

Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland

Überarbeiteter Abschlussbericht

J. Horn^{1*#}, O. Damm^{2#}, M. Kretzschmar³, Y. Deléré⁴, O. Wichmann⁴, A.M. Kaufmann⁵, A. Krämer⁶,
W. Greiner², R. Mikolajczyk^{1*}

¹ Abteilung für Klinische Epidemiologie, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Bremen

² Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld, Bielefeld

³ Julius Centre for Health Sciences & Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht

⁴ Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut, Berlin

⁵ Klinik für Gynäkologie der Charité, Berlin

⁶ Bevölkerungsmedizin, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld, Bielefeld

Geteilte Erstautorenschaft, in zufälliger Reihenfolge

* Aktuelle Affiliation: Epidemiologische und Statistische Methoden, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Bremen, Bielefeld, Utrecht, Berlin 17.09.2012

Erklärung zu Interessenkonflikten:

Johannes Horn	Es besteht kein Interessenkonflikt.
Oliver Damm	Es besteht kein Interessenkonflikt.
Mirjam Kretzschmar	Mitwirkung an einem Projekt zur Modellierung von Hepatitis B für Sanofi Pasteur MSD (2005), Beratung bei einem HPV-Modellierungsprojekt für GlaxoSmithKline (2006 und 2007/2008).
Yvonne Deléré	Es besteht kein Interessenkonflikt.
Ole Wichmann	Es besteht kein Interessenkonflikt.
Andreas M. Kaufmann	Erhalt von Vortragshonoraren, Reisekostenunterstützung oder Beraterhonoraren von GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD und Gen-Probe.
Alexander Krämer	Mitwirkung an einem Projekt zur Modellierung von Hepatitis B für Sanofi Pasteur MSD (2005).
Wolfgang Greiner	Es besteht kein Interessenkonflikt.
Rafael Mikolajczyk	Mitwirkung an Studien zur Bestimmung der Inzidenz von Genitalwarzen und der Impfabdeckung mit der HPV-Impfung. Diese Studien erfolgten mit finanzieller Unterstützung durch Sanofi Pasteur MSD.

Dieser Bericht wurde im Auftrag des Robert Koch-Institutes verfasst. Im Rahmen des zu Grunde liegenden Projektes wurde eine Reihe anerkannter Experten konsultiert. Dem Expertenkreis gehörten Prof. Dr. Peter Hillemanns (Medizinische Hochschule Hannover), Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Universitätsklinikum Erlangen), Prof. Dr. Achim Schneider (Charité - Universitätsmedizin Berlin), PD. Dr. Christian Dannecker (Klinikum der Universität München), Prof. Dr. Karl Ulrich Petry (Klinikum der Stadt Wolfsburg), Prof. Dr. Christoph Ostgathe (Universitätsklinikum Erlangen), Dr. Ingke Hagemann (abts+partner, Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel), Dr. Nicola Breithaupt (DLMC GmbH, Sprockhövel) und Kerstin Ledendecker (Evangelisches Krankenhaus Bielefeld) an.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
1 Hintergrund	8
1.1 Humane Papillomviren (HPV) und das Zervixkarzinom	8
1.2 HPV-Impfstoffe	9
1.3 Bisherige mathematische Modelle zur HPV-Impfung	10
2 Forschungsfragen	16
3 Methoden	17
3.1 Modellstruktur und methodischer Rahmen	17
3.2 Modellparameter	20
3.2.1 Parameter zum Sexualverhalten	20
3.2.2 Natürlicher Krankheitsverlauf	22
3.2.3 Screening	28
3.2.4 Impfung	31
3.2.5 Kosten	33
3.2.6 Lebensqualität	38
3.2.7 Diskontierung	39
3.3 Modellkalibrierung und -validierung	39
3.3.1 Definition der zu variierenden Parameter	40
3.3.2 Auswahl der zu verwendenden Zielparameter für die Anpassung	41
3.3.3 Bestimmung der Güte der Modellanpassung	46
3.3.4 Wahl des Verfahrens zur Parametersuche	46
3.4 Modellanalysen	47
3.4.1 Basisfallanalyse	47
3.4.2 Sensitivitätsanalysen	47
4 Ergebnisse	50
4.1 Modellkalibrierung und -validierung	50
4.2 Epidemiologische Ergebnisse	55
4.2.1 Zukünftige Auswirkungen einer Fortführung des aktuellen Screeningprogramms	55
4.2.2 Auswirkungen einer kombinierten Impf- und Screeningstrategie	56
4.3 Gesundheitsökonomische Ergebnisse	58
4.3.1 Kosten	58

4.3.2	Kosteneffektivität	60
4.4	Sensitivitätsanalysen	61
4.4.1	Epidemiologische Auswirkungen.....	61
4.4.2	Gesundheitsökonomische Auswirkungen	67
5	Diskussion	77
5.1	Interpretation der Ergebnisse	77
5.2	Stärken und Limitationen	78
5.3	Vergleich mit bestehenden Modellen	83
6	Schlussfolgerungen.....	86
	Literatur	88
	Anhang	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: HPV-Impfstoffe	9
Tabelle 2: Vergleich verschiedener Nomenklaturen	12
Tabelle 3: Parameter zum Sexualverhalten und zur Übertragung von HPV	21
Tabelle 4: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten der präinvasiven Stadien.....	23
Tabelle 5: Epidemiologische Parameter zur Infektionsdauer, zur Inzidenz von Genitalwarzen und zur natürlichen Immunität nach einer HPV-Infektion	25
Tabelle 6: Übergangswahrscheinlichkeiten und weitere Parameter für CIS und die invasiven Krebsstadien	26
Tabelle 7: Altersspezifische jährliche Hysterektomieraten aufgrund anderer Ursache als einem Zervixkarzinom	27
Tabelle 8: Persistenz der HPV-Infektion nach erfolgter Behandlung	28
Tabelle 9: Parameter zum zytologischen Primärscreening	28
Tabelle 10: Bedingte Wahrscheinlichkeit eines bestimmten zytologischen Resultates bei gegebenem histologisch gesicherten Zustand	29
Tabelle 11: Parameter zum Vorgehen nach unklaren oder auffälligen Befunden.....	30
Tabelle 12: Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen seit 1991	31
Tabelle 13: Impfparameter.....	32
Tabelle 14: Klinische Experten.....	34
Tabelle 15: Direkte Kosten der Impfung	35
Tabelle 16: Direkte Kosten des Screenings und der Abklärung abnormaler zytologischer Befunde	35
Tabelle 17: Direkte Kosten der Behandlung und Nachsorge bei CIN	35
Tabelle 18: Direkte Kosten der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge beim Zervixkarzinom	35
Tabelle 19: Direkte Kosten der Behandlung bei Genitalwarzen	36
Tabelle 20: Indirekte Kosten.....	37
Tabelle 21: Lebensqualitätswerte	38
Tabelle 22: Kalibrierte Modellparameter	40
Tabelle 23: Multiplikatoren für die altersspezifische Anpassung	41
Tabelle 24: Studien zur HPV-Prävalenz	42
Tabelle 25: Zervixkarzinominzidenz und -mortalität in Deutschland.....	44
Tabelle 26: Verteilung der HPV-Typen in unterschiedlichen Zuständen	45
Tabelle 27: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen bezüglich der Impfparameter	48
Tabelle 28: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen bezüglich ökonomischer Parameter	49
Tabelle 29: Übersicht über die undiskontierten Kosten der Basisfallanalyse	59

Tabelle 30: Übersicht über die mit drei Prozent pro Jahr diskontierten Kosten der Basisfallanalyse ..	59
Tabelle 31: Gesundheitsökonomische Ergebnisse der Basisfallanalyse für die bivalente Impfung.....	60
Tabelle 32: Gesundheitsökonomische Ergebnisse der Basisfallanalyse für die tetravalente Impfung.	61
Tabelle 33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bezüglich der Impfparameter.....	73
Tabelle 34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bezüglich ökonomischer Parameter.....	74
Tabelle 35: Ergebnisse der multivariaten Sensitivitätsanalysen	75
Tabelle 36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der zusätzlichen Impfung von Jungen im Vergleich zur alleinigen Impfung von Mädchen.....	76
Tabelle 37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Veränderung der Screeningmodalitäten	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modellstruktur	18
Abbildung 2: Vergleich der Modellpopulation mit der deutschen Bevölkerung im Jahr 2010.....	20
Abbildung 3: Altersspezifische Multiplikatoren für verschiedene Modellparameter.....	41
Abbildung 4: Altersspezifische Prävalenz von CIN	43
Abbildung 5: Altersspezifische Inzidenz von CIS	43
Abbildung 6: Altersspezifische Zervixkarzinominzidenz.....	44
Abbildung 7: Altersspezifische Zervixkarzinommortalität.....	45
Abbildung 8: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der altersspezifischen HPV-Prävalenz.....	51
Abbildung 9: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der altersspezifischen CIS-Inzidenz.....	51
Abbildung 10: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der altersspezifischen CIN-Prävalenz.....	52
Abbildung 11: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich altersspezifischer Gebärmutterhalskrebsinzidenz und -mortalität	53
Abbildung 12: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der HPV-Typverteilung in unterschiedlichen Krankheitszuständen	54
Abbildung 13: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der FIGO-Stadienverteilung bei Krebsentdeckung	54
Abbildung 14: Auswirkungen einer alleinigen Fortführung des Screenings auf die Zervixkarzinom- und Todesfälle	55
Abbildung 15: Auswirkungen einer zusätzlichen Impfung auf die Zervixkarzinom- und Todesfälle im Vergleich zur alleinigen Fortführung des Screenings	57

Abbildung 16: Auswirkungen der tetravalenten Impfung auf die HPV 6/11-assozierten Genitalwarzenfälle im Zeitverlauf	57
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der undiskontierten Kosten des Szenarios ohne Impfung.....	58
Abbildung 18: Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des Impfalters	62
Abbildung 19: Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des Impfalters	62
Abbildung 20: Verhinderte Krebs- und Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des Impfalters	63
Abbildung 21: Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Durchimpfung	64
Abbildung 22: Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Durchimpfung	64
Abbildung 23: Verhinderte Krebs- und Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Impfquote	65
Abbildung 24: Verhinderte Krebs- und Todesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Schutzdauer	66
Abbildung 25: Verhinderte Krebs- und Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des impfstoffspezifischen Kreuzprotektionspotentials	67
Abbildung 26: Ergebnisse univariater Sensitivitätsanalysen für die bivalente Impfung aus GKV-Perspektive	68
Abbildung 27: Ergebnisse univariater Sensitivitätsanalysen für die tetravalente Impfung aus GKV-Perspektive	68
Abbildung 28: Durch die tetravalente Impfung gewonnene QALYs in Abhängigkeit der Diskontierungsrate	69
Abbildung 29: Kosteneffektivität kombinierter Impf- und Screeningstrategien (bivalente Impfung + Screening mit unterschiedlichem Screeningeintrittsalter und Screeningintervall im Vergleich zur derzeitigen Praxis) aus GKV-Perspektive.....	71
Abbildung 30: Kosteneffektivität kombinierter Impf- und Screeningstrategien (tetravalente Impfung + Screening mit unterschiedlichem Screeningeintrittsalter und Screeningintervall im Vergleich zur derzeitigen Praxis) aus GKV-Perspektive.....	71

1 Hintergrund

1.1 Humane Papillomviren (HPV) und das Zervixkarzinom

Gebärmutterhalskrebs stellt eine seltene Folgeerkrankung einer sehr häufigen sexuell übertragbaren Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) dar. Innerhalb von drei Jahren nach dem ersten Geschlechtsverkehr erfolgt bei fast jeder zweiten Frau bereits eine HPV-Infektion. Die Lebenszeitprävalenz für die HPV-Infektion liegt bei über 70%, d.h., dass im Laufe ihres Lebens mehr als zwei Drittel aller Frauen mindestens eine Infektion mit humanen Papillomviren durchleben. Von über 100 HPV-Typen sind ca. 40 Typen für Infektionen der Genitalschleimhaut verantwortlich. Diese lassen sich nach ihrem onkogenen Risikopotential als *High risk*- und *Low risk*-Typen klassifizieren (de Villiers et al. 2004; Munoz et al. 2003). Die meisten HPV-Infektionen verlaufen symptomlos und heilen innerhalb von ein bis zwei Jahren wieder aus. Eine persistierende Infektion mit Hochrisiko-Typen kann jedoch im Laufe von mehreren Jahren oder Jahrzehnten zur Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms führen, wobei der natürliche Krankheitsverlauf Schleimhautläsionen - Krebsvorstufen unterschiedlicher Schweregrade - umfasst. Zwischen diesen sogenannten CIN-Läsionen (*cervical intraepithelial neoplasia*) können sowohl Progressionen als auch spontane Regressionen stattfinden (Dunne & Markowitz 2006). Mindestens 60% aller Gebärmutterhalskrebsfälle lassen sich auf eine Infektion mit HPV 16 oder 18 zurückführen. Selbiges gilt für 40% der CIN 2-3-Läsionen (Castellsagué et al. 2006; Clifford et al. 2006; Smith et al. 2007; Sigurdsson et al. 2007). Für die verbleibenden Karzinome und deren Vorstufen sind weitere Hochrisikotypen (z.B. HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) verantwortlich. CIN 1- sowie CIN 2-Läsionen können sowohl von Niedrigrisiko- als auch von Hochrisiko-Typen ausgelöst werden. Die Verteilung der HPV-Typen in intraepithelialen Zervix-Läsionen unterscheidet sich von der Verteilung der Virustypen in invasiven Zervixkarzinomen. Offensichtlich verfügen die unterschiedlichen Virustypen über spezifische biologische Eigenschaften, die sich in einem unterschiedlichen onkogenen Potential ausdrücken (Clifford et al. 2005b; Smith et al. 2007). Humane Papillomviren sind darüber hinaus für eine Reihe weiterer benignen und malignen Neubildungen verantwortlich. Darunter fallen in erster Linie einige Läsionen und Karzinome der Vagina, Vulva, des Penis und des Analkanals sowie einige Krebserkrankungen des Kopf, Hals und Nackenbereiches (Gillison et al. 2008; Grulich et al. 2010). Zu den häufigsten gutartigen HPV-assoziierten Erkrankungen gehören Genitalwarzen, die in 90% aller Fälle auf Infektionen mit den Virustypen 6 und 11 zurückzuführen sind (Dunne & Markowitz 2006). Eine sehr seltene Folge von Infektionen mit Niedrigrisikotypen stellt die Rezidivierende Respiratorische Papillomatose dar. Hierbei handelt es sich um eine teilweise lebensbedrohliche benigne Neubildung der oberen Atemwege, die vor allem im Kindesalter auftritt (Lacey et al. 2006).

Neben den individuellen Folgen der Erkrankung für die Betroffenen bringen HPV-bedingte Krankheiten aber auch eine hohe epidemiologische Krankheitslast und eine enorme ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem mit sich. Abgesehen von den Kosten für Diagnostik und Therapie der HPV-assoziierten Krankheitsbilder schlagen vor allem die Maßnahmen der Sekundärprävention (Screening auf dysplastische Veränderungen der Gebärmutterhalsschleimhaut) mit hohen Kosten zu Buche. Dieses in den 1970er Jahren eingeführte Screeningprogramm konnte jedoch zu einer erheblichen Reduktion der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität beitragen (Schneider et al. 2007d).

1.2 HPV-Impfstoffe

Neben der sekundärpräventiven Krankheitsfrüherkennung mittels zytologischer Abstrichuntersuchung steht mit der prophylaktischen HPV-Impfung seit 2006/2007 erstmals eine primärpräventive Maßnahme zur Vorbeugung von HPV-Infektionen und deren möglichen Folgen zur Verfügung. Gegenwärtig sind zwei prophylaktische Impfstoffe erhältlich, durch die eine Infektion mit bis zu vier verschiedenen HPV-Typen mit hoher Effektivität verhindert werden kann. Während der bivalente Impfstoff Cervarix® Antigene der kanzerogenen Virustypen 16 und 18 enthält, sind im tetravalenten Impfstoff Gardasil® darüber hinaus auch Antigene gegen die Genitalwarzen verursachenden Virustypen 6 und 11 enthalten (Schwarz 2007). Gardasil® wurde für den europäischen Markt im September 2006 zugelassen; eine entsprechende Zulassung für Cervarix® folgte im September 2007.

Die HPV-Impfung hat keine therapeutische Wirkung und zielt daher in erster Linie auf nicht infizierte Frauen ab. An therapeutischen HPV-Impfungen wird derzeit jedoch geforscht (Brinkman et al. 2005; Frazer 2006).

