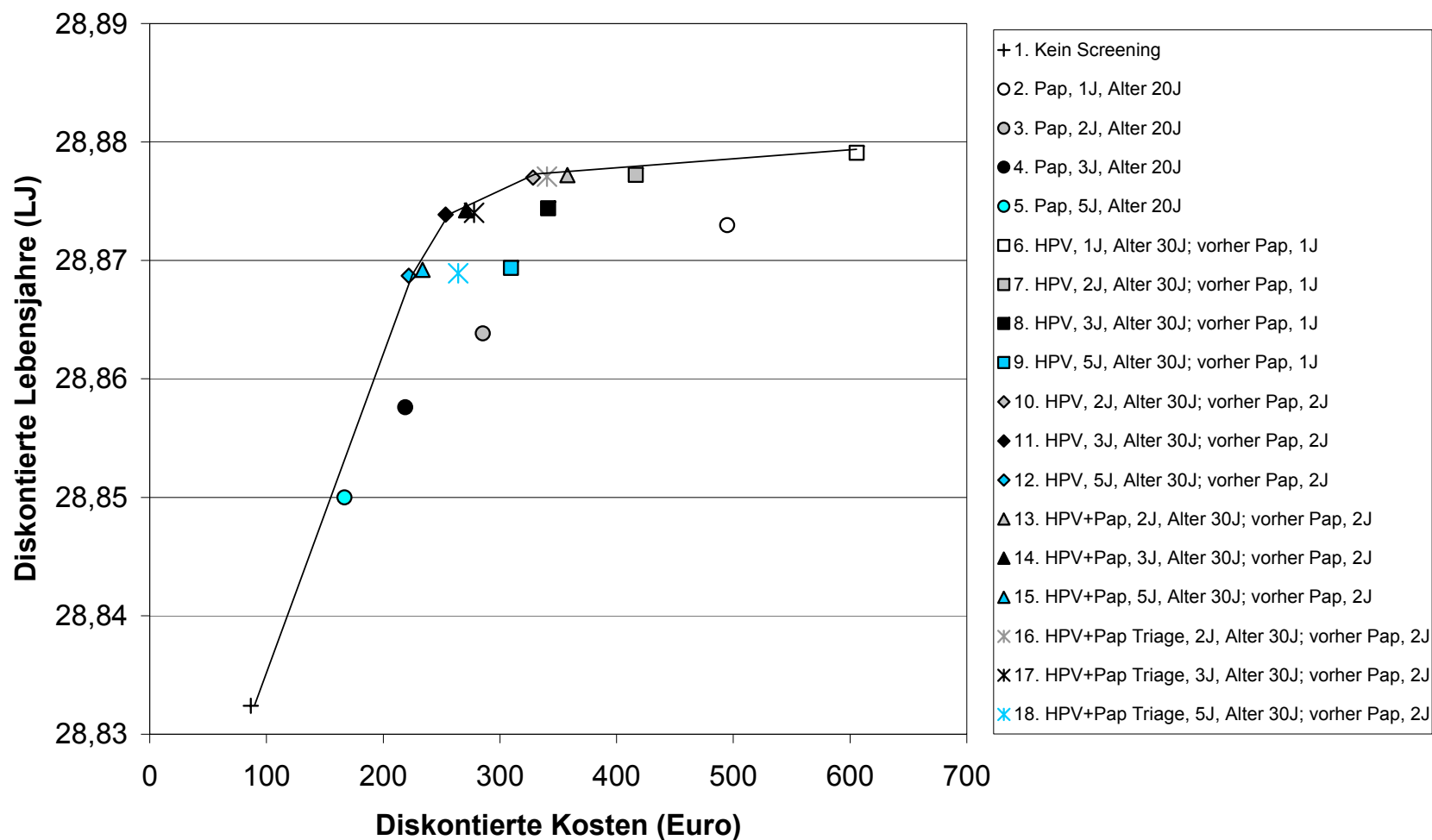
Während in der Basisfallanalyse die Sensitivitäten und Spezifitäten der Tests aus internationalen Metaanalysen eingesetzt wurden, wurden in einer Szenarioanalyse die Daten aus einer deutschen Studie (Petry et al. 2003) eingesetzt. In dieser Studie - wie auch in einer weiteren von dieser unabhängigen deutschen Studie (Schneider et al. 2000) - wurde eine vergleichsweise sehr geringe Sensitivität für den Pap-Test berichtet, während die Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests den Werten in der Metaanalyse ähnelten. Hierdurch ist eine höhere relative Sensitivitätserhöhung im Vergleich HPV- versus Pap-Test gegeben.

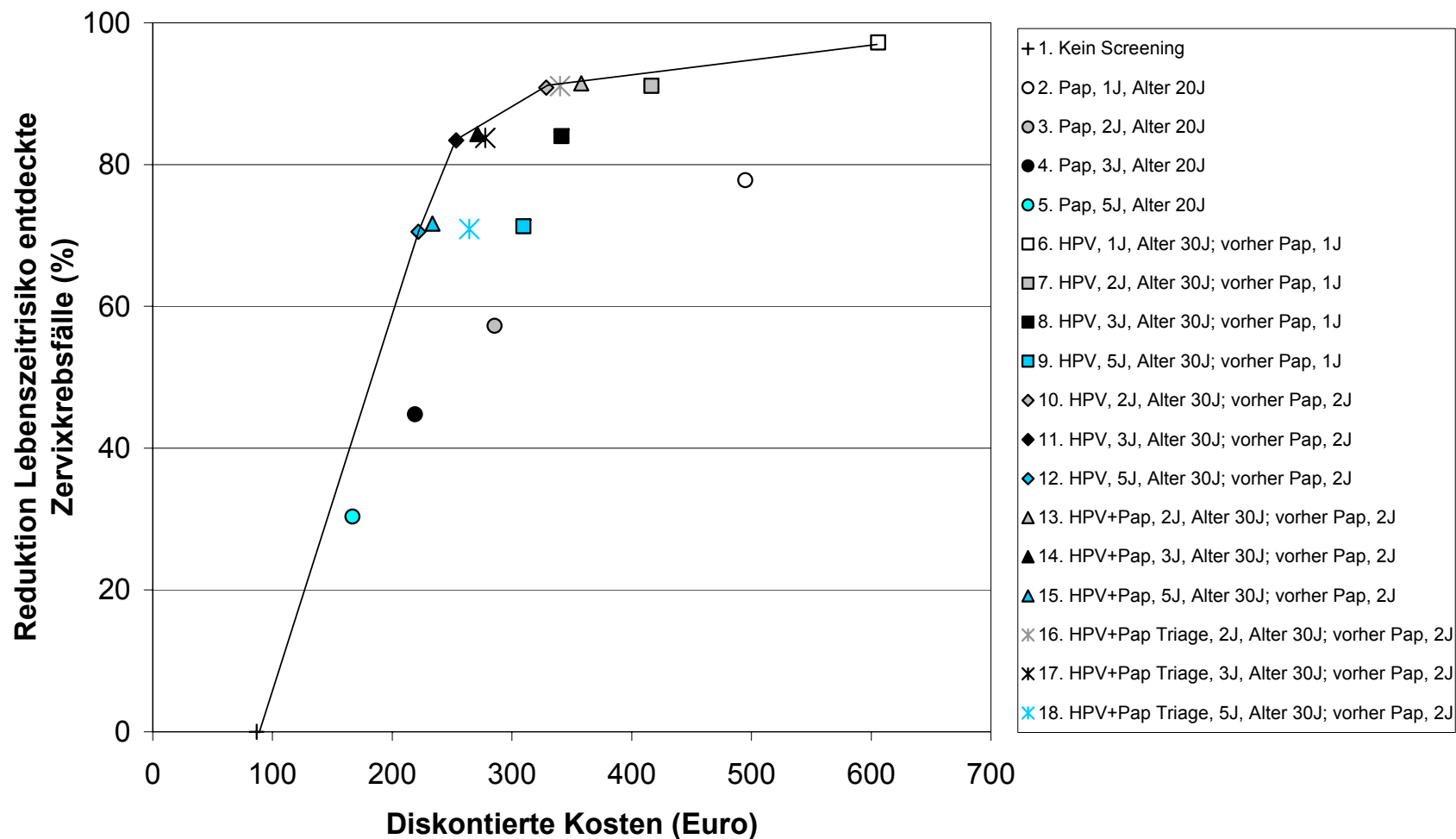
In dieser Szenarioanalyse wurden folgende Daten zur Sensitivität und Spezifität eingesetzt: Sensitivität des Pap-Tests 42 % (CIN 1) – 46 % (CIN 3 und höher), Sensitivität des HPV-Tests 81 % (CIN 1) – 97 % (CIN 3 und höher), Spezifität des Pap-Tests 98 %, Spezifität des HPV-Tests 95 %.

Abbildung 14 zeigt die Effizienzlinien für die verschiedenen Screeningstrategien bei den in dieser Sensitivitätsanalyse eingesetzten Werten für die Sensitivitäten und Spezifitäten der Tests.

Die Abbildung zeigt, dass alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver sind als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 % und 83 % versus 78 %), wobei alle HPV-Screeningstrategien im 2- und 3-Jahres-Intervall auch kostengünstiger sind als jährliches Pap-Screening. Im Vergleich dazu war in der Basisfallanalyse nur das jährliche HPV-Screening effektiver als das jährliche Pap-Screening. In dieser Sensitivitätsanalyse wurden im Unterschied zum Basisfall alle Pap-Screeningstrategien dominiert.

Abbildung 14: Effizienzlinien-Diagramme: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test nach Petry et al. (Petry et al. 2003)





Vorher= Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

In Tabelle 35 sind die diskontierten IKEV, die absoluten diskontierten Kosten und Effekte sowie die inkrementellen Effekte (in gewonnenen Lebensjahren) für die nicht-dominierten Strategien aufgeführt.

Im Vergleich zur Basisfallanalyse blieben die Ergebnisse bezüglich der Auswahl der optimalen Strategie(n) robust. Die Strategie 10, das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren, ist mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ (91 % Reduktion Zervixkrebsrisiko) bei der angenommenen Zahlungsbereitschaft die optimale Screeningstrategie. Bei einer geringeren Zahlungsbereitschaft würde dieselbe Strategie im 3-Jahres-Intervall mit einem IKEV von 5.200 Euro/LJ (83 % Reduktion Zervixkrebsrisiko) oder im 5-Jahres-Intervall mit einem IKEV von 3.500 Euro/LJ (71 %-ige Reduktion des Zervixkrebsrisikos) kosteneffektiv einsetzbar sein.

Tabelle 35: Szenarioanalyse mit Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test nach Petry et al. (Petry et al. 2003): diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse (in Euro pro Lebensjahr) nach Eliminierung dominierter Strategien (gerundete Werte)

Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (LJ)	Diskont. inkr. Effekte (LT)	Diskont. IKEV (Euro/LJ)
1. Kein Screening	87	28,832	---	---
12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	222	28,869	13,25	3.700
11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	253	28,874	1,88	6.100
10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	329	28,877	1,14	24.200
16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	340	28,877	0,03	124.900
6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	606	28,879	0,73	132.600

* Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou. Inkrementelle diskontierte Effekte sind im Vergleich zur nächst weniger effektiven Strategie dargestellt.

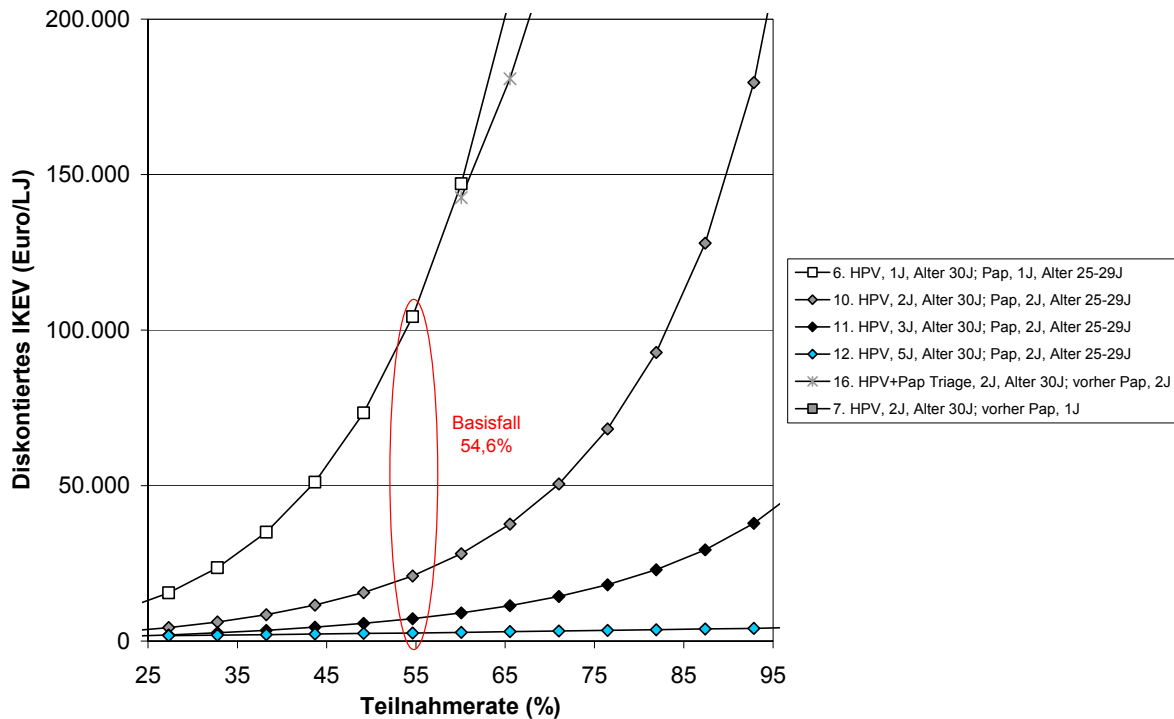
Sensitivitäten und Spezifitäten von Pap- und HPV-Test aus einer deutschen Screeningstudie (Petry et al. 2003), Alter bei Screeningbeginn 25 Jahre, Variation der Teilnahmerate

In einer weiteren Szenarioanalyse wurde zusätzlich das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre bei allen Strategien erhöht und die Teilnahmerate variiert. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der Screeningtests waren wie oben aus der deutschen Screeningstudie von Petry et al. (Petry et al. 2003).

Abbildung 15 zeigt die IKEV (Euro/LJ) der nicht-dominierten Strategien in Abhängigkeit von der Teilnahmerate (%). Die Ergebnisse dieser zugunsten der HPV-Screeningstrategien durchgeführten Szenario-Sensitivitätsanalyse sind ähnlich wie in den Einweg-Sensitivitätsanalysen zur unteren Altersgrenze und Teilnahmerate beim Basisfallmodell.

Bei einer Anhebung des Alters für den Screeningbeginn auf 25 Jahre und gleichbleibender Teilnahmerate (durchschnittlich 55 %) blieb die Screeningstrategie 10 (HPV-Screening im Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall und Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall) mit einem IKEV von 21.000 Euro/LJ die optimale Strategie. Bei einer Reduktion der Teilnahmerate unter 50 % würde die Strategie 6 (Jährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und jährlichem Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren) mit einem IKEV von 73.400 Euro/LJ bevorzugt. Bei hohen Teilnahmeraten über 80 % wäre das HPV-Screening ab 30 Jahre im 3-Jahres-Intervall mit Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Intervall (Strategie 11) die optimale Strategie.

Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse für die Teilnahme rate: Szenarioanalyse mit dem Alter bei Screeningbeginn von 25 Jahren, Testgütekriterien für HPV- bzw. Pap-Test nach Petry et al. (Petry et al. 2003).



Vorher= Im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr(e). LT = Lebenstag(e). Pap = Test nach Papanicolaou.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

Zusammenfassend waren die Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen für die meisten Parameter robust. Modellparameter mit starkem Einfluss auf die Modellergebnisse waren die Testkosten, die Sensitivität des Pap-Tests oder die relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test und die Teilnahme rate am Screening sowie die HPV-Inzidenz und die jährliche Diskontrate. Auch das Alter bei Screeningbeginn hatte einen Einfluss auf die Analyseergebnisse.

Testkosten: Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten wäre das Screening mit HPV-Test in Kombination mit dem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ die optimale Strategie. Bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 90.200 Euro/LJ wäre das jährliche Pap-Screening ebenso kosteneffektiv einsetzbar.

Teilnahmerate: Bei niedrigen Teilnahmeraten unter 45 % wird das jährliche HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren kosteneffektiv. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren erhöht sich erst bei einer Teilnahmerate von mehr als 75 % auf über 90.000 Euro/LJ. Bei höheren Teilnahmeraten ist dasselbe HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall die kosteneffektivere Strategie.

Relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test: Bei höherer relativer Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test sind alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 % und 83 % versus 78 %). Alle Pap-Strategien werden dominiert. Das HPV-Screening ab 30 Jahre im 2-Jahres-Intervall bleibt jedoch mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ die optimale Strategie. Bei einer niedrigeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test ist das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit Pap-Triage HPV-positiver Frauen mit einem IKEV unter 88.000 Euro/LJ kosteneffektiv einzuschätzen.

Reduktion der HPV-Inzidenz: Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren bleibt über einen weiten Bereich bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz die optimale Screeningstrategie. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % (zum Beispiel durch eine effektive HPV-Impfung) ist eine Screeningintervallverlängerung auf mindestens 3 Jahre kosteneffektiver.

Diskontrate: Mit zunehmender Diskontrate steigen die diskontierten IKEV der Strategien deutlich an. Ab einer jährlichen Diskontrate von mehr als 7 % wird ein HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ab einem Alter von 30 Jahren und mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren die kosteneffektivste Strategie.

Alter bei Screeningbeginn: Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre würde bei den verschiedenen Screeningstrategien zu keinem oder zu einem vernachlässigbar kleinen Effektivitätsverlust führen. Das HPV-Screening ab

einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren (Strategie 10) bleibt die optimale Screeningstrategie. Wird das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre erhöht wäre diese Strategie mit einem IKEV von 23.400 Euro/LJ oder bei einer höheren Zahlungsbereitschaft die Strategie 16 (HPV-Screening ab 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall für HPV-negative Frauen und mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen sowie einem 2-jährlichem Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren) mit einem IKEV von 87.200 Euro/LJ die optimale Screeningstrategie.

9 Diskussion

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, welches den natürlichen Verlauf der Zervixkrebsentwicklung unter Berücksichtigung der HPV-Infektion widerspiegelt, zur Evaluation von verschiedenen Screeningstrategien für den deutschen Kontext der Zervixkarzinomfrüherkennung entwickelt.

In das Modell gingen deutsche epidemiologische Daten aus verschiedenen Krebsregistern und Screeningstudien sowie zum anderen Daten zur Inanspruchnahme der Zervixkrebsfrüherkennung aus einer Auswertung von Abrechnungsdaten von fünf Kassenärztlichen Vereinigungen in dem Zeitraum von 2002 bis 2004 durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung ein. Die aktuelle deutsche Praxis zum weiteren Vorgehen nach einem initialen Testergebnis und in der Diagnose und Behandlung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen wurde nach aktuell gültigen Richtlinien und Empfehlungen und ergänzt durch Expertenbefragungen abgebildet. Die Kosten für Screening, Diagnostik und Therapie wurden aus der Perspektive der gesetzlichen und privaten Krankenkassen entsprechend der 2007 gültigen Gebührenordnungen und des DRG-Systems berechnet.

Das Modell wurde anhand von deutschen Daten intern und extern validiert. Die epidemiologischen Modellprädiktionen wurden hierfür mit Beobachtungsdaten aus der Literatur sowie aus deutschen Krebsregistern und zusätzlich mit Modellprädiktionen internationaler Modelle westlicher Industrienationen verglichen.

Mittels eines entscheidungsanalytischen Modells wurden die medizinischen und ökonomischen Langzeit-Konsequenzen verschiedener Screeningstrategien mit und ohne Einsatz der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren evaluiert. Die Screeningstrategien unterschieden sich hinsichtlich der Screeningintervalle und der Algorithmen der Testverfahren. Ziel war es, optimale Screeningstrategien für die Zervixkarzinomfrüherkennung im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems zu identifizieren. Als Zielparameter wurden die Restlebenserwartung, das Risiko für Zervixkrebs und Zervixkrebstod sowie die Lebenszeitkosten berechnet und die inkrementelle Kosteneffektivität der verschiedenen Screeningstrategien über einen lebenslangen Zeithorizont untersucht.

In der Basisfallanalyse wurden die Werte für die Modellparameter eher konservativ, das heißt zugunsten der bestehenden Technologie (Pap-Test) oder zu Ungunsten der HPV-basierten Strategien, ausgewählt. Real können die Werte der Modellparameter günstiger für das HPV-Screening liegen und somit die Ergebnisse für die Effektivität und Kosteneffektivität der HPV-Screeningstrategien im Vergleich zum Pap-Screening besser ausfallen. Dieses wurde in ausführlichen Sensitivitätsanalysen durch Variation der Modellparameterwerte berücksichtigt und untersucht. In der Basisfallanalyse wurde eine nicht gegen HPV-geimpfte Kohorte von Frauen im Alter von 15 Jahren untersucht. Für das Zervixkrebscreening wurde als untere Altersgrenze 20 Jahre eingesetzt. Eine obere Altersgrenze wurde nicht berücksichtigt. Es wurde eine altersspezifische durchschnittliche Teilnehmerate am Screening angenommen (durchschnittlich gemittelt 55 %). Die Testgütekriterien wurden aus internationalen Metaanalysen entnommen. Die Sensitivität betrug für den Pap-Test 47 % (CIN 1) – 72 % (CIN 2 und höher), für den HPV-Test 81 % (CIN 1) – 98 % (CIN 2 und höher) und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 82 % (CIN 1) – 99 % (CIN 2 und höher). Die Spezifität betrug für den Pap-Test 95 %, für den HPV-Test 92 % und für eine Kombination von HPV- und Pap-Test 87 %.

Modellvalidierung

Das entscheidungsanalytische Modell prädizierte für eine ungescreente Population ein Lebenszeitrisiko für Zervixkrebs von 3,1 %, was innerhalb der international berichteten Spannweite von 2,5 bis 3,8 % liegt (Doll et al. 1970; Brown und Garber 1999; McCrory und Matchar 1999; Myers et al. 2000; Kim et al. 2002) und mit den beobachteten deutschen Daten des Krebsregisters Saarland für den Zeitraum 1968 - 1970 (3,3 % bis zum 85. Jahr) gut übereinstimmt (Brenner et al. 1990). Die vom Modell prädizierten Daten für die jährliche Gesamtinzidenz (46,1 pro 100.000 Frauen pro Jahr) und für die Altersgipfel mit der zugehörigen altersspezifischen Inzidenz (94/100.000 Frauen pro Jahr bei einem Altersgipfel von 58 Jahren) liegen ebenfalls im Bereich der in Deutschland in den Jahren vor Einführung des Zervixkrebscreenings beobachteten Daten (Brenner et al. 1990; Gustafsson et al. 1997).

Die prädizierten Peak-Prävalenzen für eine HPV-Infektion (21,7 % im Alter von 21 Jahren) und für die Zeldysplasien CIN 1, 2 und 3 (7,7 %, 2,5 % und 1,5 %, im Alter

von 24, 45 und 54 Jahren) zeigten eine gute Übereinstimmung mit externen Daten internationaler Modelle (Myers et al. 2000). Das Modell prädizierte eine HPV-Prävalenz bei 40-Jährigen von 5,5 %, was mit Beobachtungsdaten für deutsche Populationen in der Spannweite von 4,5 % bis 7,1 % übereinstimmt (Cuzick et al. 2006). Die Berechnungen aus dem Modell stimmen insgesamt gut mit den beobachteten Daten überein.

Langzeiteffektivität

In der Basisfallanalyse erzielten die verschiedenen untersuchten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening einen durchschnittlichen Gewinn an Lebenserwartung zwischen 56 und 91 Lebenstagen und reduzierten das Zervixkrebsrisiko um durchschnittlich 53 % - 97 % sowie das Risiko, aufgrund von Zervixkrebs zu versterben, um durchschnittlich 61 % - 99 %.

In der Rangfolge der Effektivität lag das jährliche HPV-Screening ab 30 Jahren mit Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren an erster Stelle und jährliches Pap-Screening an zweiter Stelle. Der Gewinn an Effektivität durch eine Umstellung von jährlichem Pap-Screening auf jährliches HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren war jedoch relativ gering (2,3 Tage, 4,7 % höhere Reduktion des Zervixkrebsrisikos). Der relative Effektivitätsgewinn durch eine Umstellung von Pap- auf HPV-Screening war bei größeren Screeningintervallen deutlich höher.

Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening erzielten die HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall eine ähnliche Effektivität (1,0 bis 1,5 % geringere Reduktion des Lebenszeitrisikos für Zervixkrebs). Von den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall hatte die HPV-Screeningstrategie ab dem 30. Lebensjahr mit Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen (zweijährlicher Pap-Test allein im Alter von 20 bis 29 Jahren) die höchste Effektivität, gefolgt von einem Screening mit der Kombination von HPV- und Pap-Test ab dem 30. Lebensjahr (zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) und der Screeningstrategie mit dem HPV-Test allein ab dem 30. Lebensjahr (jährlicher oder zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren).

Bei einer Screeningintervallverlängerung auf 3 bzw. 5 Jahre blieb diese Reihenfolge erhalten. Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening fand ein Effektivitätsverlust von 7,8 bis 8,6 % bzw. 20,5 bis 21,4 % bezogen auf die Reduktion des Lebenszeitriskos für Zervixkrebs statt. HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall war effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall und HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall war effektiver als Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall.

Bei einer hohen relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test waren alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 %, 84 % versus 78 %) und HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall effektiver als Pap-Screening im 2-Jahres-Intervall. Dies war der Fall, wenn Daten aus einer publizierten deutschen Screeningstudie (Petry et al. 2003) für die Sensitivität und Spezifität der Pap- und HPV-Tests im Modell eingesetzt wurden, da die Werte für die Sensitivität des Pap-Tests im Vergleich zu denen aus internationalen Studien sehr viel geringer waren (z. B. 46 % versus 72 % für CIN 3 und höher), während die Daten für den HPV-Test ähnlich waren.

In der Basisfallanalyse wurden die Modellparameterwerte konservativ ausgewählt, d. h. gegen die neuen HPV-Strategien. Es wurde eine durchschnittliche altersspezifische Teilnahmerate (im Mittel etwa 55 %) berechnet und für alle Strategien angewandt. Für das jährliche Screening wurde die Teilnahmerate dabei wahrscheinlich eher etwas überschätzt. Für die Sensitivitäten und Spezifitäten der HPV- und Pap-Tests wurden Werte aus Metaanalysen eingesetzt. Die Sensitivität für den Pap-Test war in deutschen Screeningstudien deutlich niedriger. Diese konservativen Parameterwerte überschätzen (insbesondere das jährliche) Pap-Screening hinsichtlich seiner Langzeiteffektivität, wodurch der inkrementelle Gewinn durch ein HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening unterschätzt wird.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung aller Analyseergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass das HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening eine höhere Langzeiteffektivität gemessen an der Reduktion des Risikos für Zervixkrebs und der Restlebenserwartung erzielt. Ein HPV-Screening im 2- oder

3-Jahres-Intervall ist ähnlich effektiv, evtl. sogar effektiver als das jährliche Pap-Screening.

Kosteneffektivität

Für die Entscheidungsträger im deutschen Gesundheitssystem gibt es keinen expliziten Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft, ab dem eine medizinische Maßnahme als kosteneffektiv eingestuft wird (Wasem 1999; Wasem und Siebert 1999; IQWiG 2009). Aus diesem Grund ist die Kosteneffektivität einer Technologie anhand der berichteten IKEV von jedem Entscheidungsträger selbst im jeweiligen Kontext zu beurteilen (Leidl 1998).

Zur Orientierung soll hier kurz erwähnt werden, dass es mehrere Ansätze gibt, um Schwellenwerte für die Kosteneffektivität medizinischer Technologien festzulegen (Schoeffski und Schumann 2008). Am weitesten verbreitet sind Faustregeln, deren Adäquatheit jedoch in der Regel nicht näher begründet ist. So werden häufig 50.000 bis 100.000 US-Dollars (etwa 45.000 bis 90.000 Euro) pro gewonnenes QALY oder Lebensjahr genannt. Die WHO (WHO 2002) empfiehlt, dass die Kosten eines verhinderten DALY das Dreifache des pro Kopf BIP nicht übersteigen sollen, das in Deutschland für 2007 29.464 Euro betrug (Statistisches Bundesamt 2008). Dieses würde einer Zahlungsbereitschaftsgrenze von rund 88.000 Euro/DALY entsprechen. Während das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien empfiehlt, medizinische Maßnahmen nur dann zu erstatten, wenn das IKEV zwischen 20.000 und 30.000 GBP pro QALY (ca. 30.000 bis 44.000 Euro) liegt (Eichler et al. 2004; Rothgang et al. 2004; McCabe et al. 2008). Nach dem Methodenhandbuch für die Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG (IQWiG 2009) wird in Deutschland das Konzept der Effizienzgrenze für künftige Kosten-Nutzen-Bewertungen verwendet werden, das keinen indikationsübergreifenden Schwellenwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft vorsieht, sondern jeweils einen indikationsspezifischen, der von den derzeit bestehenden Verhältnissen abhängt.

Die IKEV der nicht-dominierten Strategien lagen zwischen 2.600 und 155.500 Euro/LJ. Die Auswahl einer optimalen Strategie hängt aus gesundheitsökonomischer Sicht von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft ab.

In der Basisfallanalyse war das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren jeweils im 2-Jahres-Screeningintervall ähnlich effektiv wie jährliches Pap-Screening (91 % versus 93 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos) und mit einem diskontierten IKEV von 28.400 Euro/LJ als kosteneffektiv im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Technologien in Deutschland einzuschätzen (Gandjour und Lauterbach 1999).

Ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit Pap-Triage für HPV-positive Frauen und einem zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren erzielte eine ähnliche Effektivität (92 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos) bei einem diskontierten IKEV von 93.700 Euro/LJ und das jährliche HPV-Screening war mit einem relativ geringen Effektivitätszuwachs im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (97 % versus 93 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos) verbunden und hatte ein diskontiertes IKEV von 155.500 Euro/LJ. Beide Strategien sollten nur bei einer entsprechend hohen Zahlungsbereitschaft eingesetzt werden. Nur wenn die Zahlungsbereitschaftsgrenze vom Entscheidungsträger auf etwa 9.000 Euro/LJ gelegt wird, müsste auf die weniger effektiven Strategien mit Screeningintervallen von 3 Jahren (Strategien 11 und 4) oder 5 Jahren (Strategie 5) zurückgegriffen werden.

In Sensitivitätsanalysen mit Testgütedaten aus einer deutschen Screeningstudie (Petry et al. 2003) war HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2- oder 3-Jahres-Intervall (und einem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall) im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening (91 % und 83 % versus 78 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos) effektiver und mit einem diskontierten IKEV von 24.200 Euro/LJ bzw. 5.200 Euro/LJ als kosteneffektiv einzuschätzen. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 5-Jahres-Intervall ist mit einem IKEV von 3.500 Euro/LJ zwar kosteneffektiv, aber mit einem Effektivitätsverlust im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening verbunden (71 % versus 78 % Reduktion des Zervixkrebsrisikos).

Die Auswahl der Parameterwerte für das entscheidungsanalytische Modell wurde in der Basisfallanalyse, so getroffen, dass sie sich eher zu Ungunsten der neuen, besseren Screeningstrategien auswirkt, das heißt, dass real die inkrementelle Effektivität höher und die IKEV geringer (also besser) für die Strategien mit HPV-DNA-

Diagnostik ausfallen könnten. Wird dies berücksichtigt, ist anzunehmen, dass ein HPV-Screening im 2- oder 3-Jahres-Intervall effektiver oder ähnlich effektiv wie das jährliche Pap-Screening und gleichzeitig effizienter ist.

Sensitivitätsanalysen

In den Sensitivitätsanalysen ergaben sich für die Variation der meisten Modellparameter über einen weiten Bereich robuste Ergebnisse. Einen Einfluss auf die Modellberechnungen hatten überwiegend die relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test, die Höhe der HPV-Testkosten, die Teilnahme rate am Screening, die HPV-Inzidenz, die jährliche Diskontrate sowie das Alter bei Screeningbeginn.

Relative Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test

Bei einer höheren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-Test im Vergleich zum Pap-Test waren alle HPV-Strategien im 1-, 2- und 3-Jahres-Screeningintervall effektiver als jährliches Pap-Screening (Reduktion des Zervixkrebsrisikos um 97 %, 91 %, 84 % versus 78 %). Alle Pap-Strategien wurden dominiert, wenn Daten aus einer publizierten deutschen Screeningstudie (Petry et al. 2003) für die Sensitivität und Spezifität der Pap- und HPV-Tests im Modell eingesetzt wurden, da die Werte für die Sensitivität des Pap-Tests im Vergleich zu denen aus internationalen Studien sehr viel geringer ausfallen. Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren blieb mit einem IKEV von 24.200 Euro/LJ die kosteneffektivste Screeningstrategie.

HPV-Testkosten

Bei einer Verdopplung der HPV-Testkosten war das Screening mit dem HPV-Test in Kombination mit einem Pap-Test im 2-Jahres-Intervall mit einem diskontierten IKEV von 46.800 Euro/LJ die optimale Strategie. Das jährliche Pap-Screening erforderte eine gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft von 90.200 Euro/LJ.

Teilnahmerate am Screening

Bei niedrigen regelmäßigen Teilnahmeraten unter 45 % wurde das jährliche HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren mit jährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren bei einer Zahlungsbereitschaft von 72.700 Euro/LJ kosteneffektiv. Das diskontierte IKEV des HPV-Screenings ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren erhöhte sich erst bei einer Teilnahmerate von mehr als 75 % auf über 90.000 Euro/LJ. Bei höheren Teilnahmeraten war dasselbe HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall die kosteneffektivere Strategie.

Reduktion der HPV-Inzidenz (z. B. durch HPV-Impfung)

In der Basisfallanalyse wurde der Einfluss einer HPV-Impfung nicht berücksichtigt. Eine HPV-Impfung reduziert durch den Immunschutz die Inzidenz der HPV-Infektion in der Population. Es wird mit einer Reduktion der Infektion mit den Hochrisiko-HPV-Typen um maximal 70 % gerechnet (Castle et al. 2008). In einer Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss einer relativen Reduktion der HPV-Inzidenz bei ansonsten gleichbleibenden Werten für die übrigen Modellparameter auf die Analyseergebnisse untersucht.

Das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren blieb über einen weiten Bereich bei Reduktion der HPV-Inzidenz die kosteneffektivste Screeningstrategie. Bei einer Reduktion der HPV-Inzidenz um mehr als 70 % ist eine Screeningintervallverlängerung auf mindestens 3 Jahre kosteneffektiv.