Beide prophylaktischen Impfstoffe bestehen aus gentechnisch produzierten nicht-infektiösen Virus-hüllpartikeln, sogenannten *virus-like particles* (VLPs), deren Herstellung für den tetravalenten Impfstoff in Hefe und für den bivalenten Impfstoff in Insektenzellen erfolgt. Die Impfstoffe differieren außerdem bezüglich des zur Verstärkung der Immunantwort eingesetzten Adjuvans. Die Injektions-suspension des tetravalenten Impfstoffes enthält eine konventionelle Aluminiumsalzformulierung (Aluminiumhydroxyphosphatsulfat), wohingegen der bivalente Impfstoff mit dem Adjuvans AS04 neben einer Aluminiumsalzverbindung zusätzlich Monophosphoryl-Lipid A enthält, das aus Zellwänden des Bakteriums *Salmonella minnesota* gewonnen wird und einen höheren und länger anhaltenden Antikörper-Titer induzieren soll. Für eine vollständige Immunisierung sind sowohl bei dem Vier-fachimpfstoff als auch bei dem Zweifachimpfstoff jeweils drei Impfstoff-Dosen empfohlen, die über einen Zeitraum von ca. einem halben Jahr intramuskulär verabreicht werden (Löning et al. 2007; Garland & Smith 2010). Table 1 fasst die wichtigsten Merkmale der Impfstoffe und deren Zulassung zusammen und stellt die beiden Impfstoffe einander gegenüber. Angaben zu den zugrunde liegenden immunologischen Schutzmechanismen der HPV-Impfung finden sich bei Stanley et al. (2006). Weitere Informationen zu dem neuen Adjuvans AS04 sind Giannini et al. (2006) zu entnehmen. Eine Einführung in die VLP-Technik geben Bachmann und Jennings (2004).

Table 1: HPV-Impfstoffe

	Gardasil®	Cervarix®
Hersteller	Merck & Co. Inc. / Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline
Enthaltene VLP-Typen	6, 11, 16, 18	16, 18
Adjuvans	Aluminiumhydroxyphosphatsulfat	AS04
Impfschema	Monate 0, 2, 6	Monate 0, 1, 6
Zulassung für den europäischen Markt	Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren / Jungen zwischen 9 und 15 Jahren	Mädchen und Frauen zwischen 10 und 25 Jahren

Unter der Voraussetzung einer HPV-spezifischen Naivität der Probandinnen, konnten beide prophylaktischen Impfstoffe in einer Reihe klinischer Studien eine starke Immunogenität sowie eine hohe Wirksamkeit gegen inzidente und anhaltende Infektionen mit den jeweiligen HPV-Typen der Impfstoffe demonstrieren. Beide Impfstoffe zeigten auch eine vergleichbare, nahezu 100-prozentige

Wirksamkeit gegenüber HPV 16/18-induzierten CIN- Läsionen zweiten und dritten Grades in Populationen von Frauen, die zuvor keine entsprechende HPV-Infektion aufwiesen (Garland & Smith 2010; Harper 2009; The FUTURE II Study Group 2007; Paavonen et al. 2009). Sowohl von der WHO (World Health Organization) als auch von der FDA (American Food and Drug Administration) wurden Zellveränderungen des Types CIN 2/3 als valide Surrogatmarker anerkannt, um die Wirksamkeit der HPV-Impfung zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs belegen zu können (Pagliusi & Aguado 2004). Für beide Impfstoffe wurde zudem ein Kreuzprotektionspotential gegenüber persistierenden Infektionen und CIN 2/3, die mit phylogenetisch verwandten onkogenen HPV-Typen assoziiert waren, nachgewiesen (Brown et al. 2009; Paavonen et al. 2009; Szarewski 2010). Der Vierfach-Impfstoff konnte des Weiteren auch einen 100-prozentigen Schutz vor HPV-spezifischen Genitalwarzen und intraepithelialen Neoplasien an Vulva und Vagina bieten (McCormack & Joura 2010; Joura et al. 2007; Garland et al. 2007). Der Schutz der tetravalenten Impfung vor Genitalwarzen wurde mittlerweile auch für Jungen und Männern belegt (Giuliano et al. 2011).

Unbekannt ist derzeit die Dauer der Schutzwirkung nach der initialen Impfserie. Bisherige klinische Studien weisen einen Beobachtungszeitraum von bis zu 8,5 Jahren auf, in dem bisher kein Nachlassen des Impfschutzes beobachtet werden konnte. Trotz der bisherigen Beobachtungen werden unter Umständen Auffrischimpfungen nötig sein, um eine lang anhaltende Immunisierung gewährleisten zu können. Bislang konnte zudem kein Korrelat der Schutzwirkung in Bezug auf die Höhe des Antikörpertiters bestimmt werden (Garland & Smith 2010), was die Messung der Effektivität der Schutzwirkung nur anhand klinischer Outcomes erlaubt. Welchen Vorteil das in dem bivalenten Impfstoff enthaltene Adjuvans AS04 in diesem Zusammenhang haben könnte, kann auf Basis der derzeitigen Evidenz nicht sicher eingeschätzt werden. Wie die Ergebnisse einer Head-to-Head-Studie zur Immunogenität beider Impfstoffe, in der die bivalente Vakzine höhere Antikörpertiter induzierte, in Bezug auf die langfristige Schutzwirkung im Sinne der Schutzdauer zu bewerten sind, bleibt daher auch unklar (Einstein et al. 2009; Romanowski 2011).

Die ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut in Berlin empfiehlt nach Abstimmung mit den Bundesländern eine generelle HPV-Impfung (gegen die HPV-Typen 16 und 18) für alle Mädchen im Alter von 12-17 Jahren mit dem Ziel, die zervixkarzinom-attributable Krankheitslast zu reduzieren (STIKO 2007). Im Rahmen der STIKO-Empfehlung ist die HPV-Impfung eine allgemeine Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherung; einige Krankenkassen bieten darüber hinaus eine Kostenübernahme auch nach dem vollendeten 18. Lebensjahr an. Die Grundimmunisierung (drei Dosen) kostet in Deutschland aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenkasse (GKV) bei Verwendung der zum 01.07.2010 gültigen Preise für einzelne Fertigspritzen und bei Berücksichtigung von Pflichtrabatten der Apotheken sowie der pharmazeutischen Hersteller 451,23 Euro. Bei einer jährlichen Durchimpfung aller 12-jährigen Mädchen (ca. 400.000) würden demnach pro Jahr in Deutschland Kosten von ca. 180 Millionen Euro entstehen (ohne Kosten für die Administration der Impfung).

1.3 Bisherige mathematische Modelle zur HPV-Impfung

Aufgrund der begrenzten Follow-up-Zeiträume klinischer Studien und dem daraus resultierenden Defizit an Daten hinsichtlich der langfristigen Effekte der HPV-Impfung, basieren bisherige gesundheitsökonomische Evaluationen der HPV-Impfung ausschließlich auf entscheidungsanalytischen Modellen. Derartige Modellierungen stützen sich im Allgemeinen auf mathematische Algorithmen und erlauben es, Daten aus unterschiedlichen Quellen miteinander zu verknüpfen. Der natürliche Krank-

heitsverlauf der jeweiligen Zielerkrankung wird dabei in der Regel in Form einer Sequenz von Übergängen zwischen verschiedenen Gesundheitszuständen simuliert. Mit Hilfe solcher mathematischen Modelle lassen sich auf diese Weise die langfristigen Gesundheitseffekte und Kosten medizinischer Maßnahmen prognostizieren. Auf Basis modellierter Langzeitdaten wird im Rahmen einer vergleichenden Evaluation alternativer Handlungsstrategien schließlich eine Beurteilung der Kosteneffektivität verschiedener Interventionen ermöglicht. Mathematische Modellierungen stellen daher eine essentielle Methode zur Bewertung der langfristigen Kosten-Nutzen-Konsequenzen einer Gesundheitstechnologie dar, können einen wesentlichen Beitrag zur effizienten Ressourcenallokation leisten und gelten als ein wichtiges entscheidungsunterstützendes Verfahren im Kontext der gesundheitspolitischen Entscheidungsfindung.

Zur Abschätzung der langfristigen Kosteneffektivität der HPV-Impfung eignen sich in erster Linie Modelltypen, die in der Lage sind, wiederkehrende Gesundheitszustände über einen langen Zeithorizont zu modellieren und damit den Anforderungen des komplexen Krankheitsverlaufes HPV-bedingter Krankheitsbilder gerecht werden. Markov-Modelle erfüllen diese grundlegenden Voraussetzungen und stellen demzufolge potentielle Instrumente zur Evaluation der HPV-Impfung dar. Transmissionsmodelle ermöglichen darüber hinaus die Modellierung der Ausbreitungsdynamik von Infektionskrankheiten und bieten bei der Evaluation von Impfungen den Vorteil, Herdenimmunitätseffekte berücksichtigen zu können. Die adäquate Abbildung der HPV-Infektionsdynamik bedarf jedoch detaillierter Daten zu den sexuellen Kontaktmustern der Zielpopulation und zur Übertragungswahrscheinlichkeit der humanen Papillomviren.

Basierend auf Ergebnissen klinischer Studien sowie Erkenntnissen über den natürlichen Krankheitsverlauf von HPV-Infektionen und Gebärmutterhalskrebs wurde eine Reihe von epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Modellen zur Abschätzung von Langzeiteffekten der HPV-Impfung entwickelt (beispielsweise Goldie et al. 2003; Elbasha et al. 2007; Brisson et al. 2007b; Bergeron et al. 2008). Teilweise greifen die oben genannten Impfmodelle auf zuvor publizierte Modelle zurück, die zur Evaluation der langfristigen Effektivität und Kosteneffektivität von Screeningprogrammen erstellt wurden, und ergänzen diese um impfrelevante Parameter (Maxwell et al. 2000; Myers et al. 2000; Mittendorf et al. 2003; Goldie et al. 2001; Mandelblatt et al. 2002; Sherlaw-Johnson & Jenkins 1999; Siebert et al. 2006).

Ähnlich den Screening-Modellen handelt es sich bei einem Großteil der Modelle, die zur Evaluation der HPV-Impfung eingesetzt werden, um Markov-Modelle, die den natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion und möglicher HPV-assoziiierter Folgeerkrankungen abbilden. Der Krankheitsverlauf wird dabei mit einer bestimmten Anzahl disjunkter Zustände beschrieben. Ausgangspunkt ist in jedem Fall ein infektions- und läsionsfreier Zustand. Im weiteren Verlauf ist eine Infektion mit HPV möglich, die wiederum zu zervikalen Dysplasien unterschiedlicher Schweregrade (CIN 1, 2, 3 / LSIL, HSIL) führen kann (siehe Tabelle 2). Zwischen diesen Zuständen kann es sowohl zu einer Progression als auch zu einer Regression kommen. Ein Verbleiben in diversen Zuständen über mehrere Zeitzyklen hinweg ist ebenso möglich. Nach einmal erfolgter Progredienz zu einem invasiven Zervixkarzinom ist eine Rückbildung zu präkanzerösen Läsionen jedoch ausgeschlossen. Neben dem Risiko der zervixkarzinombedingten Mortalität im Zustand des Gebärmutterhalskrebses besteht in jedem Zustand die Möglichkeit, an einer anderen Ursache zu versterben.

Tabelle 2: Vergleich verschiedener Nomenklaturen

Art der Dysplasie	WHO-Nomenklatur (histologisch)	Bethesda-System (zytologisch)	Münchener Nomenklatur (zytologisch)
Leichte Dysplasie	CIN 1	LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)	Pap IIID
Mäßige Dysplasie	CIN 2	HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)	
Schwere Dysplasie / Carcinoma in situ	CIN 3		Pap IVa

Diesem Schema folgt unter anderem auch eine Modellierung von Schneider et al. (2007a), die sich mit den langfristigen Public Health-Effekten der HPV-Impfung in Deutschland befasst und in einer Kohorte von 399.440 10-jährigen Mädchen die einfache Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis mit aktueller Teilnehmerquote mit einer ergänzenden Impfung vergleicht. In dieser Studie wird eine Effektivität der Impfung von 95% gegen HPV 16 und 18 angenommen. Darüber hinaus wird eine Kreuzprotektion gegen HPV 45 von 90% und gegen HPV 31 von 50 % unterstellt. Die Teilnehmerrate der Impfung wird mit 100% angegeben. Das Modell berücksichtigt alters- und HPV-Typ-spezifische Übergangswahrscheinlichkeiten für Zeitzyklen von jeweils 6 Monaten. Die Modellierung kommt zu dem Ergebnis, dass die Impfung die Zahl der auffälligen zytologischen Befunde (PAP-Abstriche) um 15,3%, die behandelten CIN-Läsionen um 41,6%, die invasiven Zervixkarzinome um 78,2% und die Todesfälle aufgrund von Gebärmutterhalskrebs um 77,7% reduziert. Auf die Kreuzprotektion gegen phylogenetisch verwandte HPV-Typen wird ein Anteil von ca. 5% der Effektivität gegen Gebärmutterhalskrebs zurückgeführt. In Sensitivitätsanalysen konnten sowohl das Impfalter als auch die Impfquote als besonders einflussreiche Faktoren identifiziert werden.

Die zuvor beschriebene Modellstruktur findet sich in ähnlicher Form auch in weiteren epidemiologischen Modellanalysen wieder, wobei die Anzahl der entsprechenden Gesundheitszustände teilweise variiert. Auch das HPV-Modell von Goldie et al. (2003), das für eine Population in Costa Rica kalibriert wurde, orientiert sich an dem natürlichen Krankheitsverlauf einer HPV-Infektion und entsprechender zervikaler Folgeerkrankungen. Ziel der Modellierungsstudie war die Projektion des Einflusses einer bivalenten prophylaktischen Impfung auf die altersspezifische Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs. Das entsprechende Markov-Modell mit halbjährigen Zeitzyklen wird von einer Kohorte von 100.000 13-jährigen Mädchen durchlaufen, die dem altersspezifischen Risiko einer HPV-Infektion unterliegen. Für den Zeithorizont der Analyse wurde die Lebenszeit der Kohortenmitglieder festgelegt. Bei einer angenommenen Impfeffektivität von 98% gegenüber persistierenden HPV 16/18-Infektionen konnte im Modell eine äquivalente Reduktion von HPV 16/18-bedingtem Gebärmutterhalskrebs festgestellt werden. Bezüglich der Inzidenz von Zervixkarzinomen, die auf jegliche Hochrisiko-Typen zurückzuführen waren, ergab sich eine Reduktion von 51%.

Kohli et al. (2007) begleiten in ihrem Markov-Modell eine Geburtskohorte 12-jähriger Mädchen aus Großbritannien über deren Lebenszeit. Dabei wird eine Impfquote von 100%, ein lebenslanger Impfschutz, eine Wirksamkeit gegenüber HPV 16/18-Infektionen von 95% und eine Kreuzprotektion gegenüber HPV 31 und HPV 45 von 50% bzw. 90% angenommen. Bei gleichbleibender Screeningpraxis reduziert sich sowohl die Anzahl an Gebärmutterhalskrebsfällen als auch die Anzahl der zervixkarzinominduzierten Todesfälle aufgrund der Impfung um 76%. In Sensitivitätsanalysen stellten sich das Impfalter und die Impfquote als besonders kritische Einflussfaktoren heraus.

Das Kohortenmodell von Van de Velde et al. (2007) befasst sich neben der Abschätzung der Langzeiteffektivität einer tetravalenten Impfung auch mit der Bewertung der Unsicherheit verschiedener Inputparameter, wobei sowohl verschiedene HPV-Koinfektionen als auch die Möglichkeit einer typspezifischen natürlichen Immunität nach vorausgegangener HPV-Infektion berücksichtigt werden. Unter der Annahme einer Wirksamkeit von 95% beträgt die Reduktion des Lebenszeitriskos einer HPV-Infektion 21%, von CIN 1- und CIN 2/3-Läsionen 24% bzw. 49% und von Plattenepithelkarzinomen der Zervix 61% in der Basisfallanalyse. Während die Prävention von HPV 16 erwartungsgemäß den größten Effekt auf die HPV-bedingte Krankheitslast hat, können durch die HPV 6/11-Komponenten der Impfung nicht nur Genitalwarzen sondern auch ein erheblicher Teil der CIN 1-Läsionen verhindert werden. Unter den untersuchten Parametern beeinflusst eine mögliche Abnahme des Impfschutzes (*waning immunity*) die Effektivität und die Unsicherheit der Modellvorhersagen am meisten. Eine weitere Modellierung (Brisson et al. 2007a), die auf derselben Modellstruktur basiert, schätzt die Anzahl der jungen Frauen ab, die geimpft werden müssen, um ein HPV-bedingtes Krankheitsereignis zu verhindern (*number needed to vaccinate*). Die Anzahl von 12-jährigen Mädchen, die geimpft werden müssen, um eine Episode von Genitalwarzen zu verhindern, liegt bei acht. Für einen Fall von Gebärmutterhalskrebs liegt diese Zahl bei 324. Diese Schätzungen basieren auf den Annahmen, dass die Wirksamkeit der Impfung 95% beträgt und die Immunisierung lebenslang anhält. Bei einer Verminderung der Wirksamkeit um 3% pro Jahr beträgt die Zahl der Mädchen, die geimpft werden müssen 14 bzw. 9.080, um einen Fall von Genitalwarzen bzw. von Gebärmutterhalskrebs zu verhindern. Eine Auffrischimpfung würde die zuletzt genannte Zahl auf 480 reduzieren.