Auch bei einer erfolgreichen HPV-Impfung mit den derzeit verfügbaren Impfstoffen gegen die Hochrisikotypen 16 und 18 wird ein Zervixkrebsscreening wahrscheinlich noch über mehrere Jahrzehnte eine wichtige Komponente der Krebsprävention bleiben. Zum einen verbleiben noch mindestens 10 weitere HPV-Hochrisikotypen, gegen die derzeit kein Impfstoff verfügbar ist und denen die restlichen 30 % der Krebsfälle zugerechnet werden. Hier könnte das HPV-Screening auch einen Beitrag zur Qualitätskontrolle der Impfung leisten. So könnte festgestellt werden, ob entdeckte Zervix-

zellläsionen durch HPV-Hochrisikotypen, gegen die geimpft wurde, entstanden sind oder durch andere HPV-Hochrisikotypen. Außerdem schützt die Impfung nur Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung noch keine HPV-Infektion hatten. Frauen, die bereits eine Infektion hatten, haben trotz Impfung weiterhin ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung abnormaler Befunde. Derzeit wird eine Impfung auch nur für Mädchen vor der Aufnahme der sexuellen Aktivität empfohlen. Das heißt, der Großteil der Frauen wird über die nächsten Jahre noch keinen Impfschutz haben. Eine Reduktion der Zervixkarzinominzidenz wird voraussichtlich noch Jahrzehnte dauern. Der Einfluss auf die Krebsvorstadien, auf deren Entdeckung und Behandlung die Früherkennung abzielt, wird jedoch sehr viel früher, wahrscheinlich bereits etwa zehn Jahre nach der Impfung der ersten Geburtskohorten junger Mädchen, spürbar werden. Hochgradige Krebsvorstufen (CIN 3), die bereits derzeit weniger als 1 % der zu interpretierenden Screeningbefunde ausmachen, werden weiter abnehmen. Dies reduziert den positiven prädiktiven Wert des Screeningtests, kann aber auch Auswirkungen auf die Testgüte der Abklärungsdiagnostik haben, wenn nur noch sehr selten CIN 3-Stadien vorhanden sind. Beides reduziert die Effektivität und damit auch die Kosteneffektivität eines Screenings. Eine Fortsetzung des Screenings mit gleicher Intensität würde zu einem erheblichen Anstieg des IKEV führen, ohne unbedingt mit einer weiteren bedeutsamen Senkung der Zervixkarzinommortalität einher zu gehen (Castle et al. 2008). Es wird dementsprechend eine wichtige Aufgabe sein, in nächster Zeit eine aufeinander abgestimmte Integration der Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Das vorliegende Modell kann hierzu nur einen sehr eingeschränkten Beitrag leisten (siehe Limitationen).

Jährliche Diskontrate

Höhere Diskontraten führen generell zu höheren IKEV-Werten bei allen Strategien. Ab einer jährlichen Diskontrate von mehr als 7 % wird ein HPV-Screening im 3-Jahres-Intervall ab einem Alter von 30 Jahren mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 20 bis 29 Jahren die kosteneffektivste Strategie.

Altersgrenze für den Screeningbeginn

Eine Anhebung der Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre führte bei den verschiedenen Screeningstrategien zu keinem oder nur zu einem vernachlässigbar kleinen Effektivitätsverlust. Wurde das Alter für den Screeningbeginn auf 25 Jahre erhöht, blieb das HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren im 2-Jahres-Intervall mit zweijährlichem Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren bei einem IKEV von 23.400 Euro/LJ kosteneffektiv. Das HPV-Screening ab 30 Jahren im 2-Jahres-Screeningintervall für HPV-negativ und mit einer Pap-Triage für HPV-positiv befundene Frauen sowie einem zweijährlichen Pap-Screening im Alter von 25 bis 29 Jahren war bei einer höheren Zahlungsbereitschaft von 87.200 Euro/LJ kosteneffektiv.

Ergebnisse aus internationalen Studien

Die vom Modell prädizierte Reduktion des Zervixkrebsrisikos durch ein Pap-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall lag in der Basisfallanalyse bei 93 %, 81 % und 70 %. In der Literatur (Hakama et al. 1986; Mandelblatt et al. 2002; Goldie et al. 2004; Goldie et al. 2006) wurden ähnliche Werte von 90 bis 93 %, 87 bis 91 %, 71 bis 85 % für ein Pap-Screening im 1-, 2- oder 3-Jahres-Intervall berichtet. Für ein kombiniertes HPV-Pap-Screening im 2- und 3-Jahres-Intervall prädizierte das vorliegende Modell eine Reduktion des Zervixkrebsrisikos von 92 % und 85 % und lag damit bei ähnlichen Werten wie sie in der Literatur (Mandelblatt et al. 2002; Goldie et al. 2004) berichtet wurden (92-93 % und 87-91 %). Allerdings sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, da die Werte stark von den Bedingungen bezüglich Teilnehmerate am Screening und Testgütekriterien abhängen.

Die Autoren einer dänischen prospektiven Follow-up Studie berichten, dass ein HPV-Screening im 5-Jahres-Intervall ähnliche Effekte erzielt wie ein Pap-Screening im 3-Jahres-Intervall. Die Ergebnisse zur Effektivität der verschiedenen Screeningstrategien in der vorliegenden Modellierung bestätigen diese Schlussfolgerung (Cuzick et al. 2008).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit denen internationaler Modellierungsstudien. Diese zeigen allgemein auf, dass der alternative oder zusätzliche Einsatz von HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zum Pap-Screening kosteneffektiv ist, sofern längere Screeningintervalle von 2 oder 3 Jahren gewählt werden (van Ballegooijen et al. 1997; Cuzick et al. 1999; Kim et al. 2002; Mandelblatt et al. 2002; Mittendorf et al. 2003; Goldie et al. 2004; Sherlaw-Johnson und Philips 2004; Kim et al. 2005; Bidus et al. 2006; Goldie et al. 2006; Kulasingam et al. 2006; Kulasingam et al. 2006).

Allerdings wird in den meisten internationalen Studien kein Vergleich mit dem in Deutschland empfohlenen jährlichen Pap-Screening durchgeführt (Mittendorf et al. 2007; Mühlberger et al. 2008). Stattdessen werden Vergleiche zum Pap-Screening mit den in den meisten anderen Ländern üblichen längeren Screeningintervallen von zwei bis fünf Jahren gezogen. Hierdurch wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Kontext bedeutend einschränkt, weil zu berücksichtigen ist, dass die negativen Folgen der mangelhaften Sensitivität des Pap-Tests durch dessen häufige Wiederholung teilweise kompensiert werden. Goldhaber-Fiebert et al. (Goldhaber-Fiebert et al. 2008) veröffentlichten eine Modellierungsstudie, in der 168 mögliche Screeningstrategien evaluiert wurden. Untersucht wurden parallele und sequentielle HPV- und Pap-Test Kombinationen, unterschiedliche Altersschwellen für den Screeningbeginn und unterschiedliche Altersschwellen für eine Strategieänderung in Settings mit und ohne HPV-Impfung im amerikanischen Kontext. Unter anderem wurden mehrere Varianten des Screenings mit jährlichem Intervall und Pap als primären Test evaluiert. Diese Strategien wurden ähnlich wie in der vorliegenden Modellierung, selbst unter für das Pap-Screening günstigen Annahmen von hoher Testsensitivität und vollständiger Screeningteilnahme, dominiert und waren daher weder aus medizinischer noch aus ökonomischer Sicht sinnvoll. Es ist derzeit neben der vorliegenden Arbeit die einzige publizierte Studie, die das HPV-Screening mit zytologischer Triage evaluierte. Daneben wurde das HPV-Screening in Kombination mit dem zytologischen Test, jedoch kein HPV-Screening allein evaluiert. In dieser Studie wurde das HPV-Screening für Frauen ab einem Alter von 30 Jahren im 3-Jahres-Intervall mit zytologischer Triage HPV-positiver Frauen je nach Alter bei Screeningbeginn von 25 oder 21 Jahren mit einem IKEV von 53.000 USD/QALY oder 78.000 USD/QALY als kosteneffektivste Screeningstrategie identifiziert.

Europäische Leitlinienempfehlungen

Auf der Nationalen Krebskonferenz vom 23.6.2009 wurde von der deutschen Bundesministerin für Gesundheit angekündigt, dass nach der Einführung des organisierten Mammografie-Screenings auch das bestehende Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs organisatorisch weiterentwickelt werden sollte (Bundesministerium für Gesundheit 2009). Die Einführung eines organisierten Zervixkrebsscreenings in Deutschland wird in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien angestrebt (Bundesministerium für Gesundheit 2009). Im Folgenden werden die Empfehlungen der aktuellen Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des Zervixkrebsscreenings von 2008 (zweite Auflage) hinsichtlich der Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren kurz zusammengefasst (Arbyn et al. 2008). Diese evidenzbasierten Leitlinien stellen fest, dass ein HPV-DNA-Test (HC2) als Primärscreeningverfahren deutlich sensitiver CIN 2-Stadien und höher identifizieren kann, aber weniger spezifisch ist als der Pap-Test. Es werden keine spezifischen Strategien vorgeschlagen, aber es wird darauf hingewiesen, dass die niedrigere Spezifität des HPV-DNA-Tests durch verschiedene Maßnahmen wie der Beschränkung auf ein Screening erst ab einem Alter von 30 bis 35 Jahren, einer Triage HPV-positiver Frauen mit einem zytologischen Test, einer Wiederholung des HPV-DNA-Tests nach sechs bis 12 Monaten oder einem HPV-Typ-spezifischen Test sowie weiteren Methoden verbessert werden könnten. Die Ergebnisse gegenwärtig laufender randomisierter Studien, die die kumulative Inzidenz von CIN 3 und höher bei HPV-negativ-befundeten Frauen mit der bei Zytologie-negativ-befundeten Frauen vergleichen, sollten vor einer Empfehlung zu HPV-Screeningrichtlinien (Screening Policies) abgewartet werden. Solche Screeningrichtlinien müssten gewährleisten, dass die Entdeckung und Behandlung von weniger schweren Läsionen auf ein Minimum beschränkt blieben. Die Leitlinien empfehlen das Studiendesign von HPV-Screeningstudien, Screeningrichtlinien und die Evaluation von Screeningrichtlinien auf der Basis von Kosteneffektivitäts-Modellierungsstudien speziell für jede Zielpopulation zu entwickeln, die gescreent werden soll (siehe S. 105 der Leitlinien).

Die Autoren der Leitlinien kommen zum Schluss, dass ein primäres HPV-Screening nicht empfohlen werden sollte, ohne die Altersgruppe, das Screeningintervall und die wesentlichen Elemente für eine Qualitätssicherung bei der Programmimplementation

zu benennen. Im Rahmen eines opportunistischen Screenings wird ein HPV-Screening nicht empfohlen, weil unter solchen Bedingungen das Einhalten der empfohlenen Screeningintervalle und die erforderliche Qualitätskontrolle nicht gewährleistet werden können. Pilotstudien mit validiertem HPV-DNA-Test werden empfohlen, wenn sie im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms mit sorgfältigem Monitoring und systematischer Evaluation der gewünschten Zielgrößen, Nebenwirkungen und Kosten stattfinden. Eine Ausweitung auf das gesamte Land sollte erst dann erfolgen, wenn sich das Pilotprojekt erfolgreich in Bezug auf die Effektivität und Kosteneffektivität erwiesen habe und wenn zentrale organisatorische Probleme adäquat gelöst worden seien (S. 110 der Leitlinien). Unter einem organisierten Screening wird nach der Empfehlung des Europäischen Rats zur Krebsfrüherkennung die systematische Implementation eines Screeningprogramms verstanden, das die gesamte Zielpopulation erfasst und in dem Praxisleitlinien befolgt werden. Zur systematischen Implementation gehören ein Einladungssystem (call/recall system), die Qualitätssicherung auf allen Ebenen sowie effektive und angemessene evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Um ein organisiertes Screeningprogramm durchzuführen, werden zentrale Datensysteme für notwendig erachtet, die eine Liste aller Personen der Zielbevölkerung und Daten über alle Screeningtests sowie diagnostischen Abklärungstests und die endgültigen Diagnosen enthalten sollen. Ein Qualitätsmonitoring des Screenings beinhaltet eine Analyse des Prozesses und der Ergebnisse des Screenings sowie einen zeitnahen Bericht der Ergebnisse an die Bevölkerung und diejenigen, die das Screening anbieten und durchführen. Eine solche Analyse würde erleichtert, wenn die Screeningdatenbank mit Krebsregistern und Sterblichkeitsdatenbanken verbunden werden könnte (Council of the European Union 2003).

Die vorliegende Modellierungsstudie hat zum Ziel, im Kontext des deutschen Gesundheitssystems (epidemiologische Daten, Effektivitäts- und Kostendaten, Versorgungspraxis) die optimalen Screeningstrategien zu identifizieren und so die Entscheidungsfindung bei der Weiterentwicklung des deutschen Zervixkrebsfrüherkennungsprogramm mit den Leitlinien in diesem Bereich zu unterstützen.

Eine Evaluation geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Implementation eines HPV-Screenings bzw. die Untersuchung, in wie weit sich eine Qualitätssiche-

nung nur im Rahmen eines organisierten Screenings sicherstellen lässt, ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Erfahrungen bei der Implementation von Screeningprogrammen zeigen jedoch, dass auch prinzipiell wirksame und kosteneffektive Strategien zu Schaden und Ineffizienz führen können, wenn sie nicht gut organisiert und qualitätsgesichert in ein Screeningprogramm eingebettet sind (Raffle et al. 2009). Opportunistische Screeningprogramme erzielen zum Teil geringere Effekte bei der Reduktion der durch Zervixkrebs bedingten Mortalität oder erreichen diese Effekte insbesondere bei jährlichen Screeningintervallen nur in Verbindung mit höheren Kosten im Vergleich zu organisierten Screeningprogrammen. Ein opportunistisches Screening ist gekennzeichnet durch zu häufige Tests, niedrige Teilnahmeraten bei älteren Frauen, sozioökonomisch benachteiligten und Hochrisikogruppen, eine heterogene Qualität und unkontrollierte Einführung neuer Technologien sowie einem geringen Grad an Monitoring (Arbyn et al. 2009).

Beispielsweise hat Belgien ein opportunistisches Screening mit 3-Jahres-Screeningintervallen für Frauen zwischen 25 und 64 Jahren. Die Zervixkrebsinzidenz und -sterblichkeitsraten liegen mit 11 bzw. 4 pro 100.000 Frauenjahre im Mittelfeld der alten EU-Mitgliedsländer (Mitglieder im Jahr 1995). Hier werden jährlich 1,2 Mio. Zervixabstriche entnommen, wobei mit ca. 900.000 die gesamte Zielpopulation gescreent werden könnte, gleichzeitig beträgt die Teilnahmerate am Screening insgesamt nur 59 %. Auf drei Pap-Abstriche entfiel durchschnittlich eine Kolposkopie. Nur bei 5 % dieser Frauen war eine Biopsie entnommen worden, was ein Hinweis darauf ist, dass der Anteil von Frauen ohne Läsion sehr hoch war und zu viele Kolposkopien durchgeführt wurden (Arbyn et al. 2009).

Auch in Deutschland wurden Qualitätsmängel beim Screening festgestellt. Die bereits erwähnte sehr niedrige Sensitivität des Pap-Testes in Deutschland war zum Teil auf die inadäquate Abnahme des Abstrichs mit Wattestäbchen zurückzuführen (Schneider et al. 2000; Petry et al. 2003).

Auf den Umstand, dass trotz der genannten Nachteile eines opportunistischen Screenings und der EU-Empfehlung für organisiertes Screening in mehreren EU-Ländern unter anderem Deutschland bisher das opportunistische Screening beibehalten wird, wird in einem Fachartikel aus dem Supplement des European Journals

of Cancer von 2009, das der Bestandsaufnahme der Zervixkrebsfrüherkennung in der Europäischen Union gewidmet ist, hingewiesen (Arbyn et al. 2009).

Limitationen

Die vorliegende klinische und gesundheitsökonomische Entscheidungsanalyse besitzt wie alle Modellierungen verschiedene Limitationen. Im Folgenden werden die wichtigsten Limitationen diskutiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualitätsdaten können in Form von Nutzwerten (engl.: utilities) in entscheidungsanalytische Modelle integriert werden, so dass Kosten-Nutzwert-Analysen (monetärer Wert pro gewonnenes lebensqualitätsadjustiertes Lebensjahr, z. B. Euro pro QALY) durchgeführt werden können. Die Ergebnisse von Kosten-Nutzwert-Analysen erlauben erstens eine bessere Abschätzung der Nettoeffektivität (nach Risiko-Nutzen-Abschätzung) und zweitens eine bessere Vergleichbarkeit der ökonomischen Effizienz von medizinischen Technologien in unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitssystems sowie für unterschiedliche Krankheitsbereiche. Insbesondere wenn der Gewinn an Lebenserwartung durch Screeningmaßnahmen relativ gering ist, könnte das Einbeziehen der psychischen und physischen Auswirkungen auf die Lebensqualität in die Analyse einen deutlichen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Früherkennungsprogramme können an mehreren Stellen die Lebensqualität beeinflussen. Falsch-positive Testergebnisse können zu unnötiger Sorge oder Angst sowie zu unnötigen weiteren diagnostischen (Kolposkopie mit Knipsbiopsie) und eventuell sogar zu unnötigen therapeutischen Eingriffen führen, die eine Belastung für die Patientin darstellen und zudem eine Erhöhung der Komplikationsraten bei einer späteren Schwangerschaft und Geburt zur Folge haben können (Kyrgiou et al. 2006). Demgegenüber können falsch-negative Ergebnisse zu einer verspäteten Entdeckung und damit nicht nur zu Verlusten bei der Lebenserwartung, sondern auch zu Verlusten an Lebensqualität durch einen schwereren Krankheitsverlauf und invasivere therapeutische Maßnahmen führen. Speziell für ein Screening mit HPV-Diagnostik

kommt hinzu, dass bekannt ist, dass es sich bei der HPV-Infektion um eine primär sexuell übertragene Infektion handelt. Hier könnte im Unterschied zur Pap-Diagnostik, bei der dieser Zusammenhang nur indirekt besteht, eine negative Konnotation zur sexuellen Aktivität hergestellt werden und im Fall einer konservativen Sexualmoral auch eine Stigmatisierung erfolgen, die das psychische Wohlbefinden deutlich herabsetzen könnten (McCaffery et al. 2006).

Für Deutschland liegen keine empirischen Daten vor, die eine (temporäre) Reduktion der Lebensqualität einer Frau durch ein positives Screeningtestergebnis, eine invasive Abklärungsdiagnostik (Kolposkopie mit Knipsbiopsie) oder eine invasive Therapie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen berücksichtigen. International verfügbare Daten sind hier meistens nicht bezogen auf die Stadien des Zervixkarzinoms bzw. die Screeningsituation und sind auf den deutschen Kontext nicht ohne weiteres übertragbar.

Der Aspekt der Lebensqualität konnte aus diesem Grund in der vorliegenden Kosteneffektivitätsanalyse nicht berücksichtigt werden. Die gesundheitsökonomischen Analysen verwenden daher die gewonnene Restlebenserwartung als Maß für die Effektivität der jeweiligen Screeningstrategien in der Zervixkrebsfrüherkennung.

Gerade aber im Screening können relativ kleine und vorübergehende Lebensqualitätsverluste durch zum Beispiel falsch-positive Testergebnisse einen sehr großen Einfluss auf der Populationsebene haben. Es ist anzunehmen, dass diese Lebensqualitätsverluste in Screeningsettings mit kürzeren Screeningintervallen oder hohen Teilnahmeraten stärker sind als in Settings mit längeren Screeningintervallen oder niedrigeren Teilnahmeraten. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Entscheidungsanalytische Modellierung

Mit Hilfe einer entscheidungsanalytischen Modellierung können Forschungsfragen untersucht werden, für die eine Durchführung von randomisierten klinischen Studien nicht möglich wäre oder wo dieses einen zu hohen Aufwand darstellen bzw. zu viel Zeit in Anspruch nehmen würde (Siebert 2003). Im Falle des Zervixkarzinomscreenings wäre es sehr aufwändig, ethisch problematisch und in Deutschland schwer

durchsetzbar, eine randomisierte klinische Screeningstudie durchzuführen, in der Frauen mit unterschiedlichen Screeningverfahren und unterschiedlichen Screeningintervallen unter Berücksichtigung von tatsächlichen Ressourcenverbräuchen über den relevanten Zeitraum bis zur Krebsmanifestation über Jahrzehnte hinweg beobachtet werden, um die gewonnene Lebenserwartung bzw. Langzeitmortalität und die eingesetzten Gesamtkosten analysieren zu können. Selbst wenn eine solche Studie durchgeführt werden würde, so würden die Studienergebnisse bezüglich der tatsächlichen inkrementellen Effektivität durch die unvermeidbaren Wechsel (Noncompliance) der Frauen zwischen den verschiedenen Studienarmen entweder durch Confounding verzerrt oder im besten Falle systematisch unterschätzt werden. Dieses Phänomen wird "Kontamination der Interventionsarme" genannt (Higgins und Green 2009). Aus diesen Gründen wurde eine Modellierung verwendet, in der die Ergebnisse zur Testgüte aus diagnostischen Studien mit den Ergebnissen aus epidemiologischen Beobachtungsstudien und den Daten aus Krebsregistern verknüpft wurden, um Langzeitkonsequenzen abzuschätzen.

Bei der Interpretation der beschriebenen Ergebnisse sind jedoch die Limitationen einer solchen Modellierung zu berücksichtigen. Das Modell basiert auf strukturellen Annahmen und numerischen Modellparametern und liefert valide Ergebnisse nur dann, wenn diese Annahmen und Parameter die Wirklichkeit ausreichend gut widerspiegeln. So basierten die strukturellen Annahmen für die Krankheitsstadieneinteilung im Markov-Modell auf den CIN- und FIGO-Klassifikationen, die eine Vereinfachung eines eher kontinuierlichen Progressionsverlaufes des Zervixkarzinoms darstellen. Ferner lagen für den deutschen Kontext keine detaillierten Progressions- und Regressionsraten für den natürlichen Verlauf des Zervixkarzinoms vor. Diese Parameter mussten deshalb aus internationalen Studien entnommen und an epidemiologische Beobachtungsdaten von deutschen Krebsregistern angepasst werden. Von Vorteil war, dass verschiedene externe Datenquellen benutzt werden konnten, die zur internen und externen Validierung des Modells herangezogen wurden. Die Validierung zeigte eine gute Übereinstimmung der prädizierten epidemiologischen Werte mit den beobachteten Werten. Eine Limitation dieses Ansatzes ist jedoch, dass die Kohortensimulation hierdurch an Querschnittsdaten angepasst wird (altersspezifische HPV-Prävalenz, Zervixkrebsinzidenz und -mortalität) und so Kohorteneffekte entstehen können, die die Krebsinzidenz und –sterblichkeit beeinflussen, d. h.

der wahre Effekt wird durch Trends, die zusätzlich auf diesen wirken, verzerrt. Solche Trends können z. B. Veränderungen bei Risikofaktoren für ein erhöhtes Zervixkrebsrisiko sein oder Veränderungen bei Faktoren, die die Diagnose und die stadienspezifische Effektivität der Zervixkrebstherapie oder das Risiko an anderen Ursachen zu versterben, beeinflussen (Goldie et al. 2006). Ein weiteres Problem besteht, wenn auf sehr alte Daten zurückgegriffen werden muss. Da die Modellkalibrierung anhand von Daten für eine ungescreente deutsche Population durchgeführt werden musste, wurde auf deutsche Krebsregisterdaten vor Einführung des Zervixkarzinomscreenings zurückgegriffen. Es ist jedoch möglich, dass diese Daten nicht genau die aktuelle Situation bezüglich des natürlichen Krankheitsverlaufs widerspiegeln, wie sie heute ohne ein Screening anzutreffen wäre.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass nach der Modellvalidierung anhand deutscher Beobachtungsdaten und einem Vergleich der Modellprädiktionen mit denen internationaler Modelle zum Krankheitsverlauf in westlichen Industrieländern von einer guten Approximation des Modells an den natürlichen Krankheitsverlauf auszugehen ist.

Modellannahmen

Das entscheidungsanalytische Modell berücksichtigt weder strukturell in den Markov-Zuständen noch parametrisch in den Übergangswahrscheinlichkeiten (Progression und Regression) zwischen den Markov-Zuständen die Heterogenität einer Population bezüglich der Verteilung von Niedrig- und Hochrisiko- HPV-Typen und den davon abhängigen Krankheitsverlauf. Die Markov-Zustände des Modells für eine HPV-Infektion und den weiteren Erkrankungsverlauf sind nicht unterteilt für Niedrigrisiko- und Hochrisiko-HPV-Infektionen und deren Erkrankungsverläufe. Die im Modell eingesetzten Progressions- und Regressionswahrscheinlichkeiten sind durchschnittliche Wahrscheinlichkeiten für eine gemischte heterogene Kohorte. Es werden keine risikospezifischen Wahrscheinlichkeiten berücksichtigt. Der dadurch verursachte Heterogenitätsfehler (engl. Heterogeneity bias) ist jedoch als konservativ, also gegen die bessere neue Screeningstrategie (gegen HPV-Screening) einzustufen, d. h. die Ergebnisse für die IKEV in der Basisfallanalyse könnten sogar geringer ausfallen (Goldie und Kuntz 2003; Goldie et al. 2006; Siebert et al. 2008). Das entscheidungs-

analytische HPV-Screeningmodell ist ein einfaches, aber valides Modell zur Evaluation der Kosteneffektivität verschiedener Screeningstrategien. Es ist jedoch nur beschränkt einsetzbar für die Prädiktion von epidemiologischen und klinischen Ereignisparametern, da es den Erkrankungsverlauf nicht detailliert für unterschiedliche heterogene Populationen wiedergibt und keine separaten Markov-Zustände für Frauen, die in der Vergangenheit bereits CIN-behandelt wurden oder abnormale Testergebnisse hatten, besitzt. Der durch letztgenanntes verursachte Fehler ist als konservativ, d. h. gegen eine bessere Screeningstrategie einzuschätzen (Goldie und Kuntz 2003; Goldie et al. 2006).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine deterministische Kohortensimulation durchgeführt. Dabei ist es aufgrund der Markov-Annahme technisch nicht im Detail möglich, Strategien zu simulieren, die basierend auf der Screeninggeschichte (frühere Test- und Behandlungsergebnisse) ein risikoadaptiertes Vorgehen ermöglichen. Hierfür müsste ein aufwändigeres Markov-Modell mit Monte-Carlo-Simulation der Individuen entwickelt werden, das allerdings wiederum zusätzliche Annahmen (z. B. Verteilung eines Modellparameters, Interaktionen der Parameter) erfordern würde (Goldie et al. 2006). In den in diesem Bericht evaluierten HPV-Screeningstrategien mit Pap-Triage werden jedoch bereits einfache Annahmen zu einem risikoadaptierten Vorgehen integriert. Ein Screening, das risikoadaptiert auch vorausgegangene Testergebnisse und Behandlungen berücksichtigt, könnte somit noch kosteneffektiver sein als die in diesem Modell evaluierten HPV-Screening-mit-Pap-Triage-Strategien. Auch hier liegt weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere, wenn erste Routinedaten zu einem HPV-basierten Screening vorliegen, sollte ein Modell mit solchen Daten versehen werden.

Ferner verändert jede Intervention (Screening, Impfung, Behandlung) die zukünftige Effektivität und Kosten-Effektivität des Screenings. Ein Beispiel ist die Behandlung von intraepithelialen Läsionen mittels Konisation nach screeningbedingter Entdeckung. Eine vormals behandelte Frau der Modellkohorte hat in der Zukunft, wenn sie älter ist, ein geringeres Risiko für eine HPV-Infektion. Da im Modell aber mit durchschnittlichen Progressionswahrscheinlichkeiten gearbeitet wurde, sind diese für vormals behandelte Frauen zu hoch. Es handelt sich hier um einen Screening-versus-kein-Screening-Fehler, der wahrscheinlich sehr gering ist. Aber es ist wahr-

scheinlich ein Fehler zugunsten der besseren Strategie (z. B. HPV-Screening) (Goldie et al. 2006).

HPV-Impfung

Um den Einfluss einer HPV-Impfung auf ein Screeningprogramm detailliert zu evaluieren, ist das vorliegende deterministische Markov Modell nur eingeschränkt geeignet. Hierzu wäre eine Modellierung von HPV-Typ-spezifischen Gesundheitszuständen erforderlich. Weiterhin sollte ein solches Modell die HPV-Typ-spezifische Heterogenität der Population berücksichtigen, um Aussagen darüber treffen zu können, wie sich die Testgüte eines Screeningtest und damit die Effektivität eines Screeningprogramms in einer gegen spezifische HPV-Typen geimpften Population verändert. Sollen Effekte wie die Herdimmunität (Impfschutz Nicht-geimpfter durch eine Herabsetzung der Übertragungsraten der Infektion durch die Geimpften) und die Übertragungsdynamik berücksichtigt werden, sind dynamische Populationsmodelle (engl. dynamic transmission model) erforderlich, bei denen die HPV-Transmission explizit modelliert wird (Transmissionsmodelle) (Goldie et al. 2006). Die Weiterentwicklung von Modellen, die es erlauben sowohl Screening- als auch Impfstrategien optimal hinsichtlich der langfristigen Effektivität und Kosten-Effektivität zu integrieren, ist ebenfalls eine Aufgabe in der weiteren Bewertung von Strategien zur Prävention des Zervixkarzinoms. Dabei kann beispielsweise die sogenannte „Force of Infection“ mittels Transmissionsmodellen ermittelt werden, die dann in Markov-Modelle eingesetzt werden, um die Konsequenzen hinsichtlich der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität in der Zielpopulation abzuschätzen. Eine andere, komplexere Möglichkeit ist die Verwendung von Modellen, die gleichzeitig sowohl die Transmission als auch die Gesundheitseffekte und Kosten berücksichtigen.

Screeningteilnahmeverhalten

Die Teilnehmerate am Screening hatte in Sensitivitätsanalysen einen starken Effekt auf das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis der verschiedenen Screeningstrategien. Es lagen durchschnittliche altersspezifische Daten über einen Zeitraum von drei Jahren aus Abrechnungsdaten regionaler Kassenärztlicher Vereinigungen vor (Kerek-Bodden et al. 2008). Aufgrund fehlender Messwiederholungsdaten zum Teilnahmeverhalten im deutschen Kontext wird im vorliegenden Modell die Teilnehmerate vereinfacht als durchschnittliche Teilnahmewahrscheinlichkeit bei jeder Scree-

ninguntersuchung angenommen, die unabhängig von der früheren Screeningteilnahme ist (zufällige Teilnahmerate). Unterschiedliche Muster des Teilnahmeverhaltens konnten jedoch nicht separiert und dargestellt werden. Es konnte nicht berücksichtigt werden, dass Frauen, die grundsätzlich seltener am Screening teilnehmen, eventuell ein höheres Risiko haben, am Screening im darauffolgenden Jahr ebenfalls nicht teilzunehmen (positive Korrelation). Umgekehrt wurde der Effekt nicht berücksichtigt, dass es Frauen gibt, die nach Aussetzen des Screenings in einem Jahr im Folgejahr eine deutlich erhöhte Teilnahmewahrscheinlichkeit besitzen (negative Korrelation). Hier besteht demnach noch Forschungsbedarf einerseits in den Bereichen Psychologie und Public health, um weitere Evidenz zum Teilnahmeverhalten zu erhalten, und andererseits sind weitere Modellanalysen durchzuführen, in denen der Effekt der verschiedenen Teilnahmeverhaltensweisen analysiert wird. Die folgenden Fragen sind von Interesse: Welche Art des Teilnahmeverhaltens der Frauen am Screening findet sich wie häufig in Deutschland? Gibt es bestimmte Verhaltensmuster und Teilnahmetypen und wie sehen diese aus? Wie ist die Reaktion auf die Teilnahmebereitschaft, wenn das Screeningintervall erhöht wird? Welche Motivation führt Frauen dazu, am Screening teilzunehmen oder nicht teilzunehmen? Ist es sinnvoll, in Programme zur Verbesserung der Teilnahmeraten (z. B. durch Einladungsverfahren) zu investieren?

Sensitivität und Spezifität der Screeningtests

Eine sehr hohe Sensitivität eines Screeningtests insbesondere für die frühen Erkrankungsstadien, die eine relativ hohe Rückbildungswahrscheinlichkeit haben (zum Beispiel CIN 1, CIN 2), kann zu unerwünschten Effekten führen, wie zum Beispiel unnötigen diagnostischen Abklärungen von positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) oder sogar unnötigen Behandlungen. Diese verursachen neben medizinische Kosten ferner unter Umständen einen temporären Lebensqualitätsverlust durch die Sorge der Frau über den positiven Testbefund, erzielen jedoch keinen medizinischen Effekt (Reduktion der Mortalität). Ebenso können bereits geringe Verluste in der Spezifität eines Screeningtests auf Populationsebene zu einem deutlichen Anstieg medizinischer Kosten und temporären Lebensqualitätsverlusten durch unnötige diagnostische Abklärungen von falsch-positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) führen. Diese möglichen negativen Effekte werden in Screeningsettings mit kürzeren

Screeningintervallen höher sein als in Screeningsettings mit längeren Intervallen. Werden Screeningtests mit hoher Sensitivität eingesetzt, sollte daher vorab der mögliche Nutzen und die möglichen Risiken bei einer Anwendung in kurzen Screeningintervallen abgewägt werden. Das Gleiche gilt für eine verringerte Spezifität (zum Beispiel HPV-Test bei sehr jungen Frauen). Das vorliegende Modell berücksichtigt nicht die Lebensqualität, da hierzu keine empirischen Daten für Deutschland zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund lassen die vorliegenden Analyseergebnisse keine Schlussfolgerungen zur Kosteneffektivität unter Berücksichtigung von lebensqualitätsadjustierter Lebenserwartung zu. Diesbezüglich besteht also weiterer Forschungsbedarf, insbesondere ist eine Integration von gesundheitsbezogener Lebensqualität in das entscheidungsanalytische Modell anzustreben.

Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund

Im vorliegenden Modell wurde im Unterschied zu vielen anderen entscheidungsanalytischen Modellen, die eher von idealen bzw. leitliniengestützten Annahmen über das diagnostische und therapeutische Vorgehen im Anschluss an die im Primärscreening erhaltenen Testergebnisse ausgehen, versucht, eine weniger optimistische Annahme einer realen Versorgungspraxis zu machen. Hierfür wurde in Anlehnung an die existierenden Leitlinien für Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms eine Expertenbefragung zur Einschätzung der realen Versorgungspraxis in Deutschland nach initialem Screeningbefund durchgeführt. Dieser Ansatz ermöglicht unter realistischeren Bedingungen eine bessere Prädiktion für die gegebenen Verhältnisse in Deutschland. Der andere Ansatz gibt eine Prädiktion für die ideale Situation der Einhaltung von Leitlinien in der Versorgungspraxis wider und ist aufgrund der standardisierten Vorgehensweisen ggf. transparenter. Die Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund kann theoretisch für jede Screeningstrategie und jedes Screeningintervall unterschiedlich sein. Um die optimale Versorgungspraxis nach initialem Screeningbefund für jede Strategie und für jedes Screeningintervall zu identifizieren, müssten alle Kombinationen evaluiert werden und die nicht-dominierten Praxismuster ausgewählt werden. Diese strukturellen Sensitivitätsanalysen sind sehr aufwendig und wurden bisher in keinem publizierten Modell für die Evaluation von HPV-Screeningstrategien in der Zervixkrebsfrüherkennung durchgeführt. Um jedoch den Einfluss von Behandlungsmustern herauszufinden, sollten in zukünftigen Untersu-

chungen auch solche strukturellen Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen medizinisch plausiblen Praxismustern für Diagnostik und Behandlung ins Auge gefasst werden. In der vorliegenden Analyse liegen die Effektivität und die Effizienz einiger Screeningstrategien sehr nahe beieinander. Hier wäre der Wechsel der einen oder anderen Screeningstrategie von dominiert zu nicht-dominiert und umgekehrt unter dem Einfluss verschiedener Praxismuster denkbar.

Kostendaten

Die Unterscheidung in privat und gesetzlich versicherte Patientinnen wurde entsprechend den Daten des Mikrozensus von 2003 vorgenommen. Dabei wurden gesetzlich versicherte Frauen, die eine private Zusatzversicherung für Wahlleistungen im Krankenhaus abgeschlossen haben, nicht zusätzlich berücksichtigt. Dies führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Kosten im stationären Bereich, da bei Berücksichtigung dieser ein höheres Gewicht der teureren aggregierten stationären Kosten privat versicherter Patientinnen resultieren würde.