Neben den vorgestellten Markov-Modellen finden sich in der Literatur jedoch auch epidemiologische Modellierungen, die auf andere Modelltypen zurückgreifen. Bei Schneider et al. (2007b) findet z.B. eine auf Daten des deutschen Gesundheitssystems basierende diskrete Ereignissimulation (*discrete-event simulation*) Anwendung, in der 399.400 10-jährige Mädchen über einen lebenslangen Zeithorizont durch das Modell geführt werden. Die drei relevanten Ereignisse sind dabei das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs, Tod durch Krebs und eine entsprechende HPV-Infektion. Daraus lassen sich die benötigten Zielgrößen (die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität, die Restlebenserwartung sowie der Anteil der durch die Impfung verhinderbaren Fälle) ableiten. In der Basisfallanalyse werden eine Impfquote von 100%, eine Impfstoffeffektivität von 95,1% und ein lebenslanger Impfschutz angenommen. Dabei kommt es in der nicht geimpften Kohorte zu 4.563 Fällen eines invasiven Zervixkarzinoms. Das entsprechende kumulative Lebenszeitrisiko liegt bei 1,14 %. Des Weiteren sind 1.376 Todesfälle auf das invasive Zervixkarzinom zurückzuführen, was einer krankheitsspezifischen Sterblichkeit von 30,2 % entspricht. Eine Impfung von Mädchen im Alter von 10 Jahren lässt eine Verhinderung von 3.186 Gebärmutterhalskrebsfällen und einen Rückgang der Todesfälle um 961 erwarten. Beides kommt damit in etwa einer Reduktion von 70% gleich. Durch die Impfung heutiger 10-jähriger Mädchen lassen sich insgesamt 17.819 Lebensjahre gewinnen. Zum Gewinn eines Lebensjahres ist die Impfung von 22 Mädchen im Alter von 10 Jahren erforderlich; für die Verhinderung eines Todesfalles bedarf es der Impfung von 416 Mädchen. Analysen mit Variationen des Impfalters (15, 20 und 25 Jahre) zeigten auch einen Effekt auf Inzidenz und Mortalität, wenn die Impfung in einem späteren Alter erfolgt. Die zu erwartende Reduktion fällt bei der Verschiebung der Impfung in höhere Altersgruppen jedoch geringer aus. Bei der Impfung von jugendlichen Mädchen werden die ersten Krebsfälle nach ca. 15 Jahren verhindert; ein deutlicher Rückgang wird jedoch erst nach ca. 25 Jahren zu erwarten sein. Der volle Effekt der Impfung wird schließlich nach über 50 Jahren eintreten. Ein Absinken der Krebsvorstufen wird allerdings vorher spürbar werden. Univariate Sensitivitätsanalysen finden sich u. a. für die altersspezifische Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms, die Wirksamkeit

des Impfstoffes, die Impfquote und Dauer der Protektion. Hier konnten sowohl die Impfquote, die Dauer des Impfschutzes als auch die Impfstoffeffektivität als bedeutendste Einflussparameter der Zielgrößen identifiziert werden.

Unter den internationalen Veröffentlichungen von epidemiologischen Modellierungsstudien finden sich auch komplexe transmissionsdynamische Populationsmodelle, die die sexuelle Übertragung von HPV simulieren und dadurch den Effekt der Herdenimmunität berücksichtigen. Ein Modell aus Finnland (Barnabas et al. 2006), das sich auf die Evaluation der Auswirkungen einer HPV 16-Impfung beschränkt, schätzt das Reduktionspotential der HPV 16-spezifischen Zervixkarzinominzidenz bei einer angenommenen Impfquote von 90% und bei Impfung von jungen Frauen vor Aufnahme ihrer sexuellen Aktivität auf 91%. Sowohl bei niedriger Impfbeteiligung (10% im Rahmen einer opportunistischen Immunisierung) als auch bei einer hohen Durchimpfung der adoleszenten Population (90% im Rahmen eines nationalen Impfprogramms) kann die Impfung von Frauen und Männern gegenüber einer alleinigen Impfung von Frauen nur geringe inkrementelle Vorteile verzeichnen. Ein ähnliches mathematisches Modell, das sich an der Transmissionsdynamik orientiert und ebenso nur HPV 16 fokussiert, wurde für Australien entwickelt (Regan et al. 2007). Das Modell sagt voraus, dass eine Impfung von 80% der 12-jährigen Mädchen die HPV 16-Prävalenz unter selbigen um 60 bis 100% und unter nicht geimpften Frauen um 7% bis 31% reduzieren kann. Bei zusätzlicher Impfung von 80% der Jungen liegen die entsprechenden Werte für geimpfte Frauen zwischen 74 und 100% und die für nicht-geimpfte Frauen zwischen 86% und 96%. Ein transmissionsdynamisches Modell für die USA (Hughes et al. 2002) kommt mit den Annahmen einer 90-prozentigen Durchimpfung, einer Impfstoffwirksamkeit von 75% und einer zehn Jahre andauernden Immunität zu dem Ergebnis, dass eine Vakzinierung von Jungen und Mädchen bei Frauen zu einer Reduktion der typspezifischen HPV-Prävalenz von 44% führt. Der entsprechende Rückgang bei alleiniger Impfung von Mädchen liegt bei 30%. Die typspezifische HPV-Prävalenz bezieht sich dabei auf die HPV-Typen, gegen die eine Immunisierung erfolgt.

Die bisher vorgestellten epidemiologischen Modelle weisen bezüglich ihrer Ergebnisse teilweise erhebliche Variationen auf. Modellierungen mit konservativen Annahmen schätzen die Auswirkungen der Einführung einer HPV-Impfung auf die unterschiedlichen Zielgrößen in der Regel geringer ein; insbesondere, da einige dieser Modellierungen vor Veröffentlichung der klinischen Phase II- bzw. Phase III-Studien publiziert wurden und infolgedessen auch konservativere Annahmen zur Impfwirksamkeit treffen. Modellierungsstudien, die sich auf die Resultate der aktuellsten klinischen Studien beziehen, kommen hingegen zu vorteilhafteren Ergebnissen.

Eine direkte Vergleichbarkeit der Resultate aus verschiedenen Modellen wird durch die Heterogenität der Modelle und deren Annahmen erheblich eingeschränkt. Zu konsistenten Ergebnissen kommen die Studien allerdings bezüglich der Resultate einiger Sensitivitätsanalysen. So stellten sich die Impfquote sowie die angenommene Impfstoffwirksamkeit und Schutzdauer in Sensitivitätsanalysen als besonders einflussreiche Parameter heraus.

Neben den hier erläuterten epidemiologischen Modellierungen setzen sich eine Reihe weiterer Publikationen mit den gesundheitsökonomischen Langzeiteffekten der Impfung auseinander (z.B. Goldie et al. 2004; Elbasha et al. 2007; Brisson et al. 2007b; Bergeron et al. 2008; Zechmeister et al. 2009). Dabei kommt eine Vielfalt an methodischen Ansätzen zum Einsatz. Während die meisten Studien auf (statischen) Markov- bzw. Kohortenmodellen basieren, ohne die Übertragung von HPV zu modellieren, wählen einige Modellierungen auch ein Transmissionsmodell als Grundlage ihrer Berechnungen. Mit dem Modelltyp variieren in der Regel auch die Modellstruktur und -population. Weitere den Eva-

luationsrahmen betreffende Kriterien ergeben ebenfalls ein uneinheitliches Bild. Sowohl die epidemiologischen als auch die ökonomischen Parameter unterscheiden sich deutlich im studienübergreifenden Vergleich. Entsprechende Differenzen finden sich außerdem in Bezug auf die Annahmen zur Impfung und zum Screening. Ungeachtet der unzähligen Variationen hinsichtlich des Studiendesigns und der Eingangsdaten, widmen sich jedoch fast alle Studien einer identischen Fragestellung und evaluieren die Kosteneffektivität der Impfung HPV-naiver (prä-)adoleszenter Mädchen bei Fortführung der jeweils aktuellen Screeningpraxis. Einige Studien analysieren zudem die Kosteneffektivität diverser Catch-Up-Strategien sowie die Kosteneffektivität der zusätzlichen Impfung von Jungen. Analog zu den methodischen Differenzen und den voneinander abweichenden Eingangsdaten kommen die bisherigen Modellierungen zu sehr unterschiedlichen Resultaten. Die Ergebnisse der Basisfallanalysen (Impfung von Mädchen + Screening vs. alleiniges Screening) reichen bei ausschließlicher Berücksichtigung direkter Kostenkomponenten von ca. 3.000 Euro bis ca. 54.000 Euro pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY), bzw. von ca. 9.000 Euro bis ca. 65.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr (LYG). Da Transmissionsmodelle die potentiellen Effekte der Herdenimmunität einkalkulieren, ermitteln sie im Vergleich zu Markov-Modellen eher vorteilhaftere Ergebnisse. Eine Gegenüberstellung der beiden Impfstoffe ergab, dass die Modellierung der tetravalenten Impfung bei der Berücksichtigung von QALYs als Ergebnisparameter in der Regel mit einem niedrigeren (besseren) Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) einhergeht als die Modellierung der bivalenten Impfung (z.B. Brisson et al. 2007b).

Bisher wurde lediglich eine gesundheitsökonomische Studie zur HPV-Impfung veröffentlicht, die sich auf den deutschen Versorgungskontext bezieht (Hillemanns et al. 2008). Dabei handelt es sich um eine vom Hersteller der tetravalenten Impfung finanzierte Modellierungsstudie, die auf einem Markov-Modell basiert, das bereits für unterschiedliche europäische Länder adaptiert wurde (z.B. Bergeron et al. 2008). Das ICER der Basisfallanalyse der deutschen Adaption liegt bei Annahme einer lebenslangen Schutzdauer bei 10.530 Euro pro QALY. Laut dieser Analyse bedarf es der Impfung von 120 Mädchen, um einen Fall von Gebärmutterhalskrebs zu verhindern.

Eine auf einem Transmissionsmodell basierende Modellierung, die sich mit den langfristigen epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen beider HPV-Impfstoffe auseinandersetzt, wurde bislang nicht publiziert. Diese Evidenzlücke soll mit der vorliegenden Studie geschlossen werden.

2 **Forschungsfragen**

Hauptziel der vorliegenden Modellanalyse ist die Evaluation der HPV-Impfung im Hinblick auf die zu erwartenden langfristigen epidemiologischen und ökonomischen Konsequenzen in Deutschland. Im Zentrum der Studie steht dabei die Betrachtung der Auswirkungen der HPV-Impfung bei gleichzeitiger Fortführung des derzeit im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung eingesetzten zytologischen Screeningverfahrens im Vergleich zum alleinigen Screening.

Folgende konkrete Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Welche epidemiologischen Langzeiteffekte sind aufgrund der Einführung der HPV-Impfung in Bezug auf die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität zu erwarten?
- Welche Veränderungen können im Hinblick auf das Auftreten von Krebsvorstufen und Genitalwarzen erwartet werden?
- Wie ist die Kosteneffektivität der HPV-Impfung aus der Sichtweise der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der gesellschaftlichen Perspektive zu bewerten?
- Welche Unterschiede gibt es zwischen den beiden verfügbaren Impfstoffen hinsichtlich der langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen?
- Wie kann das bestehende zytologische Screeningprogramm bei implementierter HPV-Impfung bezüglich Eintrittsalter und Screeningintervallen optimiert werden?

3 Methoden

Auf Basis eines internen Reviews in internationalen Fachzeitschriften veröffentlichter epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Modelle, die Ihren Einsatz in der Evaluation der HPV-Impfung fanden, wurde ein mathematisches Modell entwickelt, das sowohl die Transmissionsdynamik von HPV-Infektionen als auch den natürlichen Krankheitsverlauf einschließlich der zervikalen Karzinogenese abbildet. Durch die Berücksichtigung der Transmissionsdynamik werden bei der Evaluation der HPV-Impfung auch indirekte Impfeffekte in Form der Herdenimmunität einbezogen. Darüber hinaus ermöglicht das Modell eine Erfassung des mit der Prävention und Behandlung HPV-assoziiierter Erkrankungen einhergehenden Ressourcenverzehr im deutschen Versorgungssetting. In den folgenden Abschnitten wird das Modell detailliert beschrieben.

3.1 Modellstruktur und methodischer Rahmen

Die verwendete Modellstruktur lehnt sich an bereits bestehende Modelle aus diesem Themenfeld an. Als wichtige Grundlagen zur Modellierung des natürlichen Krankheitsverlaufs dienen unter anderem die bereits in den vorausgegangenen Abschnitten erwähnten Publikationen.

Die Berücksichtigung der Transmissionsdynamik basiert auf einem deterministischen SIRS-Ansatz, mit dessen Hilfe sich die Übergänge zwischen infektionsrelevanten Zuständen modellieren lassen. Die Buchstaben stehen für drei sich gegenseitig ausschließende Kompartimente, die eine Population in suszeptible (S), infizierte (I) und resistente (R) Anteile aufteilen. Die suszeptible Gruppe ist nicht infiziert, jedoch empfänglich für eine potentielle Infektion. Die infizierte Gruppe weist eine bestehende Infektion auf und ist auch infektiös. Die resistente Gruppe hat bereits eine Infektion durchlebt und eine daraus resultierende Immunität entwickelt. Falls diese natürliche Immunität keiner dauerhaften Resistenz entspricht, gelangen die entsprechenden Populationsanteile letztlich wieder zurück in den suszeptiblen Zustand. Die Effekte einer Impfung werden in einem SIRS-Modell dadurch simuliert, dass die geimpften Populationsanteile der resistenten Gruppe zugeführt werden, wobei zwischen natürlicher Immunität und impfinduzierter Immunität unterschieden wird.

In dem vorliegenden Modell werden verschiedene HPV-Typen berücksichtigt und in insgesamt sechs Gruppen zusammengefasst: HPV 16, HPV 18, andere Hochrisikotypen mit nachgewiesenem Kreuzprotektionspotential (HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59), andere Hochrisikotypen ohne Kreuzprotektionspotential, Niedrigrisikotypen mit potentiell Impfschutz (HPV 6/11), weitere Niedrigrisikotypen. Alle sechs Virustypen bzw. Virustypgruppen werden separat modelliert, so dass Interaktionen zwischen unterschiedlichen Virustypen keine Berücksichtigung finden. Während für die HPV-Typen 16 und 18 jedoch jeweils typspezifische Übertragungs-, Progressions- und Regressionsparameter verwendet werden, erfolgt die Modellierung sämtlicher anderer Hochrisikotypen mit identischen Übergangswahrscheinlichkeiten. Auch für die Gruppe der Niedrigrisikotypen (inklusive HPV 6/11) finden identische Übergangswahrscheinlichkeiten Anwendung.

Um die langfristigen Folgen einer HPV-Infektion abschätzen zu können, wurde das SIRS-Modell um einen zusätzlichen Modellteil ergänzt, der die zervikale Karzinogenese beschreibt. [Abbildung 1](#) gibt einen vereinfachten Überblick über die Modellstruktur zum natürlichen Krankheitsverlauf der HPV-Infektion.

Die Entwicklung eines Zervixkarzinoms wird als Abfolge von Übergängen zwischen unterschiedlichen präinvasiven Zuständen modelliert. Die verwendete Zykluslänge beträgt bei Infektionen und den CIN-Stadien sechs Monate, bei CIS, den invasiven Karzinomen sowie der Mortalität und den benignen Hysterektomien ein Jahr. Nach Ablauf eines jeden Zeitzyklus können die Frauen in dem aktuellen Zustand verweilen oder in einen anderen Zustand übergehen. Je nach Ausgangszustand sind dabei Progressionen, Regressionen oder beide Möglichkeiten gestattet, wobei in jedem Zeitschritt nur ein Übergang zugelassen wird. Lediglich der Tod stellt einen absorbierenden Zustand dar.