Eine weitere Unterschätzung der Kosten im stationären Bereich kann aus der Betrachtung einer durchschnittlichen Patientin ohne Berücksichtigung von entgeltrelevanten Nebendiagnosen und Komplikationen resultieren. Da die Unterschätzung vor allem die Kosten der Zervixkrebstherapie betrifft, werden insgesamt die Kosten weniger wirksamer Screeningstrategien stärker unterschätzt als die Kosten wirksamerer Screeningstrategien, welches sich nachteilig auf das inkrementelle Kosten-effektivitätsverhältnis der wirksameren Strategie auswirkt. Daraus resultiert ein konservativer Analyseansatz, der das HPV-Screening systematisch benachteiligt.

Eine Unterschätzung der Kosten für Privatpatientinnen kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich daraus resultieren, dass ggf. mehr Leistungen in den einzelnen Leistungspaketen für PKV-Patientinnen abgerechnet werden als dies für GKV-Patientinnen der Fall ist. Eine Befragung von niedergelassenen Experten könnte die versicherungsspezifisch unterschiedlichen Versorgungs-, bzw. Abrechnungsmuster ggf. besser zum Vorschein bringen. So kann davon ausgegangen werden, dass die über die GOÄ abgerechneten Leistungen im ambulanten wie auch stationären Bereich unterschätzt werden.

Um einen deutschen Standard in der Behandlung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen sowie Rezidive abbilden zu können, wurden drei Experten zu den Mengen befragt, in denen die einzelnen Leistungen innerhalb der Pakete erbracht werden. Nicht für alle abgefragten Leistungspakete konnten die Meinungen der drei befragten Experten erfasst werden, was dazu führt, dass ggf. nur die Aussage eines einzigen Experten zur Mengenerhebung herangezogen werden kann. Da die drei Expertenmeinungen zum stadienspezifischen therapeutischen Vorgehen teils stark differieren, kann eine einzelne Meinung entsprechend mit hoher Unsicherheit behaftet sein und zu einer Verzerrung eines deutschen Standardvorgehens führen.

In der vorliegenden Studie werden allein direkte medizinische Kosten aus der Kostenträgerperspektive erhoben. Kostenträger wie z. B. Rentenversicherer, die für Rehabilitationsleistungen aufkommen können, werden jedoch nicht berücksichtigt.

10 Schlussfolgerungen

Basierend auf den vorliegenden Modellanalysen unter Berücksichtigung der getroffenen Modellannahmen können die folgenden Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Gemessen an der Lebenserwartung, der Reduktion des Zervixkrebsrisikos und der Zervixkrebsmortalität ist die HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung dem zytologischen Screeningtestverfahren nach Papanicolaou deutlich überlegen.
2. Durch die Einführung der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkrebsfrüherkennung kann das Screeningintervall auf zwei Jahre erhöht werden.
3. Für Frauen mit regelmäßiger Screeningteilnahme kann das Screeningintervall ggf. auf mehr als 2 Jahre erhöht werden. Gleiches gilt im Fall einer größeren relativen Sensitivitätserhöhung durch den HPV-DNA-Test.
4. Für Frauen ohne erhöhtes Risiko ist die Anhebung der unteren Altersgrenze für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich und zu empfehlen.
5. In Populationen mit niedrigen Teilnahmeraten ist ein Screening mit verhältnismäßig kurzen Intervallen zu empfehlen.

Nach den vorliegenden Modellanalysen kann unter Wirksamkeits- und Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten unter Berücksichtigung der oben genannten Bedingungen die Empfehlung eines Screenings mit dem HPV-Test ab dem 30. Lebensjahr und dem Pap-Test vom 25. bis zum 29. Lebensjahr jeweils im 2-J-Screeningintervall erwogen werden.

Da in der vorliegenden Modellierung ein konservativer Ansatz zu Ungunsten des HPV-Screenings verfolgt wird, könnten die Ergebnisse für das HPV-Screening in Wirklichkeit vergleichsweise besser ausfallen und es könnte diskutiert werden, das

Screeningintervall dann für Frauen ohne erhöhtes Risiko, die regelmäßig am Screening teilnehmen, auf drei Jahre zu verlängern.

Vor einer Empfehlung zur Verlängerung des Screeningintervalls sollten jedoch die evtl. negativen Auswirkungen auf das generelle Teilnahmeverhalten sowohl beim Zervixkrebsscreening, aber insbesondere auch bei weiteren gynäkologischen Untersuchungen berücksichtigt und entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Es wäre eine Umstellung vom opportunistischen Screening auf ein organisiertes Screeningprogramm anzustreben, um eine qualitätskontrollierte Einführung von HPV-Screening und HPV-Impfung als Präventionsmaßnahmen für Zervixkrebs mit fortlaufender Outcome-Evaluation zu ermöglichen.

Das optimale medizinische Vorgehen nach einem initialem positiven Testergebnis bei Einführung des HPV-Primärscreenings sollte systematisch und evidenzbasiert untersucht und in den klinischen Leitlinien fixiert werden.

11 Forschungsbedarf und weiterführende Arbeit

In der vorliegenden Modellierungsstudie konnte in verschiedenen Bereichen ein Forschungsbedarf identifiziert werden, der im Folgenden näher beschrieben wird.

Teilnahmerate

Es besteht ein Mangel an empirischen Daten zum Teilnahmeverhalten der Frauen an der Zervixkarzinomfrüherkennungsuntersuchung. Aus Abrechnungsdaten der Krankenkassen sind zwar altersspezifische Teilnahmehäufigkeiten für einen 3-Jahreszeitraum in der Literatur berichtet, hieraus lassen sich jedoch lediglich durchschnittliche altersspezifische Teilnahmeraten berechnen. In der Literatur ist keine Evidenz zu bestimmten Verhaltensmustern bei der Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchung zu finden. Um in entscheidungsanalytischen Modellen die Teilnahme am Screening genauer abbilden zu können werden altersspezifische Daten benötigt, die aussagen wieviel Prozent der Frauen verschiedener Altersgruppen unter der Annahme einer Screeningintervallempfehlung von einem Jahr regelmäßig jedes Jahr, alle zwei Jahre, alle drei Jahre, alle 4 Jahre, alle 5 Jahre etc. teilnehmen. Ebenso sind Daten notwendig, die angeben wie viel Prozent der Frauen, die im Vorjahr nicht gescreent wurden, im darauffolgenden Jahr am Screening teilnehmen bzw. nicht teilnehmen. Hierdurch lässt sich im Modell berücksichtigen, dass Frauen, die grundsätzlich seltener am Screening teilnehmen, eventuell ein höheres Risiko haben, am Screening im darauffolgenden Jahr ebenfalls nicht teilzunehmen (positive Korrelation) oder umgekehrt, dass es Frauen gibt, die nach Aussetzen des Screenings in einem Jahr im Folgejahr eine deutlich erhöhte Teilnahmewahrscheinlichkeit besitzen (negative Korrelation). Zusätzlich ist die Information erforderlich wieviel Prozent der Frauen in ihrem Leben nie am Screening teilnehmen.

Weiterhin besteht Forschungsbedarf in den Bereichen Psychologie und Public Health, um zum einen die verschiedenen Verhaltensmuster und Verhaltenstypen sowie die psychologische Motivation zur Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung systematisch zu untersuchen, sowie um den potentiellen Effekt von Veränderungen in den Modalitäten des Früherkennungsprogramms (zum Beispiel Verlängerung des Screeningintervalls) auf die Teilnahme präzisieren zu können. Ferner sollte

in weiteren Modellanalysen der Effekt der verschiedenen Teilnahmeverhaltensweisen analysiert wird.

Lebensqualität

Für Deutschland sind empirische Daten zur Lebensqualität weder für Frauen mit diagnostiziertem Zervixkarzinom noch für Frauen mit einem positiven Screeningtestbefund in der Literatur berichtet. Ebenso fehlen Daten zur Auswirkung von invasiven diagnostischen und therapeutischen Verfahren auf die Lebensqualität der Frauen mit intraepithelialen Neoplasien. Hier besteht Forschungsbedarf in der Erhebung von Lebensqualitätsdaten für die verschiedenen Gesundheitszustände der Frauen mit Zervixkrebs, zu den Auswirkungen des Screeningtestbefundes und insbesondere zu den Auswirkungen von falsch-positiven oder falsch-negativen Testergebnisse sowie durch das Wissen, dass es sich bei der HPV-Infektion um eine sexuell übertragbare Infektion handelt. Es sollten Lebensqualitätsdaten mittels standardisierten validierten Verfahren in den folgenden Populationen erhoben werden: (1) Routinescreeningpopulation (Stichprobe in gynäkologische Praxen) bei verschiedenen Screeningtests und für die verschiedenen Testergebniskategorien (HPV-positiv/-negativ, Pap normal, Pap IIID bis Pap V), (2) Frauen, die einen positiven Screeningtest haben und weiter befundet werden (Kolposkopie, Biopsie), (3) Frauen, die auf Grund von Dysplasien behandelt werden (CIN 2, CIN 3 / CIS), (4) Frauen, die auf Grund eines invasiven Zervixkarzinoms behandelt werden (FIGO I bis IV).

Diese Daten können in Form von Nutzwerten (engl. Utilities) in entscheidungsanalytische Modelle integriert werden, so dass Kosten-Nutzwert-Analysen durchgeführt werden können. Kosten-Nutzwert-Analysen ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit der Effizienz von medizinischen Technologien für unterschiedliche Erkrankungen und in unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitssystems.

HPV-Screening- und -Impfstrategien zur Prävention des Zervixkarzinoms

Weiterer Forschungsbedarf besteht zur systematischen Untersuchung einer effektiven und kosteneffektiven Integration von Screening- und HPV-Impfstrategien zur Prävention des Zervixkarzinoms mittels geeigneter entscheidungsanalytischer

Modelle. Hierzu sind zum Beispiel Modelle mit HPV-Typ-spezifischen Gesundheitszuständen erforderlich. Ein solches Modell sollte die HPV-Typ spezifische Heterogenität der Population berücksichtigen, um Aussagen darüber treffen zu können, wie sich die Testgüte eines Screeningtest und damit die Effektivität eines Screeningprogramms in einer gegen spezifische HPV-Typen geimpften Population verändert. Eine Möglichkeit zukünftiger Forschung wäre zum Beispiel ein zweistufiges Modellierungsverfahren. Dabei könnte in dynamischen Populationsmodellen, bei denen die HPV-Transmission explizit modelliert wird (Transmissionsmodelle), die sogenannte „Force of Infection“ ermittelt werden, die dann wiederum in Markov-Modellen eingesetzt werden kann, um die Konsequenzen hinsichtlich der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität in der Zielpopulation abzuschätzen. Eine andere, komplexere Möglichkeit ist die Entwicklung von Hybridmodellen, die gleichzeitig sowohl die Transmission als auch die Gesundheitseffekte und Kosten berücksichtigen.

Medizinische Versorgung nach initialem Screeningbefund

In den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms sind noch keine expliziten Algorithmen zur medizinischen Versorgung nach einem initialen positiven HPV-Screeningtestergebnis oder einer Kombination von HPV- und Pap-Testergebnissen aufgezeigt. Zum zukünftigen Forschungsbedarf gehört deshalb vor der Einführung des HPV-Primärscreenings das optimale Vorgehen nach einem initialen, positiven Testergebnis systematisch und evidenzbasiert zu untersuchen und in Leitlinien explizit festzuhalten. Es sollte beispielsweise festgelegt werden, in welchen zeitlichen Abschnitten nach einem initialen Testergebnis, welche weiteren Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren durchgeführt werden sollten, um einen optimalen Kontrollverlauf zu erhalten und welche therapeutischen Interventionen bei wiederholtem positiven Befund (unterschiedliche Kategorien diagnostischer Kontrolltestergebnisse) in bestimmten Zeiträumen nach Initialbefund durchgeführt werden sollten, um einen maximalen medizinischen Effekt bei minimalen Kosten und Beeinträchtigung der Lebensqualität der Frau zu erzielen.

12 Literatur

1. Anonymous (2000). "Leitlinie: Zervixkarzinom (Interdisziplinäre kurz gefasste Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)." *Frauenarzt* 41(10): 1121-1126.
2. Anonymous. (2000, 30/11/2000). "Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (SGB V-Auszug) Gesetzliche Krankenversicherung." http://www.sidiblume.de/infom/arb_re/sgb/sgb5.htm.
3. Anonymous. (2002). "Frauengesundheitsbericht Bremen 2001." <http://www.bremen.de/info/frauengesundheitsbericht/>.
4. Anonymous (2007). "Mitteilungen: Neufassung der „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri“." *Dtsch Arztebl* 104(36): A-2446/B-2162/C-2094.
5. Anttila, A. & Ronco, G. (2009). "Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union." *Eur J Cancer*.
6. Anttila, A., von Karsa, L., Aasmaa, A., et al. (2009). "Cervical cancer screening policies and coverage in Europe." *Eur J Cancer*.
7. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. (Verantwortliche Autoren: Batzler W.U., B.-E. C., Eisinger B., Lehnert M., Schön D., Schütz J., Stegmaier C.). (2002). "Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends." 3. aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken., <http://www.rki.de/KREBS>.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2003). "Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale." Nr. 015/027. <http://leitlinien.net/>.
9. Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., et al. (2008). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
10. Arbyn, M., Rebolj, M., De Kok, I. M., et al. (2009, Aug 18). "The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union." *Eur J Cancer*, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19695867
11. Arbyn, M., Sasieni, P., Meijer, C. J., et al. (2006). "Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/78-89.
12. Arbyn, M., Simoons, C., Van Oyen, H., et al. (2009). "Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000)." *Prev Med* 48(5): 438-43.
13. Arias-Pulido, H., Peyton, C. L., Joste, N. E., et al. (2006). "Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer." *J Clin Microbiol* 44(5): 1755-62.
14. Baltzer, J., Meerpohl, H. G. & Bahnsen, J., Eds. (2000). *Praxis der Frauenheilkunde. Praxis der gynäkologischen Onkologie: Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* Stuttgart, New York, Thieme.
15. Bearman, D. M., MacMillan, J. P. & Creasman, W. T. (1987). "Papanicolaou smear history of patients developing cervical cancer: an assessment of screening protocols." *Obstet Gynecol* 69(2): 151-5.

16. Beck, J. R. & Pauker, S. G. (1983). "The Markov process in medical prognosis." *Med Decis Making* 3(4): 419-458.
17. Bell, S., Porter, M., Kitchener, H., et al. (1995). "Psychological response to cervical screening." *Preventive Medicine* 24(6): 610-6.
18. Bennetts, A., Irwig, L., Oldenburg, B., et al. (1995). "PEAPS-Q: a questionnaire to measure the psychosocial effects of having an abnormal pap smear. Psychosocial Effects of Abnormal Pap Smears Questionnaire.[see comment]." *Journal of Clinical Epidemiology* 48(10): 1235-43.
19. Berndt, H. & Hendel, V. (1984). "[The incidence of malignant neoplasms of the female genital organs in East Germany]." *Zentralbl Gynakol* 106(3): 145-51.
20. Bidus, M. A., Maxwell, G. L., Kulasingam, S., et al. (2006). "Cost-effectiveness analysis of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening." *Obstet Gynecol* 107(5): 997-1005.
21. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., et al. (2009). "A review of human carcinogens--Part B: biological agents." *Lancet Oncol* 10(4): 321-2.
22. Boyle, P., Maisonneuve, P. & Autier, P. (2000). "Update on cancer control in women." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 70: 263-303.
23. Brenner, H., Wiebelt, H. & Ziegler, H. (1990). "[Progress in the early detection of cervix cancer from the viewpoint of the Saarland cancer register]." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 50(4): 304-9.
24. Brown, A. D. & Garber, A. M. (1999). "Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing." *Jama* 281(4): 347-353.
25. Bundesministerium für Gesundheit. (2009). "Nationaler Krebsplan." (http://www.bmg.bund.de/cIn_091/nn_1168248/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/K/Glossar-Krebs/Nationaler-Krebsplan-Wichtige-Handlungsfelder.html#doc1193830bodyText9).
26. Bundesministerium für Gesundheit. (2009). "Pressemitteilung: Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt eröffnet Nationale Krebskonferenz." (http://www.bmg.bund.de/cIn_169/nn_1169112/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2009/Presse-2-2009/pm-23-06-09-krebskonferenz.html?__nnn=true).
27. Burchell, A. N., Winer, R. L., de Sanjose, S., et al. (2006). "Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/52-61.
28. Burk, R. D., Kelly, P., Feldman, J., et al. (1996). "Declining prevalence of cervico-vaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors." *Sex Transm Dis* 23(4): 333-41.
29. Canfell, K., Barnabas, R., Patnick, J., et al. (2004). "The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study." *Br J Cancer* 91(3): 530-6.
30. Cantor, S. B., Fahs, M. C., Mandelblatt, J. S., et al. (2003). "Decision science and cervical cancer." *Cancer* 98(9 Suppl): 2003-8.
31. Castle, P. E. (2009). "The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus." *Infect Agent Cancer*, 4, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19432962
32. Castle, P. E., Solomon, D., Saslow, D., et al. (2008). "Predicting the effect of successful human papillomavirus vaccination on existing cervical cancer prevention programs in the United States." *Cancer* 113(10 Suppl): 3031-5.

33. Castle, P. E., Solomon, D., Schiffman, M., et al. (2005). "Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities." *J Natl Cancer Inst* 97(14): 1066-71.
34. Chang, A. R. (1990). "Carcinoma in situ of the cervix and its malignant potential. A lesson from New Zealand." *Cytopathology* 1(6): 321-8.
35. Clavel, C., Masure, M., Bory, J. P., et al. (1999). "Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women." *Br J Cancer* 80(9): 1306-11.
36. Clavel, C., Masure, M., Bory, J. P., et al. (2001). "Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women." *Br J Cancer* 84(12): 1616-23.
37. Clifford, G., Franceschi, S., Diaz, M., et al. (2006). "Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/26-34.
38. Council of the European Union (2003). "Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening." *Off J Eur Union L* 327: 34-38.
39. Cuzick, J., Arbyn, M., Sankaranarayanan, R., et al. (2008). "Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries." *Vaccine* 26 Suppl 10: K29-41.
40. Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K. U., et al. (2006). "Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening." *Int J Cancer* 119(5): 1095-101.
41. Cuzick, J., Mayrand, M. H., Ronco, G., et al. (2006). "Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/90-7.
42. Cuzick, J., Sasieni, P., Davies, P., et al. (1999). "A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme." *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 3(14): i-iv, 1-196.
43. Damm, O., Nocon, M., Roll, S., et al. (2009). Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors [german orig. title: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen]. *Koeln, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*.
44. Davies, P. A., M. Dillner, J. Kitchener, H.C. Meijer, C.J.L.M. Ronco, J. Hakama, M. (2006). "A report on the current status of the European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening." *Int J Cancer* 118: 791-796.
45. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (2008). "Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale."
46. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2004). "Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms."
47. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) (1998). "Gesundheitsberichterstattung: Zervixkarzinom (Kapitel 5.7)." <http://www.gbe-bund.de>.
48. Doll, R., Waterhouse, J. W. & Muir, C. S. (1970). *Cancer incidence in five continents*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.