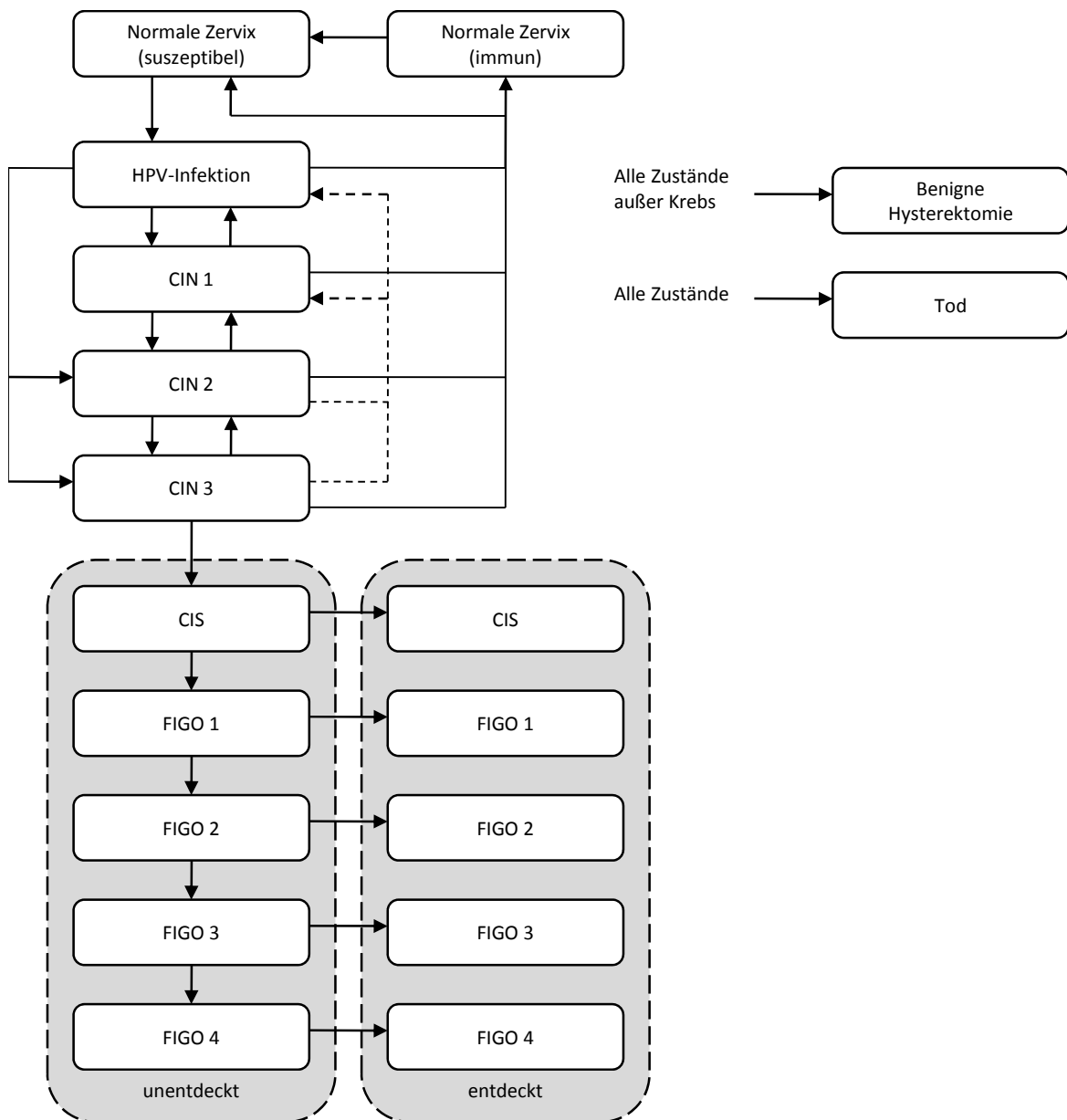


Abbildung 1: Modellstruktur

Wie der Modellstruktur zu entnehmen ist, kann sich auf Basis einer HPV-Infektion bei Frauen eine zervikale Dysplasie entwickeln, die sich nach der CIN-Klassifikation in drei unterschiedliche Schweregrade der Läsion aufteilt. Zwischen den CIN-Zuständen ist sowohl eine schrittweise Progression als auch Regression möglich. Darüber hinaus besteht ausgehend von dem Zustand einer HPV-Infektion auch die Möglichkeit einer schnellen Progression (*rapid progression*), die direkt zu einem höhergradi-

gen CIN-Zustand führt. Ebenso besteht von jedem CIN-Zustand aus die Möglichkeit, dass die Dysplasie komplett abheilt und der Zustand einer normalen Zervix ohne Läsion erreicht wird. Eine CIN 3 kann sich jedoch auch zu einem Carcinoma in situ (CIS) entwickeln. Ab diesem Zustand ist in dem Modell ausschließlich eine Progredienz zu einem invasiven Karzinom erlaubt. Dieses wird anhand der FIGO-Klassifikation in vier Stadien aufgeteilt. Eine Differenzierung in Plattenepithel- und Adenokarzinome findet nicht statt. Alle Erkrankungsstadien (Dysplasien, CIS und invasive Karzinome) können durch das Screening entdeckt werden; invasive Karzinome können darüber hinaus aufgrund klinischer Symptomatik auffällig werden.

Werden eine Dysplasie oder ein Karzinom entdeckt, erfolgt eine stadienabhängige Behandlung. Eine HPV-Persistenz kann jedoch auch nach einer entsprechenden Therapie bestehen bleiben. Frauen, bei denen ein Zervixkarzinom diagnostiziert und behandelt wurde, werden dem Routinescreening nicht weiter zugeführt. Hier wird die vereinfachende Annahme getroffen, dass eine Hysterektomie erfolgte, obwohl dies nicht auf alle Frauen zutrifft. Frauen, denen aus anderen Gründen die Gebärmutter entfernt wurde, nehmen im Modell ebenfalls nicht mehr am Screening teil. Eine Hysterektomie verhindert zwar die Entstehung von Dysplasien; vor weiteren HPV-Infektionen sind hysterektomierte Frauen jedoch nicht geschützt. Eine Hysterektomie hat daher keinen Einfluss auf den sexuellen Übertragungsprozess von HPV. Neben der stadienspezifischen Gebärmutterhalskrebsmortalität besteht im Modell ein altersabhängiges Risiko, aufgrund einer anderen Ursache zu versterben. Das Modell berücksichtigt darüber hinaus auch die Entstehung von Genitalwarzen; jedoch nicht in Form eines eigenen Gesundheitszustandes, sondern als einem mit der Infektionsinzidenz von Niedrigrisikotypen verknüpften Ereignisses. D.h. ein bestimmter Anteil der sich neu mit Niedrigrisiko-HPV-Typen infizierenden Population entwickelt pro Jahr Genitalwarzen und wird einer Behandlung zugeführt. Auch Frauen, bei denen die Gebärmutter entfernt wurde, können Genitalwarzen entwickeln. Die männliche Population bewegt sich im Modell generell nur zwischen den bereits erläuterten infektiionsrelevanten Zuständen des zu Grunde liegenden SIRS-Modells, kann jedoch auch an Genitalwarzen erkranken.

Bei der modellierten Bevölkerung handelt es sich um eine stabile Bevölkerung, die sich aus einer festen Geburtenzahl von einer Millionen Geburten und den vom statistischen Bundesamt für das Jahr 2008 ausgewiesenen Mortalitätsraten (Statistisches Bundesamt 2011) zusammensetzt. Bei den Geburten kommen auf 100 Frauen 105 Männer. Abbildung 2 zeigt die Modellpopulation im Vergleich mit der deutschen Bevölkerung im Jahr 2010 auf Basis der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausrechnung (Statistisches Bundesamt 2008).

Da es nahezu unmöglich ist, die genaue Bevölkerungsentwicklung in Deutschland über die nächsten 100 Jahre vorzusagen (insbesondere, da die Wanderungen nicht abschätzbar sind), bleibt als einzige Option, auf eine künstliche Bevölkerung zurückzugreifen. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit zu anderen Modellen, die fast ausschließlich stabile Bevölkerungen verwenden, ist ebenfalls die Wahl einer stabilen Bevölkerung zu empfehlen. Bei steigender Lebenserwartung und gleichzeitig schrumpfender Bevölkerung aufgrund des Geburtenrückgangs ist diese Wahl zwar unrealistisch, jedoch die einzige Möglichkeit, um eine Vielzahl aufgrund einer sich ändernden Bevölkerungszusammensetzung entstehender Kohorteneffekte zu eliminieren. Zugleich führt diese Annahme dazu, dass alle absoluten Ergebnisse nur als Näherungswerte gelten können. d.h. die berechnete Anzahl von Karzinomen nicht der reell zu erwartenden Anzahl von Karzinomen in den nächsten 100 Jahren entspricht. Darüber hinaus sind aufgrund der veränderten Altersstruktur auch relative Maße betroffen.

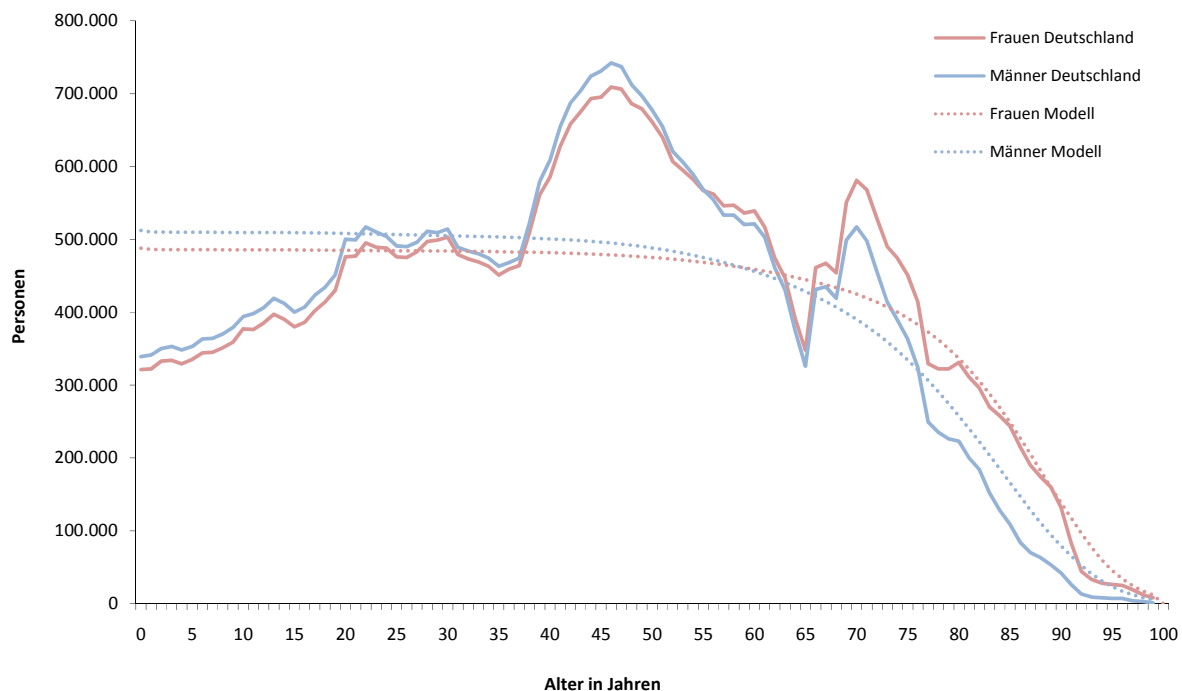


Abbildung 2: Vergleich der Modellpopulation mit der deutschen Bevölkerung im Jahr 2010

3.2 Modellparameter

3.2.1 Parameter zum Sexualverhalten

Der Fokus des Transmissionsmodells liegt ausschließlich auf der heterosexuellen Übertragung von HPV. Auf Basis der Annahme eines sexuellen Debüts im Alter von 12 Jahren wurde die sexuell aktive Bevölkerung in zehn Altersgruppen (12-13, 14-15, 16-17, 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-100 Jahre) und in drei Gruppen bezüglich der sexuellen Aktivität (geringe, moderate und hohe Aktivität) aufgeteilt. Die Differenzierung der Altersgruppen lehnt sich an die Modellierungen von Choi et al. (2010) und Zechmeister et al. (2009) an. Die jeweiligen Populationsanteile in den einzelnen Aktivitätsgruppen gehen auf Choi et al. (2010) und Hughes et al. (2002) zurück und betragen 80% in der Gruppe mit geringer sexueller Aktivität, 15% in der Gruppe mit moderater Aktivität und 5% in der Gruppe mit hoher Aktivität. Das sexuelle Aktivitätsniveau bezieht sich auf die Häufigkeit des Partnerwechsels und wird durch die Präferenz hinsichtlich der Anzahl neuer Partner pro Jahr definiert. Personen mit hoher sexueller Aktivität weisen im Modell eine niedrige Anzahl von Sexualakten pro Partnerschaft auf; bei Personen mit geringer sexueller Aktivität verhält sich dies entgegengesetzt. Weitere Parameter zum Sexualverhalten sind [Tabelle 2](#) zu entnehmen und werden nachfolgend erläutert. Ein Großteil der verwendeten Parameter geht dabei auf die Modellierung von Zechmeister et al. (2009) zurück, die wiederum auf Daten zweier Sexual-Surveys aus Großbritannien und Norwegen basiert.

Um die sexuelle Übertragung von HPV darstellen zu können, bedarf es der Bildung von Partnerschaften. Diese ist im Modell von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Zunächst stellt sich die Frage nach

der gewünschten Anzahl der neuen Partner pro Jahr in Abhängigkeit von Alter und Aktivitätsniveau. Durch die Multiplikation eines Basiswertes mit den als Faktoren dienenden jeweiligen Werten der relativen Aktivität je Alters- und Aktivitätsgruppe ergibt sich eine Matrix, die für jede Kombination von Alter und Aktivitätsniveau die entsprechende Präferenz für die Anzahl neuer Sexualpartner pro Jahr enthält. Der verwendete Basiswert wurde im Rahmen des Kalibrierungsprozesses (für nähere Erläuterungen der Kalibrierung siehe Kapitel 3.3) ermittelt und beträgt 0,042 pro Jahr. Dieser Wert entspricht der durchschnittlichen gewünschten Anzahl neuer Partner in der Altersgruppe der 12 bis 13-jährigen Personen mit geringer sexueller Aktivität.

Nach einer Übertragung der in der Matrix enthaltenen Präferenzmuster auf die Gesamtpopulation wird die Bildung von Partnerschaften im Modell im nächsten Schritt durch zwei Mixing-Parameter bestimmt, die sich auf die Präferenzen bezüglich des Alters und des sexuellen Aktivitätsgrades eines potentiellen Partners beziehen. Ein assortatives Mixing in Bezug auf die Partnerschaftsbildung liegt vor, wenn sich die Partner hinsichtlich bestimmter Merkmale ähneln. Ein disassortatives Mixing bezeichnet den gegenteiligen Fall, bei dem eine Präferenz für eine unterschiedliche Ausprägung bestimmter Merkmale eines Partners besteht. Im vorliegenden Modell liegt der Fokus auf einem assortativen Mixing. Der Mixing-Parameter der Assortativität bezüglich des Alters wird mit dem Wert 0,4 besetzt; der Mixing-Parameter der Assortativität bezüglich der sexuellen Aktivität erhält den Wert 0,3. Dies bedeutet, dass 40% aller Partnerschaften in derselben Altersgruppe auftreten und sich die restlichen 60% aller Partnerschaften proportional über alle zehn Altersgruppen verteilt bilden. Hinsichtlich des Grades der sexuellen Aktivität bilden sich 30% der Partnerschaften innerhalb derselben Aktivitätsgruppe und 70% über alle drei Aktivitätsgruppen hinweg.

Durch die Einbindung der beiden zuvor erläuterten Mixing-Parameter ergeben sich zwei vierdimensionale Matrizen für Männer und Frauen. Die Dimensionen beziehen sich auf das Alter und die sexuelle Aktivität der Modellpersonen sowie auf die Präferenzen bezüglich des Alters und der sexuellen Aktivität des jeweiligen Partners. Ein Ausgleich zwischen diesen Matrizen ist notwendig, um ausgehend von den Präferenzen eine tatsächlich stattfindende Partnerbildung zu erhalten. Dieser Ausgleich erfolgt über das geometrische Mittel, um eine Glättung von Ausreißern zu gewährleisten. Durch eine Berücksichtigung der Anzahl der Sexualakte innerhalb einer Partnerschaft sowie der Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt kann schließlich die Übertragung von HPV simuliert werden. Für konkordante Partnerschaften hinsichtlich der sexuellen Aktivität wurde die Anzahl der Sexualkontakte pro Partnerschaft der Modellierung von Zechmeister et al. (2009) entnommen. Für diskordante Partnerschaften in Bezug auf das sexuelle Aktivitätsniveau wurde das geometrische Mittel der jeweiligen Ausgangswerte verwendet. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die verwendeten Daten zum Sexualverhalten.

Tabelle 3: Parameter zum Sexualverhalten und zur Übertragung von HPV

Parameter	Wert	Quelle
Altersgruppen	12-13 Jahre	In Anlehnung an Zechmeister et al. 2009; Choi et al. 2010
	14-15 Jahre	
	16-17 Jahre	
	18-24 Jahre	
	25-34 Jahre	
	35-44 Jahre	
	45-54 Jahre	
	55-64 Jahre	

	65-74 Jahre		
	75-100 Jahre		
Anteil der Personen in den Gruppen mit unterschiedlicher sexueller Aktivität	niedrig	0,8	Choi et al. 2010; Hughes et al. 2002
	mittel	0,15	
	hoch	0,05	
Mixing-Parameter für die Assortativität bezüglich des Alters	0,4		Elbasha et al. 2007
Mixing-Parameter für die Assortativität bezüglich des sexuellen Aktivitätsniveaus	0,3		Elbasha et al. 2007
Anzahl der Sexualakte pro Partnerschaft	hoch/hoch	2	Zechmeister et al. 2009
	hoch/mittel	4,9	Berechnet auf Basis von Zechmeister et al. 2009
	hoch/niedrig		
	mittel/mittel	12	Zechmeister et al. 2009
	mittel/niedrig	35,3	Berechnet auf Basis von Zechmeister et al. 2009
	niedrig/niedrig		
Relative Aktivität nach Aktivitätsniveau	niedrig	1,0	Zechmeister et al. 2009
	mittel	8,5	
	hoch	37,0	
Relative Aktivität nach Altersgruppen	12-13 Jahre	1,0	In Anlehnung an Zechmeister et al. 2009
	14-15 Jahre	3,0	
	16-17 Jahre	5,0	
	18-24 Jahre	6,5	
	25-34 Jahre	3,0	
	35-44 Jahre	2,0	
	45-54 Jahre	1,5	
	55-64 Jahre	1,0	
	65-74 Jahre	0,8	
	75-100 Jahre	0,5	
Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt	HPV 16	0,13	Kalibriert
	HPV 18	0,081	Kalibriert
	Andere Hochrisikotypen	0,089	Kalibriert
	Niedrigrisikotypen	0,0945	Kalibriert

3.2.2 Natürlicher Krankheitsverlauf

Die verwendeten Ausgangswerte der epidemiologischen Modellparameter zum Krankheitsverlauf basieren auf internationalen Studien und lehnen sich an bereits publizierte Modellierungen an (Elbasha et al. 2007; Elbasha et al. 2008; Canfell et al. 2004; Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a; Sroczynski et al. 2010). Als Hauptquelle für die Übergangswahrscheinlichkeiten dienen die Modellierung von Elbasha et al. (2007) sowie die dazugehörige Übersichtsarbeit zu epidemiologischen Parametern von Insinga et al. (2009), da diese Autoren die bisher umfangreichste Dokumentation der Vorgehensweise bei der Datenauswahl vorweisen konnten. Beiden Publikationen konnten jedoch nur spezifische Werte für HPV 16/18 bzw. HPV 6/11 entnommen werden, da das zu Grunde liegende Modell sich auf die Modellierung dieser HPV-Typen beschränkte. Diese Werte wurden in der vorliegenden Modellierung als Eingangsgrößen im Sinne von Startwerten für alle Hochrisiko- bzw. Niedrigrisikotypen verwendet und im Rahmen der Modellkalibrierung an die deutsche epidemiologische Situation angepasst. Details zur Modellkalibrierung finden sich in Kapitel 3.3.

Progression und Regression von Präkanzerosen

In den folgenden Tabellen werden die verwendeten epidemiologischen Parameter vorgestellt. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen unterschiedlichen Krankheitszuständen, die die mögliche Progression und Regression bei der Entwicklung von CIN und Gebärmutterhalskrebs beschreiben. Falls der Ausgangswert nicht direkt für die Modellierung übernommen wurde, erfolgte die Definition von Suchbereichen. Die absoluten Suchbereiche ergeben sich dabei durch die Multiplikation der Ausgangswerte mit dem jeweiligen relativen Suchbereich.

In der *Tabelle 4* sind für die Übergangswahrscheinlichkeiten der präinvasiven Stadien der relative Parametersuchbereich, der bestmögliche Wert nach der Kalibrierung sowie altersspezifische Multiplikatoren, die auf den kalibrierten Wert angewendet werden, angegeben. Die altersspezifischen Multiplikatoren wurden eingesetzt, um eine bessere Anpassung an die epidemiologische Situation in Deutschland zu erzielen.

Tabelle 4: Jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten der präinvasiven Stadien

Gesundheitszustand	Parameter	Ausgangswert	Relativer Suchbereich*	Beste Wert nach Kalibrierung	Altersspezifische Multiplikatoren**	Quelle (Ausgangswerte)
HPV-Infektion	Progression von HPV zu CIN 1					
	HPV 16	0,094	0,25-1,8	0,086	-	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009
	HPV 18	0,094	0,25-1,8	0,089	-	
	Andere onkogene Typen	0,094	0,25-1,8	0,092	-	
	Niedrigrisikotypen	0,085	0,25-1,8	0,066	-	
	Progression von HPV zu CIN 2					
	HPV 16	0,058	0-1,8	0,047	-	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009
	HPV 18	0,058	0-1,8	0,027	-	
	Andere onkogene Typen	0,058	0-1,8	0,013	-	
	Niedrigrisikotypen	0,019	0-1,8	0,006	-	
	Progression von HPV zu CIN 3					
	HPV 16	0,035	0-1,8	0,028	-	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009
	HPV 18	0,035	0-1,8	0,015	-	
	Andere onkogene Typen	0,035	0-1,8	0,008	-	
	HPV Clearance (HPV zu normaler Zervix)					
	HPV 16	0,556	-	-	1,045; 1,045; 0,975	Berechnet auf Basis der mittleren Dauer einer HPV-Infektion und der Progression von HPV zu CIN-Zuständen
	HPV 18	0,586	-	-	1,045; 1,045; 0,975	
	Andere onkogene Typen	0,604	-	-	1,045; 1,045; 0,975	
	Niedrigrisikotypen	0,699	-	-	1,045; 1,045; 0,975	
CIN 1	Progression von CIN 1 zu CIN 2					
	HPV 16	0,136	0,25-1,8	0,087	0,98; 1,0; 1,0	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009; Annahme
	HPV 18	0,136	0,25-1,8	0,057	0,98; 1,0; 1,0	
	Andere onkogene Typen	0,136	0,25-1,8	0,029	0,98; 1,0; 1,0	
	Niedrigrisikotypen	0,136	0,25-1,8	0,009	0,98; 1,0; 1,0	
	Regression von CIN 1 zu normaler Zervix/HPV					
	HPV 16	0,329	0,25-1,8	0,346	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009; Annahme
	HPV 18	0,329	0,25-1,8	0,346	1,045; 1,045; 0,975	
	Andere onkogene Typen	0,329	0,25-1,8	0,346	1,045; 1,045; 0,975	
	Niedrigrisikotypen	0,329	0,25-1,8	0,346	1,045; 1,045; 0,975	
	Anteil der CIN 1, der direkt zu einer normalen Zervix regrediert	0,9	-	-	-	Canfell et al. 2004
CIN 2	Progression von CIN 2 zu CIN 3					
	HPV 16	0,14	0,25-1,8	0,090	-	Elbasha et al. 2007;

	HPV 18	0,14	0,25-1,8	0,075	-	Insinga et al. 2009		
	Andere onkogene Typen	0,14	0,25-1,8	0,025	-			
	Regression von CIN 2 zu CIN 1							
	HPV 16	0,133	0,25-1,8	0,146	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009		
	HPV 18	0,133	0,25-1,8	0,146	1,045; 1,045; 0,975			
	Andere onkogene Typen	0,133	0,25-1,8	0,146	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2008		
	Niedrigrisikotypen	0,133	0,25-1,8	0,146	1,045; 1,045; 0,975			
	Regression von CIN 2 zu normaler Zervix/HPV							
	HPV 16	0,21	0,25-1,8	0,225	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009; Annahme		
	HPV 18	0,21	0,25-1,8	0,225	1,045; 1,045; 0,975			
	Andere onkogene Typen	0,21	0,25-1,8	0,225	1,045; 1,045; 0,975			
	Niedrigrisikotypen	0,21	-	-	1,045; 1,045; 0,975			
	Anteil der CIN 2, der direkt zu einer normalen Zervix regrediert	0,9	-	-	-	Canfell et al. 2004		
	CIN 3	Progression von CIN 3 zu CIS						
		HPV 16	0,43	0,25-1	0,116	-	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009	
HPV 18		0,43	0,25-1	0,230	-			
Andere onkogene Typen		0,43	0,25-1	0,081	-			
Regression von CIN 3 zu CIN 2								
HPV 16		0,03	0,25-1,3	0,032	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009		
HPV 18		0,03	0,25-1,3	0,032	1,045; 1,045; 0,975			
Andere onkogene Typen		0,03	0,25-1,3	0,032	1,045; 1,045; 0,975			
Regression von CIN 3 zu CIN 1								
HPV 16		0,03	0,25-1,3	0,032	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009		
HPV 18		0,03	0,25-1,3	0,032	1,045; 1,045; 0,975			
Andere onkogene Typen		0,03	0,25-1,3	0,032	1,045; 1,045; 0,975			
Regression von CIN 3 zu normaler Zervix/HPV								
HPV 16		0,11	0,25-1,3	0,122	1,045; 1,045; 0,975	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009		
HPV 18		0,11	0,25-1,3	0,122	1,045; 1,045; 0,975			
Andere onkogene Typen		0,11	0,25-1,3	0,122	1,045; 1,045; 0,975			
Anteil der CIN 3, der direkt zu einer normalen Zervix regrediert		0,5	-	-	-	Canfell et al. 2004		

*Die absoluten Suchbereiche ergeben sich durch die Multiplikation der Ausgangswerte mit dem jeweiligen relativen Suchbereich; **12-24 Jahre: erster Wert; 25-64 Jahre: lineare Senkung/Anhebung vom ersten auf den zweiten Wert; 65-90 Jahre: lineare Senkung/Anhebung vom zweiten auf den dritten Wert; 91-100 Jahre: dritter Wert

Genitalwarzen

Die Modellierung von Genitalwarzen erfolgt ausgehend von der simulierten Infektionsinzidenz und einer an die beobachtete Inzidenz von Genitalwarzen in Deutschland angepassten Wahrscheinlichkeit, bei einer Neuinfektion mit einem Niedrigrisikotyp symptomatische Genitalwarzen zu entwickeln (siehe Tabelle 5). Als Datengrundlage für die Anpassung dieses Parameters wurde eine aktuelle deutsche Studie zur Inzidenz anogenitaler Warzen verwendet (Kraut et al. 2010).

Natürliche Immunität

Nicht jede überstandene und ausgeheilte HPV-Infektion führt zu der Entwicklung einer natürlichen Immunität und damit zu einem effektiven, typspezifischen Schutz vor erneuten Infektionen. Carter et al. (2000) konnten zeigen, dass nur bei ca. 60% der infizierten Personen überhaupt eine durch Antikörper nachweisbare Immunreaktion stattfindet. Wie aus einer aktuellen Studie von Safaeian et al.

(2010) hervorgeht, reicht jedoch selbst diese in den meisten Fällen nicht aus, um Reinfektionen erfolgreich zu verhindern.

Im Modell wird daher davon ausgegangen, dass nur ein gewisser Anteil der Population im Anschluss an eine HPV-Infektion eine typspezifische natürliche Immunität entwickelt. Auf Basis der Daten von Carter et al. (2000) und Safaeinan et al. (2010) wird angenommen, dass ein Schutz nach einer Infektion bei 18% ($0,6 \cdot 0,3 = 0,18$) der Personen entsteht und dieser langsam zurückgeht (Mikolajczyk et al., in press). Die Umsetzung des Immunitätsverlustes erfolgt durch ein jährliches Absinken um zehn Prozent, so dass die typspezifische natürliche Immunität durchschnittlich zehn Jahre besteht. Table 5 gibt Auskunft über diese und weitere Aspekte von HPV-Infektionen.

Table 5: Epidemiologische Parameter zur Infektionsdauer, zur Inzidenz von Genitalwarzen und zur natürlichen Immunität nach einer HPV-Infektion

Parameter	Wert		Quelle
Mittlere Dauer einer HPV-Infektion in Monaten	HPV 16	12,8	Trottier et al. 2006
	HPV 18	12,8	
	Andere onkogene Typen	12,8	
	Niedrigrisikotypen	11,5	
Anteil der Personen, die bei einer inzidenten HPV-Infektion symptomatische Genitalwarzen entwickeln	HPV 6/11	Ausgangswert: 0,57 Werte nach Anpassung: 0,4025 (Frauen); 0,2304 (Männer)	Elbasha et al. 2007; angepasst auf Basis von Kraut et al. 2010
Anteil der Personen, die nach einer HPV-Infektion serokonvertieren	HPV 16	0,60	Carter et al. 2000
	HPV 18	0,6	
	Andere onkogene Typen	0,6	
	Niedrigrisikotypen	0,6	
Anteil der serokonvertierten Personen, die eine natürliche Immunität entwickeln	HPV 16	0,3	Safaeinan et al. 2010
	HPV 18	0,3	
	Andere onkogene Typen	0,3	
	Niedrigrisikotypen	0,3	
Verlust der natürlichen Immunität pro Jahr	HPV 16	0,1	Annahme
	HPV 18	0,1	
	Andere onkogene Typen	0,1	
	Niedrigrisikotypen	0,1	

CIS und invasive Krebsstadien

Eine Besonderheit betrifft den Zustand CIS, der in der vorliegenden Modellierung in Anlehnung an das Modell von Elbasha et al. (2007) in die zwei fiktiven Zustände CIS 1 und CIS 2 aufgeteilt wird. Dabei wird eine langsame Progression von CIS 1 zu CIS 2 und eine schnellere Progression von CIS 2 zu einem invasiven Karzinom (FIGO 1) angenommen. Durch diese Aufteilung auf zwei Zustände mit unterschiedlichen Übergangswahrscheinlichkeiten wird vermieden, dass sich aufgrund der konstanten Übergangsraten und der daraus resultierenden Exponentialverteilung der Krebsentstehungszeiten ein invasives Karzinom in relativ kurzer Zeit entwickelt. Somit wird auch eine zeitliche Verzögerung zwischen den Spitzen der CIN 2/3- und der Zervixkarzinominzidenz erreicht (siehe auch Insinga et al. 2009). Table 6 gibt einen Überblick über die für CIS und die invasiven Stadien relevanten Parameter.

Tabelle 6: Übergangswahrscheinlichkeiten und weitere Parameter für CIS und die invasiven Krebsstadien

Gesundheitszustand	Parameter	Ausgangswert	Relativer Suchbereich*	Beste Wert nach Kalibrierung	Altersspezifische Multiplikatoren**	Quelle (Ausgangswerte)
CIS	Progression von CIS (pro Jahr)					
	Progression von CIS 1 zu CIS 2	0,05	0,5-4,0	0,14	0,49; 0,53; 1,1	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009
	Progression von CIS 1 zu FIGO 1	0,18	0,5-4,0	0,42	0,49; 0,53; 1,1	Elbasha et al. 2007; Insinga et al. 2009
Invasives Zervixkarzinom	Progression der invasiven Krebsstadien (pro Jahr)					
	Progression von FIGO 1 zu 2	0,2079	-	-	0,49; 0,53; 1,1	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	Progression von FIGO 2 zu 3	0,2256	-	-	0,49; 0,53; 1,1	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	Progression von FIGO 3 zu 4	0,2256	-	-	0,49; 0,53; 1,1	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	Wahrscheinlichkeit von Symptomen (pro Jahr)					
	FIGO 1	0,1444	-	-	0,75; 0,45; 0,3	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	FIGO 2	0,2132	-	-	0,75; 0,45; 0,3	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	FIGO 3	0,51	-	-	0,75; 0,45; 0,3	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	FIGO 4	0,6975	-	-	0,75; 0,45; 0,3	Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
	Jährliche Überlebenschancen bei FIGO 1					
	Jahr 1	0,991	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 2	0,9637	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 3	0,9791	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 4	0,9893	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 5	0,9773	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jährliche Überlebenschancen bei FIGO 2					
	Jahr 1	0,936	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 2	0,8462	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 3	0,8952	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 4	0,9055	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 5	0,9299	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jährliche Überlebenschancen bei FIGO 3					
	Jahr 1	0,718	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 2	0,6727	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 3	0,7702	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 4	0,8038	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010
	Jahr 5	0,7659	-	-		Sroczynski et al. 2010
	Jährliche Überlebenschancen bei FIGO 4					
	Jahr 1	0,525	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczynski et al. 2010

	Jahr 2	0,6057	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczyński et al. 2010
	Jahr 3	0,7233	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczyński et al. 2010
	Jahr 4	0,7522	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczyński et al. 2010
	Jahr 5	0,8093	-	-	0,32; 1,2; 1,61	Sroczyński et al. 2010

*Die absoluten Suchbereiche ergeben sich durch die Multiplikation der Ausgangswerte mit dem jeweiligen relativen Suchbereich; **12-24 Jahre: erster Wert; 25-64 Jahre: lineare Senkung/Anhebung vom ersten auf den zweiten Wert; 65-90 Jahre: lineare Senkung/Anhebung vom zweiten auf den dritten Wert; 91-100 Jahre: dritter Wert

Hintergrundhysterektomie

Da Frauen nach erfolgter Hysterektomie keinen Gebärmutterhalskrebs mehr entwickeln können, wurden im Modell Hysterektomien bei benignen Erkrankungen des Uterus (ohne Dysplasien und Carcinoma in situ der Cervix uteri) sowie sonstigen malignen Erkrankungen (Corpuskarzinom und Ovarkarzinom) berücksichtigt. Entsprechende altersspezifische Hysterektomieraten für Deutschland wurden auf Basis von BQS-Daten zu gynäkologischen Operationen berechnet und sind in Table 7 aufgeführt.