49. Doren, M., Gerhardus, A., Gerlach, M., et al. (2008). Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen, http://www.unibielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme_Wirksamkeit_HPVImpfung.pdf.
50. Drummond, M. F., O'Brien, B., Stoddart, G. L., et al. (1997). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. New York, Oxford University Press Inc.
51. Eddy, D. (1990). "Screening for cervical cancer." *Annals of Internal Medicine* 113(3): 214-226.
52. Eichler, H. G., Kong, S. X., Gerth, W. C., et al. (2004). "Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?" *Value Health* 7(5): 518-28.
53. Etzioni, R. & Thomas, D. (2004). "Modelling the effect of screening for cervical cancer on the population. [Editorial]." *Lancet* 364: 224-225.
54. European Medicines Agency (EMA) (2008). European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Cervarix. Summary of Product Characteristics. London, European Medicines Agency.
55. European Medicines Agency (EMA) (2008). European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Gardasil. Summary of Product Characteristics. London, European Medicines Agency.
56. Fachgesellschaften GfV/DGGG/GMDS/DAE. (2004). "(Verantwortliche Autoren: Blettner, M.; Fleckenstein, B.; Gismann, L.; Iftner, T.; Ikenberg, H.; Klug, S.; Petry, K.U.; Pfister, H.; Schneider, A.) Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften GfV, DGGG, GMDS, DAE zum Fragenkatalog mit dem Thema "Früherkennung des Zervixkarzinoms" für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss "Prävention"." <http://www.gmds.de/>.
57. Franco, E. (1997). Statistical issues in studies of human papillomavirus infection and cervical cancer. *New developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. E. M. Franco, J. Oxford, UK, Blackwell Science: 39-50.
58. Franco, E. (2000). Statistical issues in human papillomavirus testing and screening. *Human papillomavirus. Clinics in laboratory medicine*. J. Carr, W. B. Saunders: 345-367.
59. Franco, E. L., Villa, L. L., Sobrinho, J. P., et al. (1999). "Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer." *Journal of Infectious Diseases* 180(5): 1415-23.
60. Frank, W., Konta, B. & Peters-Engl, C. (2005). Pap-Test auf Screening zum Zervixkarzinom. Einfluss verschiedener Untersuchungsintervalle., DAHTA@DIMDI.
61. Gandjour, A. & Lauterbach, K. W. (1999). "Allokationsproblematik im Kontext beschränkter finanzieller Ressourcen." *Internist* 40(3): 255-259.
62. Garcia-Closas, R., Castellsague, X., Bosch, X., et al. (2005). "The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence." *Int J Cancer* 117(4): 629-37.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2006). "Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms." (http://www.g-ba.de/downloads/40-268-107/2006-12-19_KFU-HPV-Zervix_TGr.pdf).

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2008). "Bekanntmachung [1793 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Merkblatt Zervixkarzinomfrüherkennung. ." (http://www.g-ba.de/downloads/39-261-716/2008-08-21-KFU-Merkblatt-Zervix_BAnz.pdf).
65. Gilman, J. & Myatt, M. (1998). EpiCalc 2000 (computer program), Brixton Books.
66. Giuliano, A. R. (2000). "The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. [Review] [36 refs]." *Nutrition* 16(7-8): 570-3.
67. Giuliano, A. R., Harris, R., Sedjo, R. L., et al. (2002). "Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study." *Journal of Infectious Diseases* 186(4): 462-9.
68. Giuliano, A. R., Papenfuss, M., Nour, M., et al. (1997). "Antioxidant nutrients: associations with persistent human papillomavirus infection." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 6(11): 917-23.
69. Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B., et al. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York, Oxford University Press Inc.
70. Goldhaber-Fiebert, J. D., Stout, N. K., Salomon, J. A., et al. (2008). "Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination." *J Natl Cancer Inst* 100(5): 308-20.
71. Goldie, S., Kuhn, L., Denny, L., et al. (2001). "Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low-Resource Settings: Clinical Benefits and Cost-effectiveness." *JAMA* 285(24): 3107-3115.
72. Goldie, S. J., Goldhaber-Fiebert, J. D. & Garnett, G. P. (2006). "Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/155-63.
73. Goldie, S. J., Kim, J. J. & Myers, E. (2006). "Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/164-70.
74. Goldie, S. J., Kim, J. J. & Wright, T. C. (2004). "Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more." *Obstetrics and Gynecology* 103(4): 619-631.
75. Goldie, S. J., Kohli, M., Grima, D., et al. (2004). "Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine." *Journal of the National Cancer Institute* 96(8): 604-15.
76. Goldie, S. J. & Kuntz, K. M. (2003). "A potential error in evaluating cancer screening: a comparison of 2 approaches for modeling underlying disease progression." *Med Decis Making* 23(3): 232-41.
77. Greiner, W. & Hoffmann, C. (1999). *Leitlinien zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Health Technology Assessment. R. Leidl, von der Schulenburg, J.M., Wasesem, J. Baden-Baden, Nomos. Band 9: 129-155.*
78. Gustafsson, L., Ponten, J., Bergstrom, R., et al. (1997). "International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening." *International Journal of Cancer* 71(2): 159-165.
79. Hakama, M., Miller, A. & Day, N. (1986). "Screening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programs for Cancer." *IARC Sci. Publ.*: 1-315.

80. Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C., et al. (2004). "Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial.[see comment]." *Lancet* 364(9447): 1757-65.
81. Hartmann, K. E., Hall, S. A., Nanda, K., et al. (2002). Screening for cervical cancer. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
82. Herrero, R., Castle, P. E., Schiffman, M., et al. (2005). "Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica." *J Infect Dis* 191(11): 1796-807.
83. Higgins, J. & Green, S. (2009). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.
84. Hildesheim, A., Schiffman, M. H., Gravitt, P. E., et al. (1994). "Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women." *J Infect Dis* 169(2): 235-40.
85. Hildesheim, A. & Wang, S. S. (2002). "Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review." *Virus Research* 89(2): 229-40.
86. Ho, G. Y. F., Bierman, R. & Beardsley, L. (1998). "Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women." *N Engl J Med* 338: 423-428.
87. Hughes, J. P., Garnett, G. P. & Koutsky, L. (2002). "The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine." *Epidemiology* 13: 631-639.
88. Hunink, M. G., Glasziou, P. P., Siegel, J. E., et al. (2001). *Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values.* Cambridge, Cambridge University Press.
89. Hutchinson, M. L. & Farber, F. L. (2000). "Cost-effectiveness of new cytology technologies." *Am J Clin Pathol* 113(1): 149-51.
90. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2006). "Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies." *Int J Cancer* 119(5): 1108-24.
91. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2006). "Cervical carcinoma and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies." *Int J Cancer* 118(5): 1481-95.
92. IQWiG (2009). *Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten.* Version 1.0 vom 12.10.2009., Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
93. Jenkins, D. (2001). "Human papillomaviruses in cervical screening." *Current-Diagnostic-Pathology* 7(2): 96-112.
94. Karasz, A., McKee, M. D. & Roybal, K. (2003). "Women's experiences of abnormal cervical cytology: illness representations, care processes, and outcomes." *Annals of Family Medicine* 1(4): 196-202.
95. Kerek-Bodden, H., Altenhofen, L., Brenner, G., et al. (2008). *Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten.* Berlin, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland.

96. Khan, M. J., Castle, P. E., Lorincz, A. T., et al. (2005). "The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice." *J Natl Cancer Inst* 97(14): 1072-9.
97. Kim, J. J., Wright, T. C. & Goldie, S. J. (2002). "Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance." *JAMA* 287(18): 2382-90.
98. Kim, J. J., Wright, T. C. & Goldie, S. J. (2005). "Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy." *J Natl Cancer Inst* 97(12): 888-95.
99. Kinlen, L. J. & Spriggs, A. I. (1978). "Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study." *Lancet* 2(8087): 463-5.
100. Kjellberg, L., Hallmans, G., Ahren, A. M., et al. (2000). "Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection." *British Journal of Cancer* 82(7): 1332-8.
101. Klug, S. & Blettner, M. (2003). "Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening." *Deutsches Ärzteblatt* 100(3): A132-A136.
102. Klug, S. J., Hukelmann, M., Hollwitz, B., et al. (2007). "Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany." *J Med Virol* 79(5): 616-25.
103. Koch, J., Kirschner, W. & Schäfer, A. (1997). "Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV-und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin." *Infektionsepidemiologische Forschung., II*, <http://yellow-fever.rki.de/INFEKT/INFEPIFO/1972PVCT.HTM>.
104. Köchli, O. R., Sevin, B. U., Benz, J., et al. (1998). *Gynäkologische Onkologie: Manual für Klinik und Praxis*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, Springer.
105. Koutsky, L. A., Galloway, D. A. & Holmes, K. K. (1988). "Epidemiology of genital human papillomavirus infection." *Epidemiologic Reviews* 10: 122-163.
106. Koutsky, L. A., Holmes, K. K., Critchlow, C. W., et al. (1992). "A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection." *N Engl J Med* 327(18): 1272-8.
107. Kulasingam, S. L., Kim, J. J., Lawrence, W. F., et al. (2006). "Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS)." *J Natl Cancer Inst* 98(2): 92-100.
108. Kulasingam, S. L. & Myers, E. R. (2003). "Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs." *Jama* 290(6): 781-9.
109. Kulasingam, S. L., Myers, E. R., Lawson, H. W., et al. (2006). "Cost-effectiveness of extending cervical cancer screening intervals among women with prior normal pap tests." *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 1): 321-8.
110. Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., et al. (2006). "Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis." *Lancet* 367(9509): 489-98.
111. Legood, R., Gray, A., Wolstenholme, J., et al. (2006). "Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies." *Bmj* 332(7533): 79-85.

112. Leidl, R. (1998). Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen. F. W. Schwartz, et al., Urban & Schwarzenberg. 18: 346-369.
113. Lerman, C., Miller, S. M., Scarborough, R., et al. (1991). "Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 165(3): 658-62.
114. Madeleine, M. M., Brumback, B., Cushing-Haugen, K. L., et al. (2002). "Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study." *Journal of Infectious Diseases* 186(11): 1565-74.
115. Maissi, E., Marteau, T. M., Hankins, M., et al. (2004). "Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study." *Bmj* 328(7451): 29.
116. Maissi, E., Marteau, T. M., Hankins, M., et al. (2005). "The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up." *British Journal of Cancer* 92(6): 990-4.
117. Mandelblatt, J. S., Lawrence, W. F., Gaffikin, L., et al. (2002). "Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries." *Journal of the National Cancer Institute* 94(19): 1469-83.
118. Mandelblatt, J. S., Lawrence, W. F., Womack, S. M., et al. (2002). "Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer." *JAMA* 287(18): 2372-2381.
119. Mao, C., Koutsky, L., Ault, K., et al. (2006). "Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol* 107: 18-27.
120. Marckmann, G. & Siebert, U. (2002). "[Cost-Effectiveness as criterion for resource allocation in health care]." *Zeitschrift für medizinische Ethik* 48(2): 171-190.
121. McCabe, C., Claxton, K. & Culyer, A. J. (2008). "The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means." *Pharmacoeconomics* 26(9): 733-44.
122. McCaffery, K., Waller, J., Forrest, S., et al. (2004). "Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact.[erratum appears in BJOG. 2004 Dec;111(12):1489]." *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 111(12): 1437-43.
123. McCaffery, K., Waller, J., Nazroo, J., et al. (2006). "Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study." *Sex Transm Infect* 82(2): 169-74.
124. McCrory, D. C. & Matchar, D. B. (1999). Evaluation of cervical cytology - systematic review. <http://www.ahrq.gov>, Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ).
125. McGovern, P. M., Gross, C. R., Krueger, R. A., et al. (2004). "False-positive cancer screens and health-related quality of life." *Cancer Nursing* 27(5): 347-52.
126. Meijer, C. J., Berkhof, J., Castle, P. E., et al. (2009). "Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older." *Int J Cancer* 124(3): 516-20.
127. Mitchell, M. F., Schottenfeld, D., Tortolero-Luna, G., et al. (1998). "Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis." *Obstet Gynecol* 91(4): 626-31.

128. Mittendorf, T., Nocon, M., Roll, S., et al. (2007). HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 58. Köln, DAHTA@DIMDI.
129. Mittendorf, T., Petry, K. U., Iftner, T., et al. (2003). "Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany." *The European Journal of Health Economics* 4(3): 209 - 215.
130. Montz, F. J., Farber, F. L., Bristow, R. E., et al. (2001). "Impact of Increasing Papanicolaou Test Sensitivity and Compliance: A Modeled Cost and Outcomes Analysis." *Obstet Gynecol* 97: 781-788.
131. Moscicki, A. B., Hills, N., Shiboski, S., et al. (2001). "Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females.[see comment]." *Jama* 285(23): 2995-3002.
132. Moscicki, A. B., Schiffman, M., Kjaer, S., et al. (2006). "Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/42-51.
133. Moscicki, A. B., Shiboski, S., Broering, J., et al. (1998). "The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women." *J Pediatr* 132(2): 277-84.
134. MSAC (2003). Human papillomavirus testing for cervical screening. Canberra, Medical Services Advisory Committee.
135. Mühlberger, N., Sroczynski, G., Esteban, E., et al. (2008). "Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: A systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health." *Int J Technol Assess Health Care* 24(2): 184-92.
136. Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjose, S., et al. (2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer." *N Engl J Med* 348(6): 518-27.
137. Munoz, N., Castellsague, X., de Gonzalez, A. B., et al. (2006). "Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/1-10.
138. Munoz, N., Kato, I., Bosch, F. X., et al. (1996). "Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women." *Sex Transm Dis* 23(6): 504-10.
139. Myers, E. R., McCrory, D. C., Nanda, K., et al. (2000). "Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis." *American Journal of Epidemiology* 151(12): 1158-1171.
140. Nanda, K., McCrory, D. C., Myers, E. R., et al. (2000). "Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review." *Ann Intern Med* 132(10): 810-9.
141. Naucler, P., Ryd, W., Tornberg, S., et al. (2009). "Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening." *J Natl Cancer Inst* 101(2): 88-99.
142. Noorani, H. Z., Brown, A., Skidmore, B., et al. (2003). Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.
143. O'Brien, B. (1997). "A Tale of Two (or More) Cities: Geographic Transferability of Pharmacoeconomic Data." *Am Journal Managed Care* 3 (Suppl.): 33-39.
144. Östör, A. G. (1993). "Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review." *Int J Gynecol Pathol* 12(2): 186-192.

145. Park, T., Fujiwara, H. & Wright, T. (1995). "Molecular biology of cervical cancer and its precursors." *Cancer* 76: 1902-1913.
146. Payne, N., Chilcott, J. & McGoogan, E. (2000). Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review.
<http://www.ncchta.org/execsumm/summ418.htm>, The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA). 4: 73.
147. Petry, K. U., Breugelmans, J. G., Benard, S., et al. (2007). "Cost of screening and treatment of cervical dyskaryosis in Germany." *Eur J Gynaec Oncol* 29(4): 345-49.
148. Petry, K. U., Menton, S., Menton, M., et al. (2003). "Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients." *Br J Cancer* 88(10): 1570-7.
149. Petry, K. U., Scheffel, D., Bode, U., et al. (1994). "Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions." *Int J Cancer* 57(6): 836-40.
150. Pirami, L., Giache, V. & Becciolini, A. (1997). "Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix." *J Clin Pathol* 50(7): 600-4.
151. Plummer, M., Schiffman, M., Castle, P. E., et al. (2007). "A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intra-epithelial lesion." *J Infect Dis* 195(11): 1582-9.
152. Pschyrembel (1994). *Medizinisches Wörterbuch*. Hamburg, Nikol Verlagsgesellschaft mbH.
153. Raffle, A., Gray, J. A. M., Piribauer, F., et al. (2009). *Screening. Durchführung und Nutzen von Vorsorgeuntersuchungen*. Bern, Verlag Hans Huber, Hogrefe AG.
154. Robert Koch-Institut. (2004). "Krebs: Aktuelle Daten zu Inzidenz und Mortalität." <http://rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>.
155. Robert Koch-Institut (2007). "Mitteilung der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung." *Epidemiologisches Bulletin* 12: 97-103.
156. Robert Koch Institut (RKI) (2008). *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage*. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin.
157. Rosenthal, A. N., Ryan, A., Al-Jehani, R. M., et al. (1998). "p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer in UK.[see comment]." *Lancet* 352(9131): 871-2.
158. Rothgang, H., Niebuhr, D., Wasem, J., et al. (2004). "[The National Institute for Clinical Excellence (NICE)]." *Gesundheitswesen* 66(5): 303-10.
159. Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E., et al. (1996). "The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine." *JAMA* 276(14): 1172-7.
160. Sanclemente, G. & Gill, D. K. (2002). "Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis." *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 16(3): 231-40.
161. Sanders, G. D. & Taira, A. V. (2003). "Cost effectiveness of a potential vaccine for Human papillomavirus." *Emerging Infectious Diseases* 9(1): 37-48.

162. Sawaya, G., Kerlikowske, K., Lee, N., et al. (2000). "Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology." *Obstetrics & Gynecology*. 96(2): 219-223.
163. Sawaya, G. F. (2004). "Should routine screening Papanicolaou smears be done for women older than 65 years?" *Archives of Internal Medicine* 164(3): 243-5; discussion 247-8.
164. Sawaya, G. F., McConnell, K. J., Kulasingam, S. L., et al. (2003). "Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings.[see comment]." *New England Journal of Medicine* 349(16): 1501-9.
165. Schenck, U. & von Karsa, L. (2000). "Cervical cancer screening in Germany." *European Journal of Cancer* 36(17): 2221-6.
166. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., et al. (2007). "Human papillomavirus and cervical cancer." *Lancet* 370(9590): 890-907.
167. Schiffman, M., Herrero, R., Desalle, R., et al. (2005). "The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution." *Virology* 337(1): 76-84.
168. Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., et al. (2000). "HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica.[see comment]." *JAMA* 283(1): 87-93.
169. Schneider & al., e. (2001). "Scriptum für die Hauptvorlesung "Frauenheilkunde". (<http://www.uni-jena.de/ufk/cd/folder/start.htm>): 24.
170. Schneider, A., Durst, M., Jochmus, I., et al. (1999). "Epidemiology, aetiology and prevention of carcinoma of the cervix." *Gynäkologe* 32(4): 247-260.
171. Schneider, A., Hoyer, H., Lotz, B., et al. (2000). "Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy." *Int J Cancer* 89(6): 529-34.
172. Schoeffski, O. & Schumann, A. (2008). *Das Schwellenwertkonzept. Gesundheitsökonomische Evaluation*. O. Schoeffski & J.-M. Graf v. d. Schulenburg. Berlin, Heidelberg, New York, Springer. 3rd: 139-166.
173. Sellors, J. W., Karwalajtys, T. L., Kaczorowski, J., et al. (2003). "Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women.[see comment][comment]." *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 168(4): 421-5.
174. Sherlaw-Johnson, C., Gallivan, S., Jenkins, D., et al. (1994). "Cytological screening and management of abnormalities in prevention of cervical cancer: an overview with stochastic modelling." *Journal of Clinical Pathology* 47(5): 430-5.
175. Sherlaw-Johnson, C. & Philips, Z. (2004). "An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme." *British Journal of Cancer* 91(1): 84-91.
176. Sherman, M. E. (2003). "Future directions in cervical pathology." *J Nat Cancer Inst Monographs* 31: 72-9.
177. Shinn, E., Basen-Engquist, K., Le, T., et al. (2004). "Distress after an abnormal Pap smear result: scale development and psychometric validation." *Preventive Medicine* 39(2): 404-12.
178. Siebert, U. (2003). *Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. Das Public Health Buch. Gesundheit fördern, Krankheit verhindern*. F. W. Schwartz, B. Badura, R. Leidlet al. München, Urban & Fischer.

179. Siebert, U. (2003). "The use of decision analysis in health economic evaluation [German]." *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 34(2): 112-124.
180. Siebert, U. (2003). "When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? [Editorial]." *European Journal of Health Economics* 4(3): 143-150.
181. Siebert, U. & Kurth, T. (2000). Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. U. Ravens-Sieberer, A. Cieza, N. von Steinbüchel & M. Bullinger. Landsberg, Ecomed: 365-392.
182. Siebert, U., Mühlberger, N. & Schöffski, O. (2000). Desk Research. Gesundheitsökonomische Evaluationen. O. Schöffski & J.-M. Graf v. d. Schulenburg. Berlin, Springer.
183. Siebert, U., Mühlberger, N. & Schöffski, O. (2000). Formale Entscheidungsanalyse. Gesundheitsökonomische Evaluationen. O. Schöffski & J.-M. Graf v. d. Schulenburg. Berlin, Springer: 88-120.
184. Siebert, U., Muth, C., Sroczynski, G., Velasco-Garrido, M., Gerhardus, A., Gibis, B. (2003). Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen im Rahmen der Krebsfrüherkennung – Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse., Sankt Augustin.
185. Siebert, U., Sroczynski, G., Hillemanns, P., et al. (2006). "The German Cervical Cancer Screening Model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany." *Eur J Public Health* 16(2): 185-192.
186. Siebert, U., Sroczynski, G., Marckmann, G., et al. (2003). "Cost-effectiveness of human papillomavirus testing in cervical cancer screening. A review of decision analyses." *Gynäkologe* 36(4): 341-348.
187. Siebert, U., Sroczynski, G., Voigt, K., et al. (2002). German Health Technology Assessment of New Cervical Cancer Screening Technologies. Systematic Economic Review And Decision-Analysis. Conference of The European Society for Medical Decision Making (ESMDM), Taormina, Sicily, Italy.
188. Siebert, U., Sroczynski, G., Voigt, K., et al. (2002). New Cervical Cancer Screening Technologies Are Cost-Effective for Screening Intervals of 3 Years. 18th Annual Meeting of The International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) [Abstract], Berlin, Germany.
189. Siebert, U., Sroczynski, G., Voigt, K., et al. (2002). German Health Technology Assessment of New Cervical Cancer Screening Technologies. Systematic Economic Review And Decision-Analysis. [Abstract]. 24th Annual Meeting of The Society for Medical Decision Making (SMDM), Baltimore, Maryland, USA.
190. Siebert, U., Zietemann, V. & Sroczynski, G. (2008). "[Pharmacogenomics Bias - Systematic Distortion of Study Results by Genetic Heterogeneity]" *GMS Health Technol Assess*, 4, <http://www.egms.de/pdf/journals/hta/2008-4/hta000052.pdf>.
191. Sloan, F. A. (1995). Valuing Health Care, Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies. Cambridge, Cambridge University Press.
192. Smith, J. S., Green, J., Berrington de Gonzalez, A., et al. (2003). "Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review." *Lancet* 361(9364): 1159-67.

193. Sonnenberg, F. A. & Beck, J. R. (1993). "Markov models in medical decision making: a practical guide." *Med Decis Making* 13(4): 322-38.
194. Sroczynski, G. (2003). "Effektivität und Kosteneffektivität neuer und kombinierter Screeningtechnologien im Rahmen der Zervixkrebs-Früherkennung in Deutschland - Systematische Entscheidungsanalysen im Rahmen eines Health Technologie Assessments." *Klinische Zytologie Referate der 17. Fortbildungstagung*: 276-281.
195. Sroczynski, G., Siebert, U., Voigt, K., et al. (2002). Cost-Effectiveness of New Cervical Cancer Screening Technologies. A German Health Technology Assessment And Decision-Analysis. (ISPOR Best New Investigator Poster Presentation Award 2002). 5th Annual European Congress of The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Rotterdam, Netherlands, I.
196. Sroczynski, G., Siebert, U., Voigt, K., et al. (2003). Die Rolle des Teilnahmeverhaltes bei gesundheitspolitischen Empfehlungen zu Screeningintervallen bei der Früherkennung von Zervixkrebs - Analysen im Rahmen eines HTA. Posterpreis 2003. 48th Meeting of the German Society for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS), Münster, Germany.
197. Sroczynski, G., Siebert, U., Voigt, K., et al. (2002). "Cost-effectiveness of new cervical cancer screening technologies: A German health technology assessment and decision-analysis." *Value in Health* 5(6): 536-537.
198. Stahl, J. E. (2008). "Modelling Methods for Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment." *Pharmacoeconomics* 26(2): 131-148.
199. Stanley, M., Lowy, D. R. & Frazer, I. (2006). "Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms." *Vaccine* 24 Suppl 3: S3/106-13.
200. Statistisches Bundesamt. "Online-Auftritt des statistischen Bundesamtes." www.destatis.de.
201. Statistisches Bundesamt (2004). *Gesundheit. Krankheitskosten 2002*. Wiesbaden: 1-59.
202. Statistisches Bundesamt. (2007). "Sterbetafel 2004-2006." (<https://www-genesis.destatis.de/genesis/~online/logon>).
203. Statistisches Bundesamt. (2008). "Statistisches Jahrbuch 2008." <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/Oeffentlich/AI/IC/Publikationen/Jahrbuch/VGR,property=file.pdf>.
204. Storey, A., Thomas, M., Kalita, A., et al. (1998). "Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer.[see comment]." *Nature* 393(6682): 229-34.
205. Syrjanen, K., Kataja, V., Yliskoski, M., et al. (1992). "Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System." *Obstet Gynecol* 79(5 (Pt 1)): 675-82.
206. Szucs, T. D. (1997). *Medizinische Ökonomie. Eine Einführung*. München, Urban & Vogel.
207. Taira, A. V., Neukermans, C. P. & Sanders, G. D. (2004). "Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs." *Emerging Infectious Diseases* 10(11): 1915-1923.
208. Tiersma, E. S., van der Lee, M. L., Peters, A. A., et al. (2004). "Psychosocial factors and the grade of cervical intra-epithelial neoplasia: a semi-prospective study." *Gynecologic Oncology* 92(2): 603-10.
209. Trottier, H. & Franco, E. L. (2006). "The epidemiology of genital human papillomavirus infection." *Vaccine* 24 Suppl 1: S1-15.

210. Tumorzentrum München (2004). Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Zervixkarzinom. P. u. M. v. H. Hillemanns, C; Kürzl, R, Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität: 90.
211. van Ballegooijen, M. & Hermens, R. (2000). "Cervical cancer screening in the Netherlands." *Eur J Cancer* 36(17): 2244-6.
212. van Ballegooijen, M., van den Akker-van Marle, M. E., Warmerdam, P. G., et al. (1997). "Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness." *British Journal of Cancer* 76(5): 651-7.
213. Van de Velde, N., Brisson, M. & Boily, M. (2007). "Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty." *Vaccine* 25: 1945-1952.
214. van Oortmarssen, G. J. & Habbema, J. D. (1991). "Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer." *Br J Cancer* 64(3): 559-65.
215. Vessey, M. P., Villard-Mackintosh, L., McPherson, K., et al. (1992). "The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study." *Br J Obstet Gynaecol* 99(5): 402-7.
216. Villa, L., Costa, R., Petta, C., et al. (2006). "High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus like particle vaccine through 5 years of follow up." *Br J Cancer* 95: 1459-1466.
217. Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., et al. (2005). "Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial.[see comment]." *Lancet Oncology* 6(5): 271-8.
218. von der Schulenburg, J., Greiner, W., Jost, F., et al. (2007). "Deutsche Empfehlungen zur gesundheits-ökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens." *Gesundh ökon Qual manag* 12: 285-290.
219. Walboomer, J. M., Jacobs, M. V., Nanos, M. M., et al. (1999). "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide." *Journal of Pathology*. 189: 12-19.
220. Wang, S. S., Hildesheim, A., Gao, X., et al. (2002). "Comprehensive analysis of human leukocyte antigen class I alleles and cervical neoplasia in 3 epidemiologic studies.[see comment]." *Journal of Infectious Diseases* 186(5): 598-605.
221. Wasem, J. (1999). QALY-League-Tables - Ein Weg zu mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen? Das Gesundheitswesen in Deutschland: Von der Kosten- zur Nutzenorientierung. Gesundheitswissenschaftliche Analysen. U. Laaser & A. Schwalbe. Lage, Verlag Hans Jacobs: 105-115.
222. Wasem, J. & Siebert, U. (1999). "Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine." *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 93(6): 427-36.
223. Weinstein, M. C., Fineberg, H. V., Elstein, A. S., et al. (1980). *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia, W. B. Saunders Company.
224. Wentzensen, N., Vinokurova, S. & von Knebel Doeberitz, M. (2004). "Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract." *Cancer Res* 64(11): 3878-84.

225. WHO (2002). The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization.
226. WHO (2009). "Human papillomavirus vaccines. WHO position paper." WHO Weekly Epidemiological Record(15): 117-132.
227. Winer, R. L., Kiviat, N. B., Hughes, J. P., et al. (2005). "Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection." Journal of Infectious Diseases 191(5): 731-8.
228. Winer, R. L., Lee, S. K., Hughes, J. P., et al. (2003). "Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students.[see comment][erratum appears in Am J Epidemiol. 2003 May 1;157(9):858]." American Journal of Epidemiology 157(3): 218-26.
229. Woodman, C. B., Collins, S., Winter, H., et al. (2001). "Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study.[see comment]." Lancet 357(9271): 1831-6.
230. Ylitalo, N., Sorensen, P., Josefsson, A., et al. (1999). "Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ." International Journal of Cancer 81(3): 357-65.
231. zur Hausen, H. (1996). "Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. [Review]." Biochimica et Biophysica Acta 2(78): 9.
232. zur Hausen, H. & Richart, R. M. (1995). "IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans." Human papillomaviruses 64.

13 Appendix

13.1 Literaturrecherche

13.1.1 Elektronische Datenbanken

Recherche zu Testgütekriterien des HPV-DNA-Tests

Tabelle 36: (APPENDIX) Recherchestrategie in Embase 1998 – 2009 Woche 7 mit Oberfläche Ovid 20.2.2009 Begrenzung auf die Jahre 2006 bis 2009

Suchschritt	Schlagwort	Treffer
1	exp Uterine Cervix Dysplasia/	1869
2	exp Uterine Cervix Cancer/	29773
3	exp Uterine Cervix Carcinoma/	10477
4	exp Uterine Cervix Carcinoma in Situ/	5048
5	exp Papilloma Virus/ (19688)	19688
6	mass screening/ or cancer screening/	35451
7	Early Diagnosis/	37158
8	"Sensitivity and Specificity"/	49765
9	Diagnostic Accuracy/	124470
10	Diagnostic Value/	99905
11	(cervix or cervical).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	98717
12	(cervix or cervical).ti,ab.	82414
13	HPV.ti,ab.	13212
14	HPV.mp.	13261
15	human papilloma*.mp.	14986
16	"human papilloma*".ti,ab.	14408
17	test.ti.	44885
18	test.ti,ab.	456259
19	testing.ti,ab.	164777
20	testing.ti.	31039
21	assay.ti.	32633
22	assay.ti,ab.	251153
23	"diagnos*".ti,ab.	770697
24	"diagnos*".ti.	160540
25	"detect*".ti.	118733
26	"detect*".ti,ab.	828822
27	"predict*".ti,ab.	449333
28	"predict*".ti.	82827
29	sensitivity.ti,ab.	260714
30	specificity.ti,ab.	165217
31	predictive value.ti,ab.	31132
32	"ROC curve*".ti,ab.	5635
33	"receiver operating characteristics curve*".ti,ab.	508
34	"false positive rate*".ti,ab.	3107
35	"detection rate*".ti,ab.	6374
36	25 or 28 or 21 or 24 or 17 or 20	445700
37	27 or 22 or 18 or 26 or 23 or 19	2326991
38	4 or 1 or 3 or 2	30581
39	6 or 7	69161
40	8 or 10 or 9	218787
41	38 and 39 and 40 and 5	364
42	Mass Screening/	8672
43	Early Diagnosis/	37158
44	Screening/	33084
45	Screening Test/	28472
46	Cancer Screening/	27839
47	42 or 46 or 45 or 43 or 44	126731

Suchschritt	Schlagwort	Treffer
48	38 and 40 and 47 and 5	413
49	15 or 14	17746
50	11 and 49 and 36 and 47	505
51	11 and 49 and 37 and 47	1204
52	50 or 48	735
53	limit 52 to yr="2006 - 2008"	271
54	11 and 49 and 36	1715
55	54 or 48	1945
56	limit 55 to yr="2006 - 2009"	551
57	from 56 keep 1-551	551

**Tabelle 37: (APPENDIX) Recherchestrategie in Medline und Oldmedline mit Oberfläche Ovid am 20.2.2009
Begrenzung auf die Jahre 2006 bis 2009**

Suchschritt	Schlagwort	Treffer
1	exp Uterine Neoplasms/ or exp Uterine Cervical Dysplasia/ or exp Uterine Cervical Neoplasms/	84902
2	exp Human papillomavirus 6/ or exp Papillomavirus Infections/ or exp Human papillomavirus 16/ or exp Human papillomavirus 11/ or exp Human papillomavirus 18/	15585
3	exp DNA Probes, HPV/	903
4	exp Mass Screening/	91088
5	exp Early Diagnosis/	4361
6	"Sensitivity and Specificity"/	198402
7	cervix.ab,ti.	32437
8	cervical.ab,ti.	121752
9	HPV.ab,ti.	15480
10	"human papilloma*".ab,ti.	16961
11	"test*".ti.	265698
12	"diagnos*".ti.	368137
13	"detect*".ti.	189928
14	"compar*".ti.	358958
15	accuracy.ti.	17363
16	"evaluat*".ti.	292569
17	assay.ti.	57763
18	screening.ti.	71601
19	predictive value.ab,ti.	37598
20	sensitivity.ab,ti.	369576
21	specificity.ab,ti.	233769
22	"ROC curve*".ab,ti.	6723
23	"receiver operating characteristics curve*".ab,ti.	586
24	"false positive rate*".ab,ti.	4039
25	"detection rate*".ab,ti.	8166
26	screening.ab,ti.	215873
27	"diagnos*".ab,ti.	1188430
28	exp DNA, Viral/	66673
29	28 or 3 or 2	79292
30	4 or 5	94738
31	6 and 1 and 30 and 29	161
32	8 or 7	142839
33	10 or 9	20395
34	11 or 18 or 16 or 13 or 17 or 12 or 15 or 14	1482051
35	25 or 22 or 21 or 24 or 23 or 19 or 20	545970
36	35 and 33 and 32 and 34 and 26	369
37	36 or 31	450
38	limit 37 to yr="2006 - 2009"	181
39	35 and 33 and 32 and 34	775
40	39 or 31	849
41	limit 40 to yr="2006 - 2009"	274
42	from 41 keep 1-274	274

Nach Entfernung der Duplikate ergaben sich 633 Treffer.