Table 7: Altersspezifische jährliche Hysterektomieraten aufgrund anderer Ursache als einem Zervixkarzinom

Alter	Jährliche Rate der Hysterektomien (ohne Zervixkarzinom und CIS)	Quelle
<20 Jahre	0,0000	Berechnet auf Basis von BQS 2009
20-29 Jahre	0,0001	
30-39 Jahre	0,0021	
40-49 Jahre	0,0090	
50-59 Jahre	0,0053	
60-69 Jahre	0,0035	
Ab 70 Jahre	0,0028	

Auswirkungen der Behandlung auf die HPV-Infektion

Vereinfachend wird davon ausgegangen, dass alle CIN, die einer Therapie zugeführt werden, erfolgreich behandelt werden. Für Patientinnen mit einem invasiven Karzinom, die die ersten fünf Jahre nach Diagnose überleben, wird die gleiche Annahme getroffen. Bei Genitalwarzen wird davon ausgegangen, dass alle auftretenden Fälle erfolgreich therapiert werden. In Anlehnung an die Modellierung von Elbasha et al. (2007) wird die Annahme verfolgt, dass trotz erfolgreicher Behandlung eines Krankheitszustandes die zu Grunde liegende HPV-Infektion weiterhin bestehen kann (siehe Table 8). Da die Entwicklung von Genitalwarzen im Modell nicht in Form eines separaten Zustandes, sondern nur als ein von inzidenten Infektionen ausgehendes Ereignis berücksichtigt wird, hat die Behandlung von Genitalwarzen keine Auswirkungen auf die zu Grund liegende Infektion mit Niedrigrisikotypen.

Tabelle 8: Persistenz der HPV-Infektion nach erfolgter Behandlung

Parameter	Wert	Quelle
Persistenz der HPV-Infektion nach Behandlung einer CIN	0,34	Elbasha et al. 2007; In-singa et al. 2009
Persistenz der HPV-Infektion nach Behandlung eines Karzinoms	0,47	

3.2.3 Screening

In beiden Modellarmen wird die Krebsfrüherkennung mittels Pap-Abstrich simuliert. Für die Teilnahme an der Krebsfrüherkennung durch das zytologische Screening kommen altersspezifische Teilnahmequoten zur Anwendung, die zwischen neun und 56 Prozent variieren (Kerek-Bodden et al. 2009). Zusätzlich wird angenommen, dass sieben Prozent der Frauen niemals in ihrem Leben am Screening teilnehmen (Schneider et al. 2007a). Das jährliche Screening mit dem Pap-Test wird im Modell ab einem Screeningeintrittsalter von 20 Jahren durchgeführt. Frauen, denen die Gebärmutter entfernt wurde, nehmen nach der Hysterektomie nicht mehr am Screening teil. Alle das Primärscreening betreffende Parameter sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Parameter zum zytologischen Primärscreening

Parameter	Wert		Quelle
Screeningteilnahme	Alter	Anteil der am Screening teilnehmenden Frauen	Sroczyński et al. 2010; Kerek-Bodden et al. 2009
	20-24 Jahre	0,54617	
	25-29 Jahre	0,55934	
	30-34 Jahre	0,53902	
	35-39 Jahre	0,52094	
	40-44 Jahre	0,50286	
	45-49 Jahre	0,49512	
	50-54 Jahre	0,48797	
	55-59 Jahre	0,46935	
	60-64 Jahre	0,43757	
	65-69 Jahre	0,37632	
	70-74 Jahre	0,27502	
75-79 Jahre	0,19264		
ab 80 Jahre	0,09024		
Screeningintervall	1 Jahr		Schneider et al. 2007c
Anteil der Frauen, die niemals am Screening teilnehmen	0,07		Kohli et al. 2007; Schneider et al. 2007a
Testgüte des zytologischen Abstrichs	Alter	Sensitivität/Spezifität	
	20-39 Jahre	0,35/0,98	Schneider et al. 2007a
	40-57 Jahre	Lineares Absinken von 0,35 auf 0,27/0,98	angepasst
	ab 58 Jahre	0,27/0,98	angepasst

Üblicherweise werden für das zytologische Screening die Sensitivität und Spezifität für ein dichotomes Ergebnis angegeben; für die Modellierung ist es jedoch notwendig, darzustellen, welche Pap-Diagnosen bei welchem wahren (histologisch gesicherten) Zustand auftreten können. Für die Model-

lierung weiterer diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen bedarf es daher der Angabe der bedingten Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes positives Screeningtestergebnis in Abhängigkeit des wahren Gesundheitszustandes zu erhalten. Diese bedingten Wahrscheinlichkeiten wurden auf Basis einer Studie von Jones et al. (1996) ermittelt. Table 10 gibt einen Überblick über die berechneten Daten.

Table 10: Bedingte Wahrscheinlichkeit eines bestimmten zytologischen Resultates bei gegebenem histologisch gesichertem Zustand

Wahrer Gesundheitszustand (histologisch gesichert)	Zytologischer Befund	Wahrscheinlichkeit	Quelle
Keine Läsion	PapIIw/PapIII	0,524017467	Berechnet auf Basis von Jones et al. 1996
	PapIIID	0,383031815	
	PapIV	0,087960075	
	PapV	0,004990643	
CIN 1	PapIIw/PapIII	0,235801501	
	PapIIID	0,683096225	
	PapIV	0,079533998	
	PapV	0,001568276	
CIN 2	PapIIw/PapIII	0,169770582	
	PapIIID	0,491494175	
	PapIV	0,332647258	
	PapV	0,006087986	
CIN 3	PapIIw/PapIII	0,103739662	
	PapIIID	0,299892125	
	PapIV	0,585760518	
	PapV	0,010607695	
Zervixkarzinom	PapIIw/PapIII	0,122004357	
	PapIIID	0,071895425	
	PapIV	0,206971678	
	PapV	0,59912854	

Das weitere diagnostische und unter Umständen therapeutische Vorgehen bei der Abklärung von unklaren oder auffälligen zytologischen Befunden bzw. histologisch gesicherten CIN-Befunden wird mit Hilfe integrierter Entscheidungsbäume dargestellt, die dem Anhang zu entnehmen sind. Als Quellen zur Konstruktion der Baumstrukturen diente neben deutschen Leitlinien und Fachliteratur (Schneider et al. 2007a; Schneider et al. 2007c; Schneider et al. 2002; Schneider et al. 2008; Beckmann et al. 2008; Friese et al. 2008; Sroczynski et al. 2010) auch eine eigene Befragung der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie.

Die Strategien zur Abklärung initialer unklarer oder auffälliger zytologischer Testergebnisse sowie weitere mit dem diagnostischen Vorgehen assoziierte Daten sind in Table 11 aufgelistet.

Bei histologisch gesicherten CIN 1 bzw. CIN 2 erfolgt zunächst ein konservatives Management mit sechsmonatigen kolposkopischen und zytologischen Verlaufskontrollen über einen Zeitraum von bis zu 24 (CIN 1) bzw. 12 Monaten (CIN 2). Nach zwei aufeinanderfolgenden unauffälligen Kontrollen wird die Patientin dem Routinescreening zugeführt; bei einer Persistenz oder Progredienz wird die Patientin therapiert (Konisation). Eine histologisch gesicherte CIN 3 wird sofort behandelt (Dannecker & Hillemanns 2004). Nach der Therapie einer CIN werden für zwei Jahre eine zytologische und kolpo-

skopische Kontrolluntersuchung in sechsmonatigen Abständen sowie ein jährlicher Nachweis von HPV-DNA durchgeführt.

Tabelle 11: Parameter zum Vorgehen nach unklaren oder auffälligen Befunden

Parameter	Wert		Quelle
Weiteres Vorgehen nach initialem Pap III/IIw	Weitere Zytologie	0,63	Schneider et al. 2007a
	HPV-Test	0,08	
	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	0,05	
	Kolposkopie	0,24	
Weiteres Vorgehen nach initialem Pap III	Weitere Zytologie	0,46	Schneider et al. 2007a
	HPV-Test	0,12	
	Warten bis zum nächsten Früherkennungstermin	0,01	
	Kolposkopie	0,41	
Weiteres Vorgehen nach initialem Pap IV/V	Kolposkopie und Biopsie	1,00	Schneider et al. 2007a
Weiteres Vorgehen nach negativer Kolposkopie	Intensiviertes Follow-up (Kolposkopie und Zytologie nach 3 bzw. 6 Monaten)	0,76	Schneider et al. 2007a
	Normale Früherkennung	0,24	
Weiteres Vorgehen nach positiver Kolposkopie	Biopsie	1,00	Annahme
Testgüte des HPV-Tests (Sensitivität/Spezifität)	0,97/1,00		Berkhoff et al. 2006
Testgüte der Kolposkopie (Sensitivität/Spezifität)	0,96/0,48		Mitchell et al. 1996
Testgüte der Biopsie (Sensitivität/Spezifität)	1,00/1,00		Sroczyński et al. 2010; Annahme

Eine Besonderheit des vorliegenden Modells betrifft die Darstellung des Screenings im Zeitverlauf. Die Modellierung des Screenings basiert auf historischen Daten zur Inanspruchnahme und kann so beispielsweise die Effekte der steigenden Teilnehmeraten in den 1990er Jahren simulieren, denn für die aktuelle Zervixkarzinominzidenz ist nicht nur das aktuelle Screeningteilnahmeverhalten, sondern auch die Teilnahmequote der Vergangenheit verantwortlich. Das zytologische Screening wurde in Deutschland im Jahr 1971 eingeführt. Das bedeutet, dass ein Teil der heutigen Bevölkerung in jungen Jahren gar nicht teilnehmen konnte, da das entsprechende Angebot noch gar nicht bestand. Zudem lag die jährliche Teilnahmequote früher auf einem deutlich niedrigen Niveau. Im Modell wurde als Proxy für die Teilnahme am Pap-Screening die Teilnahmequote an generellen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen verwendet. Wie der Tabelle 12 zu entnehmen ist, konnte im Laufe der 1990er Jahre eine deutliche Steigerung der Teilnahme verzeichnet werden (Robert Koch-Institut 2006; Schneider et al. 2007d). Eine solche Steigerung der Screeningteilnahme hat zunächst eine leichte Erhöhung der Inzidenz zur Folge, bis schließlich langfristig ein Effekt der Reduktion eintritt.

Um die screeningassoziierte Reduktion der Karzinominzidenz richtig abzuschätzen und solche Effekte zu erkennen, bedarf es der Modellierung des zeitlichen Verlaufs der Screeningbeteiligung. Die Simulation der HPV-Epidemiologie startet im Modell daher bereits im Jahr 1900. Über den Zeitraum bis in die 1970er Jahre bildet sich eine stabile HPV-Epidemiologie aus. Im Jahr 1971 beginnt das Screening mit der durchschnittlichen Beteiligung der Jahre 1991 bis 1993. Zwischen den Jahren 1990 und 2000

findet eine Verbesserung der Teilnahme statt, und ab dem Jahr 2005 wird das Screening mit der durchschnittlichen Beteiligung der Jahre 2002 bis 2004 fortgeführt. Die altersspezifischen Teilnahmequoten für die einzelnen Jahre ergeben sich proportional zu der jährlichen Gesamtbeteiligung.

Tabelle 12: Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen seit 1991

Jahr	Teilnahme an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen unter Frauen	Quelle
1991	24,3%	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, zitiert nach Robert Koch-Institut 2006
1992	24,1%	
1993	29,6%	
1994	32,6%	
1995	33,4%	
1996	38,6%	
1997	39,3%	
...	...	
2000	48,1%	
2001	48,6%	
2002	48,8%	
2003	49,4%	
2004	46,8%	

3.2.4 Impfung

Im Hinblick auf die HPV-Impfung sind folgende Parameter von Bedeutung: Impfwirksamkeit (inklusive Kreuzprotektionspotential), Dauer des Impfschutzes, Teilnahmeverhalten und Impfalter. In der Basisfallanalyse erfolgt ab dem Jahr 2007 die Impfung von Mädchen im Alter von zwölf Jahren mit einer Teilnahmequote von 50%. Die Gabe von Auffrischimpfungen sowie die Impfung von Jungen werden in der Basisfallanalyse nicht berücksichtigt.

Die Daten zur Impfwirksamkeit wurden aus einer Reihe klinischer Studien entnommen. Während sich die Endpunkte in den klinischen Studien auf die Verhinderung von CIN 2+ sowie anogenitalen Warzen beziehen, wird die Wirksamkeit in der Modellierung im Sinne eines Schutzeffektes vor Neuinfektionen berücksichtigt. Die Impfung hat dabei keinen Einfluss auf Infektionen (und Dysplasien), die bereits zum Zeitpunkt der Impfung bestanden; mögliche Neuinfektionen werden nach Ausheilen der bestehenden Infektion jedoch verhindert. Wie die Studie von Olsson et al. (2009) zeigte, hatten zum Zeitpunkt der Impfung ausgeheilte Infektionen, die mit den Virustypen der Impfung assoziiert waren, keinen Einfluss auf die Impfwirksamkeit. Darüber hinaus konnten Joura et al. (2010) nachweisen, dass Frauen, die nach der Impfung aufgrund hochgradiger zervikaler Dysplasien oder Genitalwarzen einer entsprechenden Therapie zugeführt wurden, anschließend von der Impfung profitierten.

Generell bestehen zwei Möglichkeiten, die Impfwirksamkeit im Modell zu integrieren. Bei einer Impfwirksamkeit von beispielsweise 98% (wie im Falle des Schutzes vor HPV 16/18) besteht zum einen die Option, für 98% der geimpften Personen einen Schutz von 100% anzunehmen. Zum anderen kann jedoch auch angenommen werden, dass 100% der Personen zu 98% geschützt sind. In der vorliegenden Modellierung wurde die erste Alternative umgesetzt.

Das Kreuzprotektionspotential beider Impfstoffe gegen HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 wird lediglich in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Diese zehn Hochrisiko-HPV-Typen sind nach einer Metaanalyse von Smith et al. (2007) in Westeuropa mit ca. 12,7% aller Zervixkarzinome assoziiert.

Die Teilnahmerate von 50% basiert auf dem Ergebnis einer Studie zur Erfassung des Impfstatus bei Schülern der 10. Klasse. Bei Gymnasiastinnen konnte in dieser Studie ein Jahr nach erfolgter Empfehlung der STIKO eine Impfquote von 51% nachgewiesen werden; die Impfquoten in anderen Schulformen waren geringer (Roggendorf 2009). Eine Analyse von Verwaltungsdaten Privatversicherter berichtet von Durchimpfungsquoten einzelner Jahrgänge von bis zu 39,5% (Wild 2011).

Die Schutzdauer der beiden HPV-Impfstoffe ist noch unbekannt. Klinische Studien weisen derzeit eine Follow-up-Periode von bis zu 8,5 Jahren auf (Frazer 2010; Romanowski 2011). Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen werden derzeit für beide Impfstoffe in Nordeuropa durchgeführt (Garland & Smith 2010). Mathematische Modellierungen, die sich mit der Extrapolation der Schutzwirkung aufgrund der Antikörpertiterentwicklung beschäftigen, sagen auf Basis bisheriger Daten aus klinischen Studien jedoch einen Langzeitschutz voraus (Fraser et al. 2007; David et al. 2009). Für die Basisfallanalyse der vorliegenden Modellierung wurde die konservative Annahme einer stabilen Schutzdauer von zehn Jahren mit einem sich anschließenden exponentiellen Absinken der Schutzwirkung von 10% pro Jahr getroffen. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Dauer des Impfschutzes von 20 Jahren. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die verwendeten Parameter zur HPV-Impfung.

Tabelle 13: Impfparameter

Parameter	Wert		Quelle
Impfeffektivität	HPV 16/18 bei Frauen	0,98	The FUTURE II Study Group 2007; Paavonen et al. 2009
	HPV 6/11 bei Frauen (tetra-valente Impfung)	1,00	Garland et al. 2007
	HPV 16/18 bei Männern	0,904	Giuliano et al. 2011
	HPV 6/11 bei Männern (tetra-valente Impfung)	0,904	Giuliano et al. 2011
Kreuzprotektion der tetra-valenten Impfung (Sensitivitätsanalysen)	HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59	0,325	Szarewski 2010; Brown et al. 2009
Kreuzprotektion der biva-valenten Impfung (Sensitivitätsanalysen)	HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59	0,684	Szarewski 2010
Dauer der vollen Schutzwirkung	10 Jahre		Annahme
Absinken der Immunität (nach Dauer der vollen Schutzwirkung)	0,1 pro Jahr		Annahme
Impfabdeckung	50%		Roggendorf 2009; Annahme
Alter bei Grundimmunisierung	12 Jahre		Annahme
Boosterimpfung	Keine Auffrischimpfung in der Basisfallanalyse		Annahme

3.2.5 Kosten

Im Rahmen der Erhebung der Kostendaten wurde auf unterschiedliche Quellen zurückgegriffen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Da für die gesundheitsökonomischen Analysen sowohl die Perspektive der GKV als auch eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen werden soll, erfolgte neben der Bestimmung der direkten Kosten auch eine Abschätzung der indirekten Kosten.