13.1.2 Internetrecherche

Tabelle 38: (APPENDIX) Institutionen und Internetseiten der Internetrecherche

Institution	Internetseite
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	http://www.uni-düsseldorf.de/WWW/AWMF/ bzw. http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/index/view/
Cancerindex	http://www.cancerindex.org/
Cancernet	http://cancernet.nci.nih.gov/ bzw. http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical
Cervical Cancer Consortium Europe	http://www.cancer-network.de/
Cochrane Library	http://www.cochrane.org
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment am Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	http://www.dahta.dimdi.de
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	http://www.dggg.de/
Deutsches Krebsforschungsinstitut	http://www.dkfz-heidelberg.de/
European Cervical Cancer Association	http://www.ecca.info/de/
European Cervical Cancer Screening Network	http://www.cancer-network.de/cervical/
European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology	http://www.esidog.com/
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	http://www.g-ba.de/
Gemeinsames Krebsregister Berlin	http://www.krebsregister-berlin.de/
Gesundheitsberichterstattung Deutschland	http://www.gbe-bund.de
HTA Deutschland	http://www.aqs.de/hta/hta-d.htm
International Agency for Research on Cancer	http://www.iarc.fr/
Kassenärztliche Bundesvereinigung	http://www.kbv.de
Leitlinien Europa und Deutschland, deutsche Tumorregister, Zytologiefachgesellschaften	http://www.zytologie.de
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.	http://www.mds-ev.de/
NHS Center for Reviews and Dissemination Databases (NHS)	http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/ bzw. http://www.ncchta.org/
Oncolink	http://www.oncolink.upenn.edu/cancernet/
Robert-Koch-Institut	http://www.rki.de
Saarländisches Krebsregister	http://www.krebsregister.saarland.de
Spitzenverband Bund der Krankenkassen	https://www.gkv-spitzenverband.de/Home.gkvnet
Statistisches Bundesamt Deutschland	http://www.stabu.de bzw. http://www.destatis.de/
Tumorzentrum München	http://tzm.web.med.uni-muenchen.de/ bzw. http://trm.web.med.uni-muenchen.de/
Universität Jena	http://www.uni-jena.de/ufk/cd/folder/start.htm
Verband privater Krankenversicherer	http://www.pkv.de
Wissenschaftliches Institut der AOK	http://wido.de/links.html
World Health Organisation	http://www.who.int bzw. http://www.who.int/hpvcentre/publications/en/
Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung der Bundesrepublik Deutschland	http://www.zi-berlin.de/

13.2 Zusätzliche Ergebnisse

Tabelle 39: (APPENDIX) Absolutes Lebenszeitrisiko an Zervixkrebs zu erkranken und zu versterben, absolute und relative Reduktion des Risikos im Vergleich zu keinem Screening

	Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom			Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom - Todesfälle		
	Absolute Fälle pro 100 000	Absolute Reduktion versus kein Screening pro 100 000	Relative Reduktion versus kein Screening %	Absolute Fälle pro 100 000	Absolute Reduktion versus kein Screening pro 100 000	Relative Reduktion versus kein Screening %
6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	81	3024	97,4	1,2	44,76	97,0
2. Pap, 1 J, Alter 20 J	226	2878	92,7	3,4	42,61	92,4
16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	259	2846	91,7	3,8	42,13	91,3
13. HPV+Pap, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	261	2844	91,6	3,9	42,10	91,3
7. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	267	2838	91,4	3,9	42,02	91,1
10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	274	2831	91,2	4,1	41,91	90,9
17. HPV+Pap Triage, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	471	2634	84,8	7,0	39,00	84,5
14. HPV+Pap, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	475	2630	84,7	7,0	38,94	84,4
8. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	477	2628	84,7	7,1	38,92	84,4
11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	493	2612	84,1	7,3	38,67	83,8
3. Pap, 2 J, Alter 20 J	605	2499	80,5	9,0	37,01	80,2
18. HPV+Pap Triage, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	862	2243	72,2	12,8	33,22	72,0
15. HPV+Pap, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	867	2238	72,1	12,8	33,15	71,9
9. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	868	2237	72,0	12,9	33,13	71,8
12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	890	2215	71,3	13,2	32,81	71,1
4. Pap, 3 J, Alter 20 J	937	2167	69,8	13,9	32,11	69,6
5. Pap, 5 J, Alter 20 J	1450	1655	53,3	21,5	24,53	53,2
1. Kein Screening	3105	0	0,0	46,1	0,00	0,0

* im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 40: (APPENDIX) Undiskontierte absolute Restlebenserwartung und undiskontierte Kosten

Strategie	Restlebenserwartung (in Jahren)	Undiskontierte Kosten (in Euro)
1. Kein Screening	67,31	339
1-Jahres-Intervall		
2. Pap, 1 J, Alter: 20 J	67,55	1084
6. HPV, 1 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,56	1394
2-Jahres-Intervall		
3. Pap, 2 J, Alter: 20 J	67,53	625
7. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,55	883
10. HPV, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,55	759
13. HPV + Pap, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,55	856
16. HPV + Pap-Triage, 2 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,55	800
3-Jahres-Intervall		
4. Pap, 3 J, Alter: 20 J	67,50	488
8. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,54	701
11. HPV, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,53	578
14. HPV + Pap, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,53	639
17. HPV + Pap-Triage, 3 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,54	663
5-Jahres-Intervall		
5. Pap, 5 J, Alter: Alter 20 J	67,46	396
9. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 1 J	67,51	609
12. HPV, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,51	487
15. HPV + Pap, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,51	525
18. HPV + Pap-Triage, 5 J, Alter: 30 J; vorher* Pap, 2 J	67,51	621

* im Alter von 20 bis 29 Jahren. HPV = Humanes Papillomavirus. J = Jahr. Pap = Test nach Papanicolaou.

Tabelle 41: (APPENDIX) Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Lebenserwartung sowie IKEV

Strategie	Diskont. Kosten (Euro)	Diskont. Inkr. Kosten (Euro)	Diskont. Effekte (Jahre)	Diskont. Inkr. Effekte (Jahre)	IKEV (Euro /LJ)
1. Kein Screening	87		28,83		
5. Pap, 5 J, Alter 20 J	159	73	28,86	0,0285	2.600
4. Pap, 3 J, Alter 20 J	215	55	28,87	0,0078	7.100
12. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	232	18	28,87	0,0007	Erweitert dominiert
15. HPV+Pap, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	248	16	28,87	0,0003	Erweitert dominiert
11. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	266	18	28,87	0,0048	9.000
3. Pap, 2 J, Alter 20 J	287	21	28,87	-0,0010	Dominiert
18. HPV+Pap Triage, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	288	22	28,87	-0,0046	Dominiert
14. HPV+Pap, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	289	23	28,87	0,0002	Erweitert dominiert
17. HPV+Pap Triage, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	299	10	28,87	0,0001	Erweitert dominiert
9. HPV, 5 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	325	26	28,87	-0,0048	Dominiert
10. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	345	46	28,88	0,0025	28.400
8. HPV, 3 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	359	14	28,87	-0,0023	Dominiert
16. HPV+Pap Triage, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	362	17	28,88	0,0002	93.700
13. HPV+Pap, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 2 J	383	21	28,88	0,0000	Dominiert
7. HPV, 2 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	438	77	28,88	0,0000	Erweitert dominiert
2. Pap, 1 J, Alter 20 J	514	76	28,88	0,0005	Erweitert dominiert
6. HPV, 1 J, Alter 30 J; vorher* Pap, 1 J	637	123	28,88	0,0012	155.500

HPV = Humanes Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Inkr. = Inkrementell. J = Jahr

Pap = Test nach Papanicolaou.

* gerundete Werte

Dominanzbericht:

Strategie "3" wird dominiert von "11".
 Strategie "18" wird dominiert von "11".
 Strategie "9" wird dominiert von "17".
 Strategie "8" wird dominiert von "10".
 Strategie "13" wird dominiert von "16".

Erweiterter Dominanzbericht:

Strategie "12" wird dominiert von einer Kombination aus "4" und "11".
 Strategie "15" wird dominiert von einer Kombination aus "4" und "11".
 Strategie "14" wird dominiert von einer Kombination aus "11" und "10".
 Strategie "17" wird dominiert von einer Kombination aus "11" und "10".
 Strategie "7" wird dominiert von einer Kombination aus "16" und "6".
 Strategie "2" wird dominiert von einer Kombination aus "16" und "6".

14 Abkürzungen

ASC-H	Atypische plattenepitheliale Zellen
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
BKK	Betriebskrankenkasse
Ca	Karzinom
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia, dt.; zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
DAE	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Diag.	Diagnostiziertes Zervixkarzinom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebshilfe e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosed related groups
DZFA e.V.	Deutsches Zentrum für Altersforschung eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCCSM	German Cervical Cancer Screening Model
GfV	Gesellschaft für Virologie e.V.
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HC	Hybrid Capture
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	High risk
HSIL/HG-SIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International classification of diseases, 10. Auflage
IN	Intraepitheliale Neoplasie

IKEV	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J	Jahr
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KL	Keine Läsion
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LJ	Lebensjahr
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone
LSIL/LG-SIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
LYG	Life years gained
NC	North Carolina
OP	Operation
Pap	Test nach Papanicolaou
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PKV	Private Krankenversicherung
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
Und.	Nicht diagnostiziertes Zervixkarzinom
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Yr	Year(s)

15 Glossar

Basisfallanalyse	Analyse eines entscheidungsanalytischen Modells unter Verwendung der wahrscheinlichsten struktureller Struktur und Parameterannahmen. Eine Variation der Annahmen ist im Rahmen von Sensitivitätsanalysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger vom Ergebnis der Basisfallanalyse abweichen.
Benigne Hysterektomie	Entfernung der Gebärmutter bei gutartiger Erkrankung.
Differenzialkolposkopie	Inspektion der Scheide und des Gebärmutterhalses mit Hilfe eines speziellen Untersuchungsmikroskops (Kolposkop) mit gezielter Entnahme von Gewebeprobe(n) aus allen verdächtig erscheinenden Bereichen.
Diskontierung	Rechenmethode, um Kosten und medizinischen Nutzen, die bei verschiedenen medizinischen Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen und daher unterschiedlich präferiert werden, vergleichbar zu machen. Die zukünftigen Werte für Kosten und medizinischen Nutzen werden durch Verwendung einer angemessenen Diskontrate geringer gewichtet als Werte in der Gegenwart und in den entsprechenden Gegenwartswert (Barwert) umgerechnet.
Diskontrate	Rate, die verwendet wird, um aus zukünftigen Kosten und / oder Nutzeneinheiten den Gegenwartswert (Barwert) zu ermitteln. Der Gegenwartswert berechnet sich folgendermaßen: $GW = K / (1+r)^n;$ GW = Gegenwartswert (Barwert), K = Kosten zum jeweiligen Zeitpunkt des Auftretens, r = jährliche Diskontrate, n = Laufzeit. Bei der Wahl der Diskontrate kann man sich an verschiedenen Größen orientieren, z. B. der Rendite langfristiger Staatspapiere oder staatlicher Vorgaben. Meist werden die Werte 3 % oder 5 % verwendet. Bei der Betrachtung langer Zeiträume weisen undiskontierte und diskontierte Werte in der Regel beträchtliche Unterschiede auf.
Dominanz	Unter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger effektiv und gleichzeitig teurer ist als eine andere Strategie.
Dysplasie	(1) Zellveränderungen mit Störung der Zellreifung und Zellschichtung, (2) Fehlbildung eines Organs oder Gewebes.
Entscheidungsanalyse	Systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Ereignisse werden mit den Konsequenzen dieser Ereignisse dargestellt. Die Entscheidungsanalyse verwendet probabilistische Modelle (Entscheidungsbaum, Markov-Modell) zur Analyse von Primär- und / oder Sekundärdaten.
Erweiterte Dominanz	Unter erweiterter Dominanz versteht man den Fall, dass eine Strategie weniger kosten-effektiv ist als eine teurere Strategie mit höherem Nutzen (erweiterte Dominanz). Eine im erweiterten Sinne dominierte Strategie ist weniger effektiv und teurer, als eine gewichtete Linearkombination zweier konkurrierender Strategien.

Gesundheitszustand	Zustand der Gesundheit eines Individuums zu einem bestimmten Zeitpunkt. Zur einfacheren Durchführung von Entscheidungsanalysen wird meist eine überschaubare Zahl von diskreten Gesundheitszuständen verwendet, die dann mit Nutzwerten besetzt werden können.
Hybridisierung	molekulargenetisches Verfahren zum Nachweis der strukturellen Verwandtschaft von Nukleinsäuren.
Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis	Der Quotient aus der Kostendifferenz (inkrementelle Kosten) und der Effektivitätsdifferenz (inkrementelle Effektivität) einer Technologie im Vergleich zu einer anderen. Dieser beziffert die zusätzlichen Kosten, die für eine zusätzliche Einheit Gesundheit aufgebracht werden müssen
Intraepitheliale Neoplasie	Gewebsneubildung innerhalb des die inneren und äußeren Oberflächen des Körpers auskleidenden Gewebes.
Inzidenz	Die Inzidenz ist definiert als die Anzahl neuer Krankheitsfälle, die in einem bestimmten Zeitraum auftreten, bezogen auf die Bevölkerung mit gleichem Erkrankungsrisiko.
Konfidenzintervall	Wird auch als Vertrauensintervall oder Bereichsschätzer bezeichnet. Das 95 %-Konfidenzintervall ist der Bereich um einen erhobenen Punktschätzer (z. B. gemessene Sensitivität in einer Stichprobe), in dem der wahre Wert der Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.
Konisation	Chirurgisches Entfernen eines Gewebekegels; meist aus dem Gebärmutterhals
Läsionen	Schädigung oder Verletzung von Gewebe.
Likelihood	Bedingte Wahrscheinlichkeit, ein Testergebnis zu erhalten unter der Bedingung, dass ein bestimmtes Erkrankungsstadium vorliegt.
Markov-Annahme	Die Annahme, dass die Übergangswahrscheinlichkeiten in Markov-Modellen nicht von den in vorangegangenen Zyklen durchlaufenen Gesundheitszuständen abhängen, sondern einzig und allein von den Gegebenheiten im aktuellen Zyklus („Gedächtnislosigkeit bezüglich früherer Zyklen“).
Markov-Modell	Mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse bestehend aus Gesundheitszuständen und dazwischen möglichen Übergängen (Zustandübergangmodell). In einer Computersimulation durchlaufen hypothetische Patienten die Gesundheitszustände in bestimmten Zeitintervallen (Zyklen) und kumulieren dabei Lebenszeit, Lebensqualität und Kosten. Diese können dann zwischen den verschiedenen Strategien verglichen werden. Markov-Modelle sind anzuwenden, (i) wenn das Entscheidungsproblem Risiken im Zeitverlauf beinhaltet, (ii) wenn der Zeitpunkt des Ereignisauftritts eine Rolle spielt (Time-To-Event) oder (iii) wenn relevante Ereignisse mehr als einmal auftreten können.
Metaanalyse	Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um die Effekte aus verschiedenen, aber vergleichbaren Studien quantitativ zusammenzufassen (Pooling). Das Ziel einer Metaanalyse ist es, durch Poolen der Daten deren statistische Aussagekraft zu erhöhen.
Outcome	Hier: Zielgröße, Ergebnisgröße.

Perspektive	Blickwinkel bzw. Sichtweise, aus der eine Entscheidungsanalyse bzw. eine gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt wird. Beispiele: Perspektive der Patienten, Leistungserbringer, Kostenträger, Hersteller von Arzneimitteln und medizinischen Geräten, Arbeitgeber, Gesundheitsbehörden, Gesellschaft. Die gesamtgesellschaftliche Perspektive ist die umfassendste.
Plattenepithel	Ein- oder mehrschichtiges Deckgewebe, innerer und äußerer Körperoberflächen bestehend aus flachen Zellen.
Präkanzerose	Gewebeveränderung oder Tumor, der eine mögliche Vorstufe einer Krebserkrankung darstellt oder sich im Übergangsstadium zum Krebs befindet.
Prävalenz	Zahl der erkrankten Personen innerhalb der Bevölkerung zu einer bestimmten Zeit, geteilt durch die Anzahl der Gesamtbevölkerung zu dieser Zeit.
Screening	Auf eine bestimmte Krankheit ausgerichtete Untersuchungsmethode, die in einem möglichst großen bzw. gefährdeten Bevölkerungsteil (noch) beschwerdefreie Krankheitsträger möglichst früh erfassen soll.
Sensitivität	Fähigkeit eines Tests, in einer Gruppe von erkrankten Personen diese zutreffend als krank zu erkennen. Definiert als der Anteil an Kranken, die als solche vom Test erkannt werden.
Sensitivitätsanalyse	Untersuchung der Auswirkung von Modellannahmen auf den Entscheidungsausgang. Strukturelle Annahmen und numerische Parameter werden über einen gewissen Bereich variiert. Wichtige Ziele dabei sind die Prüfung der Stabilität der Entscheidung, die Identifizierung einflussreicher Parameter und die Ermittlung von Schwellenwerten.
Spezifität	Fähigkeit eines Tests, in einer Gruppe von Gesunden diese zutreffend als gesund zu erkennen. Definiert als der Anteil nicht-erkrankter Personen, die vom Test richtig als „negativ“ eingestuft werden.
Szenarioanalyse	Im Kontext dieses Berichts -Verwendung anderer „Screening Policies“, wie beispielsweise andere Altersgrenzen für das Screening.
Übergangswahrscheinlichkeit	Die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitintervall von einem bestimmten Gesundheitszustand in einen anderen bestimmten Gesundheitszustand zu wechseln (s. auch Markov-Modell).
Zervix (uteri)	(Gebärmutter-)Hals.
Zykluslänge	Länge der Zeitintervalle (Zyklen) eines Markov-Modells.
Zytologisches Screening	Mikroskopische Untersuchung von Zellen aus Abstrichen, Blut oder Gewebeproben (Biopsien) auf krankhafte Veränderungen zur Früherkennung von Krankheitsträgern. In Deutschland wird das Screening nach der Methode von Papanicolaou durchgeführt.

Anmerkung

Diese Dissertation ist Grundlage für einen noch nicht veröffentlichten vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Auftrag gegebenen Health Technology Assessment Berichts.

Teile dieser Dissertationschrift wurden bereits als Konferenzbeiträge an deutschen und internationalen Konferenzen in Form von Konferenz-Abstracts eingereicht und zum Teil veröffentlicht.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quelle verwendet habe. Die inhaltlich oder wörtlich übernommenen Literaturquellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Diese Dissertation wurde keiner anderen Universität als Dissertation vorgelegt. Es wurde zu keinem Zeitpunkt eine andere Dissertation an einer Universität beantragt, vorgelegt oder abgelehnt.

München, November 2009

Gaby Sroczynski