Direkte Kosten

Direkte Kosten bezeichnen den in Geldeinheiten bewerteten Ressourcenverzehr und stellen im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen hauptsächlich den medizinischen Mitteleinsatz dar. Dieser entspricht dem Verbrauch von Gütern und Dienstleistungen, der unmittelbar mit der Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen verbunden ist (z.B. ärztliche Leistungen, Krankenhausaufenthalte, Einsatz von Arzneimitteln etc.).

Die Erhebung der direkten Kosten erfolgte in drei Schritten.

1. Identifikation relevanter Kostenkomponenten,
2. Messung der Ressourcenverbräuche,
3. Monetäre Bewertung der Ressourceneinheiten.

Um sämtliche relevanten Kostenparameter zu identifizieren, wurden alle wesentlichen Leistungen, die im Zusammenhang mit der Prävention, Diagnostik, Behandlung und Nachsorge eines Zervixkarzinoms sowie dessen Vorstufen anfallen, auf Basis aktueller Lehrbücher, Beiträge in Fachzeitschriften oder Leitlinien erfasst (Hillemanns et al. 2004; Beckmann et al. 2005; Dannecker et al. 2008; Schneider und Köhler 2008; Thiel et al. 2007; Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2008). Zur Messung des Ressourcenverbrauchs wurde ein Mengengerüst auf Grundlage von Angaben in der bereits genannten Literatur sowie Expertenschätzungen erstellt. Auf Expertenmeinungen wurde immer dann zurückgegriffen, wenn der Literatur keine eindeutige Empfehlung zu entnehmen war oder wenn es um die Bestimmung des mengenmäßigen Verhältnisses alternativer Therapieoptionen zueinander ging. Insgesamt wurden sieben klinische Experten befragt, die in Deutschland zu den Key Opinion Leaders (KOLs) gezählt werden können. Eine Auflistung der schriftlich oder telefonisch befragten Experten findet sich in Tabelle 14.

Die monetäre Bewertung der Einzelleistungen erfolgte ausschließlich aus der Perspektive der GKV. Eine gesonderte Berücksichtigung von PKV-versicherten Frauen, bei denen sich teilweise eine andere Leistungs- und Preisstruktur ergäbe, fand nicht statt. Transferleistungen wie Krankengeldzahlungen wurden ebenso nicht berücksichtigt. Alle direkten Kosten wurden für das Preisjahr 2010 erhoben und um Patientenzuzahlungen (wie beispielsweise Zuzahlungen bei Arzneimitteln oder Krankenhausaufenthalten) bereinigt. Bei den Arzneimittelpreisen wurden zudem die Pflichtrabatte der Apotheken sowie der pharmazeutischen Hersteller berücksichtigt. Das Preisgerüst für die ambulanten Leistungen wurde auf Basis des für 2010 geltenden Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und dem vom Erweiterten Bewertungsausschuss festgelegten Punktwert von 3,5048 Cent erstellt. Die Fallpauschalen für den stationären Bereich wurden dem deutschen DRG-Katalog des Jahres 2010 entnommen, wobei ein Basisfallwert von 2.935,78 Euro zu Grunde gelegt wurde. Dieser Betrag entspricht dem zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Deutschen Krankenhausgesellschaft für das Jahr 2010 festgelegten einheitlichen Basisfallwert. Im Rahmen der Kalkulation der Krankenhauskosten

wurden externe Berater aus dem Bereich des Medizincontrollings (Dr. Nicola Breithaupt, DLMC GmbH; Kerstin Ledendecker, Evangelisches Krankenhaus Bielefeld gGmbH) konsultiert, um eine korrekte Kodierung zu gewährleisten.

Die Arzneimittelpreise basieren auf den zum 01.07.2010 geltenden Angaben in der Lauer-Taxe (www.lauer-taxe-online.de). Für die Bewertung von Heil- und Hilfsmitteln wurde auf spezifische Vergütungsvereinbarungen sowie bundesweite Festbeträge zurückgegriffen. Da für die relevanten Heilmittel (manuelle Lymphdrainage) keine bundeseinheitlichen Preise identifiziert werden konnten, wurde ein Mittelwert berechnet. Zur Ermittlung der Vergütung der Administration der HPV-Impfung wurden alle deutschen Kassenärztlichen Vereinigungen zu den geltenden Vergütungssätzen befragt; anschließend wurde ein Durchschnittswert kalkuliert.

Tabelle 14: Klinische Experten

Name	Institution	Thema
Prof. Dr. Peter Hillemanns	Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover	Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen	Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms
Prof. Dr. Achim Schneider	Klinik für Gynäkologie der Charité am Campus Benjamin Franklin und am Campus Charité Mitte, Berlin	Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms
PD Dr. Christian Dannecker	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München	Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms
Prof. Dr. Karl Ulrich Petry	Klinik für Frauenheilkunde Geburtshilfe und Gynäkologische Onkologie, Klinikum der Stadt Wolfsburg	Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms
Prof. Dr. Christoph Ostgathe	Palliativmedizinische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen	Palliativmedizin
Dr. Ingke Hagemann	abts+partner, Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel	Diagnostik und Therapie zervikaler Dysplasien

In zwei Fällen wurde auf eine eigenständige Schätzung und Bewertung des Ressourcenverzehr verzichtet und stattdessen auf Werte aus der Literatur zurückgegriffen. Dies trifft zum einen für die Kosten der Therapie von hochgradigen Dysplasien (CIN 3) und zum anderen für die Kosten der Behandlung von Genitalwarzen zu. Die Kosten für die Therapie von CIN 3 wurden einer Kostenstudie von Petry et al. (2008) entnommen, wobei angenommen wurde, dass diese den Kosten der Interventionen bei Pap IV entsprechen. Die Kosten für die Behandlung von Genitalwarzen gehen auf eine Studie von Hillemanns et al. (2008) zurück und wurden auf Basis der dort berichteten Kostenwerte für neue, rezidivierende und resistente Fälle von Genitalwarzen geschlechtsspezifisch berechnet. Die jeweilige Anpassung an das Preisjahr 2010 erfolgte mit Hilfe des Verbraucherpreisindex.

In den Tabellen 15 bis 19 sind die im Modell verwendeten aggregierten Kostenwerte für unterschiedliche Leistungspakete zu finden. Eine detaillierte Auflistung der einzelnen Mengen- und Preiskomponenten ist dem Anhang zu entnehmen.

Tabelle 15: Direkte Kosten der Impfung

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Impfung (Impfstoff, 3 Dosen)	451,23
Administration der Impfung (insgesamt für alle 3 Dosen)	22,50
Auffrischimpfung (Impfstoff, 1 Dosis)	150,41
Administration der Auffrischimpfung (für 1 Dosis)	7,50

Tabelle 16: Direkte Kosten des Screenings und der Abklärung abnormaler zytologischer Befunde

Leistung	Direkte Kosten in Euro je Altersgruppe	
Screening	Alle	25,23
Zytologische Kontrolle (optional mit Kolposkopie, inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	Bis 59 Jahre	20,15
	Ab 60 Jahre	20,33
HPV-Test (inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	Bis 59 Jahre	44,77
	Ab 60 Jahre	44,94
HPV-Test und zytologische Kontrolle (inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	Bis 59 Jahre	50,55
	Ab 60 Jahre	50,73
Kolposkopie (inklusive gynäkologischer Grundpauschale)	Bis 59 Jahre	14,37
	Ab 60 Jahre	14,54
Biopsie und Histologie (ohne Grundpauschale)	Alle	129,47

Tabelle 17: Direkte Kosten der Behandlung und Nachsorge bei CIN

Leistung	Direkte Kosten in Euro je Altersgruppe	
Konisation (bei CIN 1 und 2)	Bis 39 Jahre	525,05
	40 bis 59 Jahre	531,22
	Ab 60 Jahre	534,17
Behandlung von CIN 3 und CIS	Alle	1.621,53
Nachsorge nach Behandlung von CIN (Jahr 1 und 2 nach Therapie)	Bis 59 Jahre	70,71
	Ab 60 Jahre	71,06

Tabelle 18: Direkte Kosten der Diagnostik, Behandlung und Nachsorge beim Zervixkarzinom

Leistung	Direkte Kosten in Euro je Altersgruppe	
Diagnostik bei Entdeckung durch Symptome	Bis 59 Jahre	323,03
	Ab 60 Jahre	324,08
Diagnostik bei Entdeckung durch Screening	Bis 59 Jahre	179,18
	Ab 60 Jahre	180,06
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 1)	Bis 59 Jahre	7.586,98
	Ab 60 Jahre	7.591,22
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 2)	Bis 59 Jahre	11.455,22
	Ab 60 Jahre	11.456,94
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 3)	Bis 59 Jahre	12.380,21
	Ab 60 Jahre	12.380,70
Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO 4)	Bis 59 Jahre	10.615,72
	Ab 60 Jahre	10.616,21
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 1 nach Therapie	Bis 49 Jahre	841,53
	50 bis 59 Jahre	835,65
	Ab 60 Jahre	836,35

Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 2 nach Therapie	Bis 49 Jahre	428,13
	50 bis 59 Jahre	422,25
	Ab 60 Jahre	422,95
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 3 nach Therapie	Bis 49 Jahre	352,42
	50 bis 59 Jahre	346,54
	Ab 60 Jahre	347,24
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, Jahr 4 und 5 nach Therapie	Bis 49 Jahre	282,50
	50 bis 59 Jahre	276,62
	Ab 60 Jahre	276,97
Nachsorge nach Behandlung des Zervixkarzinoms, ab Jahr 6 nach Therapie	Bis 49 Jahre	262,35
	50 bis 59 Jahre	256,47
	Ab 60 Jahre	256,65
Stationäre Palliativversorgung	Alle	7518,09

Tabelle 19: Direkte Kosten der Behandlung bei Genitalwarzen

Leistung	Direkte Kosten in Euro
Behandlung von Genitalwarzen bei Frauen	572,14
Behandlung von Genitalwarzen bei Männern	396,69

Indirekte Kosten

Um bei einer gesundheitsökonomischen Evaluation eine gesellschaftliche Sichtweise einzunehmen, bedarf es neben der Abschätzung der direkten Kosten einer Berücksichtigung der indirekten Kosten der Zielerkrankung. Zu den indirekten Kosten werden vor allem die volkswirtschaftlichen Produktionsverluste aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, verminderter Produktivität am Arbeitsplatz, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod gezählt.

Für die Modellierung der Auswirkungen der HPV-Impfung wurden diejenigen indirekten Kosten berechnet, die auf Arbeitsunfähigkeit und vorzeitigem Tod zurückzuführen sind. Auf die Kalkulation der mit Erwerbsunfähigkeit assoziierten Produktionsausfallkosten wurde aufgrund der fehlenden Datenbasis verzichtet. Zur Berechnung der indirekten Kosten wurden die aktuellsten verfügbaren Daten herangezogen. Da jedoch nicht alle verwendeten Datengrundlagen für das Jahr 2010 verfügbar waren, wurde teilweise auf Daten aus den Jahren 2008 und 2009 zurückgegriffen. Um eine Überschätzung zu vermeiden, erfolgte die Bestimmung der indirekten Kosten anhand des Friktionskostenansatzes. Dieser impliziert die Berücksichtigung einer Friktionsperiode, die für die Modellrechnung auf Basis der jahresdurchschnittlichen Vakanzzeit offener Stellen des Jahres 2009 auf 63 Tage festgesetzt wird (Arbeitsmarkt 2009). Die jahresdurchschnittliche Vakanzzeit bezeichnet die mittlere Dauer bis zur Besetzung einer offenen Stelle.

Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage je Fall wurde der Krankheitsartenstatistik der AOK entnommen. Die dort verzeichneten Daten basieren auf der Arbeitsunfähigkeit der AOK-Pflichtmitglieder in Kalendertagen und beziehen sich auf das Jahr 2008. Aktuellere Daten waren zum Zeitpunkt der Modellerstellung nicht verfügbar. Für die Behandlung von CIN 1 und CIN 2 wurde die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit je Fall der ICD-10-Diagnose N87 (Dysplasie der Cervix uteri) verwendet, die 15,9 Tagen entspricht. Die Behandlung von CIN 3 und CIS wurde der Diagnose D06 (Carcinoma in situ der Cervix uteri) zugeordnet, bei der durchschnittlich 21,3 Arbeitsunfähigkeitstage anfielen. Bei einem invasiven Zervixkarzinom wurde die Diagnose C53 (Bösartige Neubildung der Cervix uteri)

verwendet, der 44,4 Arbeitsunfähigkeitstage je Fall entsprechen. Für die Behandlung von Genitalwarzen wurde auf die Diagnose A63 (Sonstige vorwiegend über Geschlechtsverkehr übertragene Krankheiten, andernorts nicht klassifiziert) zurückgegriffen, da die Daten der AOK nur bis zu der Ebene der dreistelligen ICD-10-Diagnosen verfügbar waren. Die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit je Fall betrug hier bei Frauen 7,7 Tage und bei Männern 8,7 Tage. Bei Tod durch Gebärmutterhalskrebs wurde die bereits erwähnte jahresdurchschnittliche Vakanzzeit von 63 Tagen verwendet.

Die Produktionsausfallkosten je Kalendertag wurden mit Hilfe des Arbeitnehmerentgeltes (1.257,9 Mrd. Euro) und der Anzahl der Erwerbstätigen im Inland (40.483.000) berechnet. Beide Werte wurden den vom Statistischen Bundesamt (2011) veröffentlichten gesamtwirtschaftlichen Kennzahlen für das Jahr 2010 entnommen. Auf Basis dieser Daten und unter Verwendung der im Hannoveraner Konsens vorgeschlagenen Methode zur Berechnung indirekter Kosten ergibt sich ein Wert von 85,13 Euro je Tag. Durch Multiplikation dieses Wertes mit der durchschnittlichen Dauer der Arbeitsunfähigkeit wurden die indirekten Kosten je Fall für die einzelnen Zielerkrankungen berechnet. Um eine Überschätzung der indirekten Kosten zu vermeiden, erfolgte für die Ereignisse Behandlung von CIN, CIS und invasiven Karzinomen sowie Tod durch Gebärmutterhalskrebs anschließend eine Gewichtung mit der altersspezifischen Erwerbstätigenquote der weiblichen Bevölkerung. Der Anteil der Personen mit Genitalwarzen, bei dem die Behandlung der Erkrankung mit einer vorübergehenden Arbeitsunfähigkeit assoziiert war, wurde auf Basis der Daten einer deutschen Studie (Hillemanns et al. 2008) abgeschätzt. Bezogen auf die für Deutschland hochgerechnete Gesamtzahl der Personen, die pro Jahr aufgrund von Genitalwarzen einen Arzt konsultieren, ergab sich für Frauen ein Anteil von 4,7% und für Männer ein Anteil von 3,8%, bei denen mit der Behandlung von Genitalwarzen eine vorübergehende Arbeitsunfähigkeit verbunden war. Aufgrund der Verfügbarkeit dieser Daten zum Anteil der an Genitalwarzen erkrankten Personen mit Arbeitsunfähigkeitstagen wurde auf eine zusätzliche Gewichtung mit der alters- und geschlechtsspezifischen Erwerbstätigenquote verzichtet. Die Table 20 gibt einen Überblick über die im Modell verwendeten Werte der indirekten Kosten je Fall.

Table 20: Indirekte Kosten

Grund der Arbeitsunfähigkeit	Indirekte Kosten in Euro je Altersgruppe	
Behandlung von CIN 1 und CIN 2	15 bis unter 20 Jahre	336,50
	20 bis unter 25 Jahre	835,26
	25 bis unter 30 Jahre	965,33
	30 bis unter 35 Jahre	977,31
	35 bis unter 40 Jahre	1.009,89
	40 bis unter 45 Jahre	1.063,18
	45 bis unter 50 Jahre	1.060,82
	50 bis unter 55 Jahre	1.010,30
	55 bis unter 60 Jahre	853,97
	60 bis unter 65 Jahre	410,89
Behandlung von CIN 3 und CIS	15 bis unter 20 Jahre	450,79
	20 bis unter 25 Jahre	1.118,93
	25 bis unter 30 Jahre	1.293,18
	30 bis unter 35 Jahre	1.309,23
	35 bis unter 40 Jahre	1.352,87
	40 bis unter 45 Jahre	1.424,25
	45 bis unter 50 Jahre	1.421,10
	50 bis unter 55 Jahre	1.353,42
	55 bis unter 60 Jahre	1.144,00
60 bis unter 65 Jahre	550,44	

Behandlung des Zervixkarzinoms (FIGO1 bis FIGO4)	15 bis unter 20 Jahre	939,67
	20 bis unter 25 Jahre	2.332,42
	25 bis unter 30 Jahre	2.695,65
	30 bis unter 35 Jahre	2.729,11
	35 bis unter 40 Jahre	2.820,06
	40 bis unter 45 Jahre	2.968,87
	45 bis unter 50 Jahre	2.962,30
	50 bis unter 55 Jahre	2.821,22
	55 bis unter 60 Jahre	2.384,68
	60 bis unter 65 Jahre	1.147,39
Versterben am Zervixkarzinom (FIGO1 bis FIGO4)	15 bis unter 20 Jahre	1.333,31
	20 bis unter 25 Jahre	3.309,52
	25 bis unter 30 Jahre	3.824,91
	30 bis unter 35 Jahre	3.872,38
	35 bis unter 40 Jahre	4.001,44
	40 bis unter 45 Jahre	4.212,58
	45 bis unter 50 Jahre	4.203,26
	50 bis unter 55 Jahre	4.003,08
	55 bis unter 60 Jahre	3.383,67
	60 bis unter 65 Jahre	1.628,06
Behandlung von Genitalwarzen (Frauen)	15 bis unter 65 Jahre	30,81
Behandlung von Genitalwarzen (Männer)	15 bis unter 65 Jahre	28,14

3.2.6 Lebensqualität

Im Rahmen einer Kosten-Nutzwert-Analyse stellen die zusätzlichen Kosten je gewonnenes qualitäts-adjustiertes Lebensjahr (QALY) die primäre gesundheitsökonomische Ergebnisgröße dar. Dieser inkrementelle Kosteneffektivitätsquotient wird bestimmt, indem die Kostendifferenz zwischen zwei Handlungsalternativen durch die entsprechende Ergebnisdifferenz dividiert wird. Zur Kalkulation dieses inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses (mit QALYs als Ergebnisgröße) bedarf es einer Gewichtung der Lebensjahre mit Lebensqualitätswerten oder so genannten QALY-Gewichten. Da für Deutschland bislang keine spezifischen Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zervixkarzinomrelevanten Erkrankungen zur Verfügung stehen, wurde auf Lebensqualitätswerte aus der internationalen Literatur zurückgegriffen. *Tabelle 21* ist eine Übersicht über die verwendeten Werte und die entsprechenden Quellen zu entnehmen. Die Lebensqualitätswerte basieren überwiegend auf Expertenschätzungen (Stratton et al. 2000) oder einer Befragung von 150 gesunden Frauen (Insinga et al. 2007). Teilweise wurde auch auf Werte zurückgegriffen, die bereits im Rahmen anderer Modellierungen der HPV-Impfung eingesetzt (Goldie et al. 2004; de Kok et al. 2009) oder bei Befragungen von tatsächlich erkrankten Personen erhoben wurden (Brisson et al. 2007b; Gold et al 1998). Alle Zustände ohne eine gesundheitliche Beeinträchtigung wurden mit 1 bewertet, der Zustand Tod hingegen mit 0.

Tabelle 21: Lebensqualitätswerte

Gesundheitszustand	Lebensqualitätswert	Dauer	Quelle
CIN 1, Behandlung	0,91	2 Monate	Insinga et al. 2007
CIN 2, Behandlung	0,87	2 Monate	Insinga et al. 2007
CIN 3, Behandlung	0,87	2 Monate	Insinga et al. 2007
CIS, Behandlung	0,80	2 Monate	Stratton et al. 2000
CIS, Follow-up	0,97	1,8 Jahre (22 Monate)	Stratton et al. 2000

FIGO 1, Behandlung	0,65	6 Monate	Goldie et al. 2004
FIGO 1, Follow-up	0,97	Bis zu 4,5 Jahre (54 Monate)	Stratton et al. 2000; Goldie et al. 2004
FIGO 2, Behandlung	0,56	6 Monate	Goldie et al. 2004
FIGO 2, Follow-up	0,90	Bis zu 4,5 Jahre (54 Monate)	Stratton et al. 2000; Goldie et al. 2004
FIGO 3, Behandlung	0,56	6 Monate	Goldie et al. 2004
FIGO 3, Follow-up	0,90	Bis zu 4,5 Jahre (54 Monate)	Stratton et al. 2000; Goldie et al. 2004
FIGO 4, Behandlung	0,48	6 Monate	Gold et al. 1998
FIGO 4, Follow-up	0,62	Bis zu 4,5 Jahre (54 Monate)	Stratton et al. 2000; Goldie et al. 2004
Palliativversorgung	0,29	1 Monat	de Kok et al. 2009
Genitalwarzen, Behandlung	0,93	2 Monate	Brisson et al. 2007b; Stratton et al. 2000 (Mittelwert)

3.2.7 Diskontierung

In Übereinstimmung mit der vom IQWiG veröffentlichten Leitlinie zur gesundheitsökonomischen Evaluation in Deutschland werden zukünftige Kosten und Nutzeneffekte in der Basisfallanalyse mit drei Prozent pro Jahr diskontiert (IQWiG 2009). Die IQWiG-Empfehlungen weichen dabei von den Empfehlungen des Hannoveraner Konsenses ab, der für die Basisfallanalyse eine Diskontierungsrate von fünf Prozent vorsieht (Schulenburg et al. 2007). Die höhere Diskontierungsrate wird jedoch im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. In anderen Ländern wird darüber hinaus eine unterschiedliche Diskontierungsrate für Kosten und Nutzeneffekte angewendet. In den Niederlanden wird beispielsweise eine Diskontierung der Kosten mit vier Prozent und eine Diskontierung von Nutzeneffekten mit anderthalb Prozent propagiert; in Belgien liegen die empfohlenen Diskontierungsraten bei drei und anderthalb Prozent (College voor zorgverzekeringen 2006; Cleemput et al. 2008). Die Anwendung von unterschiedlichen Diskontierungsraten bezüglich Kosten und Nutzeneffekte wirkt sich vor allem bei der Evaluation von präventiven Interventionen vorteilhaft auf das Ergebnis aus, da die in der Zukunft liegenden Gesundheitseffekte nicht so stark abgezinst werden. Da in vielen internationalen Publikationen zur gesundheitsökonomischen Evaluation der HPV-Impfung unterschiedliche Diskontierungsraten für Kosten und Nutzeneffekte zum Einsatz kommen, werden die belgischen Empfehlungen zur Diskontierung beispielhaft innerhalb von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt.

3.3 Modellkalibrierung und -validierung

Die Modellkalibrierung erfolgte in Anlehnung an aktuelle methodische Guidelines zur Kalibrierung von mathematischen Modellen, die im Rahmen ökonomischer Evaluationen eingesetzt werden (Tazio et al. 2011; Karnon et al. 2011). Vier essentielle Schritte beschreiben die Vorbereitung des Kalibrierungsprozesses:

1. Definition der im Rahmen der Modellkalibrierung zu variierenden Parameter,
2. Auswahl der zu verwendenden Zielparame-ter für die Anpassung,
3. Festlegung von Kriterien zur Bestimmung der Güte der Modellanpassung,
4. Wahl des Verfahrens zur Parametersuche.

Im Folgenden werden die bei der Kalibrierung verwendeten Daten und das Verfahren dargestellt.

3.3.1 Definition der zu variierenden Parameter

In diesem Schritt werden die Modellparameter bestimmt, die während des Kalibrierungsprozesses variiert werden sollen. Häufig werden vor allem diejenigen Parameter eingeschlossen, die aus unterschiedlichen Gründen in Studien nicht beobachtbar sind. Mittlerweile werden allerdings auch oftmals Parameter in den Kalibrierungsprozess eingeschlossen, für die entsprechende Beobachtungen zwar vorliegen, diese jedoch unterschiedliche Werte aufweisen oder mit unterschiedlichen Präzisionsgraden einhergehen. Solch ein umfassender Ansatz wurde im Rahmen der vorliegenden Modellierung gewählt. Daher wurden für die Kalibrierung sämtliche Progressions- und Regressionsparameter der präkanzerösen Stadien herangezogen (siehe Table 22).

Table 22: Kalibrierte Modellparameter

HPV-Typspezifik	Progressions- und Regressionsparameter
HPV-spezifisch	Infektionswahrscheinlichkeit pro Kontakt
	Progression von HPV zu CIN 1
	Progression von HPV zu CIN 2
	Progression von HPV zu CIN 3
	Progression von CIN 1 zu CIN 2
	Progression von CIN 2 zu CIN 3
HPV-unspezifisch	Progression von CIN 3 zu CIS 1
	Progression von CIS 1 zu CIS 2
	Progression von CIS 2 zu FIGO 1
	Regression von CIN 1 zu normaler Zervix/HPV
	Regression von CIN 2 zu CIN 1
	Regression von CIN 2 zu normaler Zervix/HPV
	Regression von CIN 3 zu CIN 2
	Regression von CIN 3 zu CIN 1
Regression von CIN 3 zu normaler Zervix/HPV	

In einer im Rahmen der Kalibrierung durchgeführten Sensitivitätsanalyse wurden HPV-spezifische Regressionsraten zugelassen. Da sich dadurch jedoch keine bedeutsamen Verbesserungen bei der Anpassung ergaben und keine Belege für typspezifische Regressionsraten vorliegen, wurden die Regressionsraten typunspezifisch belassen. Die Progressionsraten für CIS und die FIGO-Stadien wurden typunspezifisch kalibriert, da keine Daten zur HPV-Typverteilung in den unterschiedlichen Krebsstadien vorlagen.

Im Rahmen des Anpassungsprozesses zeigte sich, dass ein Verzicht auf altersspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten teilweise zu großen Abweichungen von den Zielparametern führte. Besonders starke Abweichungen ergaben sich bei der Mortalität, die in anderen Modellen jedoch häufig nicht angepasst wurde. Um altersspezifische Effekte und damit eine bessere Anpassung zu gewährleisten, kamen bei vier Variablen altersspezifische Multiplikatoren zur Anwendung. Jedes Set bestand dabei aus drei Werten, mit denen die jeweiligen Parameter (z.B. Progressions- oder Regressionsraten) multipliziert wurden. Der erste Multiplikator bezieht sich jeweils auf die Altersgruppe 12-24 Jahre; der zweite Multiplikator entspricht dem Alter von 65 Jahren und der dritte Multiplikator gibt den Wert für die Altersgruppe 91-100 Jahre an. Für die Zwischenräume (25-64 Jahre und 65-90 Jahre) werden jeweils lineare Übergänge angenommen. Abbildung 3 gibt die Anwendung der altersspezifischen

Multiplikatoren wieder. In *Tabelle 23* finden sich die korrespondierenden Werte der vier Multiplikatorensätze.

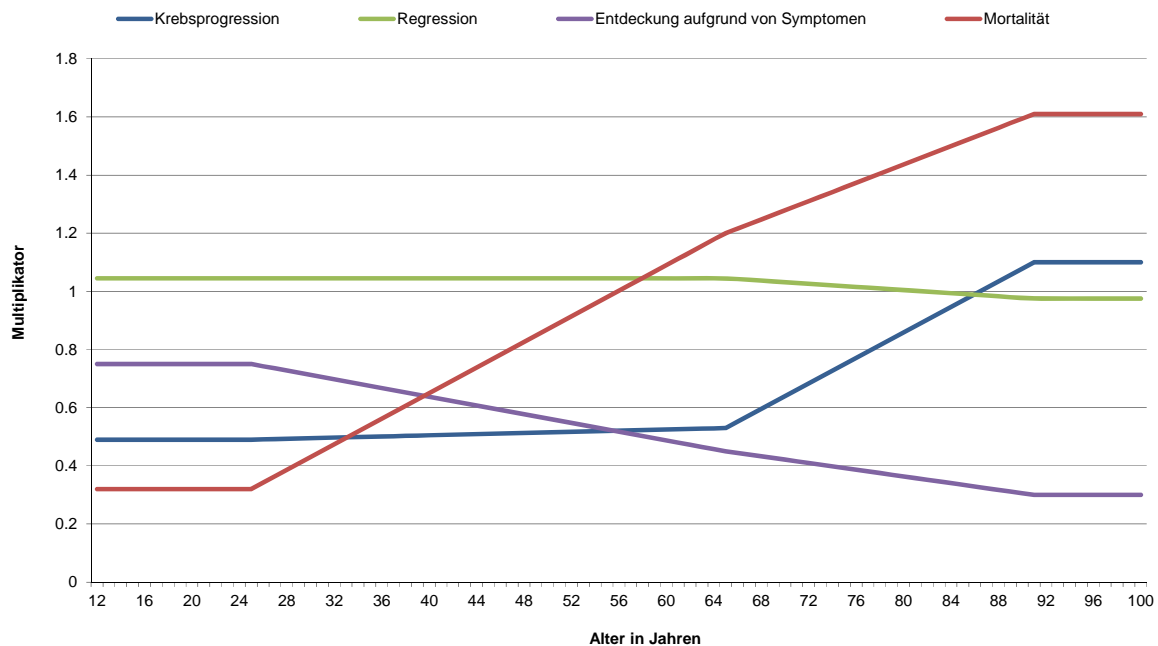


Abbildung 3: Altersspezifische Multiplikatoren für verschiedene Modellparameter

Tabelle 23: Multiplikatoren für die altersspezifische Anpassung

Altersspezifische Multiplikatoren	12-24 Jahre	65 Jahre	91-100 Jahre
Krebsprogression (CIS und FIGO)	0,51	0,54	1,1
Regression	1,05	1	0,97
Entdeckungswahrscheinlichkeit aufgrund von Symptomen	0,75	0,45	0,3
Sterbewahrscheinlichkeit beim Zervixkarzinom	0,32	1,2	1,61

3.3.2 Auswahl der zu verwendenden Zielparameter für die Anpassung

In diesem Schritt werden die Daten ausgewählt, die als Zielparameter (*calibration targets*) in die Kalibrierung eingehen sollen und an denen sich die Modellanpassung orientieren soll. Die Auswahl adäquater Zielparameter ist ein wichtiger Schritt innerhalb des Kalibrierungsprozesses. Generell sollten qualitativ hochwertige Datenquellen, d.h. Studien mit hoher Fallzahl und geringem Verzerrungspotential Verwendung finden. Aufgrund möglicher epidemiologischer Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern sollten, wenn möglich, nationale Daten eingesetzt werden. Die Anpassung erfolgte für epidemiologische Daten zur Prävalenz von HPV und den CIN-Zuständen, zur Inzidenz von CIS und dem invasivem Zervixkarzinom sowie zur Mortalität aufgrund von Gebärmutterhalskrebs.

HPV-Prävalenz

Die HPV-Prävalenz variiert in Studien deutlich und ist stark abhängig vom Alter der Studienteilnehmer und der Patientenauswahl. So sind Studien, deren Teilnehmer einer Risikogruppe angehören

oder im Rahmen von Dysplasiesprechstunden rekrutiert werden, im Vergleich zu populationsbasierten Studien höhere Prävalenzen zu entnehmen. Darüber hinaus existieren regionale Unterschiede. Für die Kalibrierung des vorliegenden Modells wurde auf eine Auswahl nationaler und internationaler Studien mit altersspezifischen Angaben zur HPV-Prävalenz (bei größtenteils histologisch unauffälligen Frauen) zurückgegriffen. Die meisten Daten beziehen sich dabei auf Deutschland oder Westeuropa (Schneider et al. 2000; Klug et al. 2007; Iftner et al. 2010; de Sanjosé et al. 2007); nur für die jüngste Altersgruppe wurde zusätzlich eine Studie aus den USA herangezogen (Forhan et al. 2009). Die Metaanalyse von de Sanjosé et al. (2007) wurde bei der interaktiven Datenabfrage auf dem Internetauftritt des *WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer* (<http://www.who.int/hpvcentre/statistics/en/>) als Quelle angegeben. Aus dieser Datenbank wurde für Deutschland die Gesamtprävalenz und für Westeuropa die altersspezifische HPV-Prävalenz entnommen. Anschließend wurde die altersspezifische Verteilung für Westeuropa auf die deutsche Gesamtprävalenz bezogen. Eine Übersicht über die verwendeten Studien findet sich in Table 24.

Table 24: Studien zur HPV-Prävalenz

Publikation (Land)	Population / Rekrutierung	Altersgruppe (in Jahren)	Fallzahl	Verwendeter Test
Forhan et al. 2009 (USA)	Teilnehmer des National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004	14-19	838	PCR
Iftner et al. 2010 (Deutschland)	Routinescreening	10-30	1.692	Hybrid capture 2
Klug et al. 2007 (Deutschland)	Routinescreening	30+	8.101	Hybrid capture 2 (nur Hochrisikotypen)
Schneider et al. 2000 (Deutschland)	Routinescreening	18-70	4.761	GP5+/6+ PCR (nur Hochrisikotypen)
de Sanjosé et al. 2007 (Deutschland/Westeuropa)	Metaanalyse			

Prävalenz von CIN

Bezüglich der Prävalenz von CIN existieren derzeit keine adäquaten Informationen für Deutschland auf Basis einer größeren Studie. Daher wurde auf eine britische populationsbasierte Studie von Peto et al. (2004) zurückgegriffen. Abbildung 4 gibt die Daten zur Prävalenz von CIN 2 und CIN 3 aus der genannten Quelle wieder.

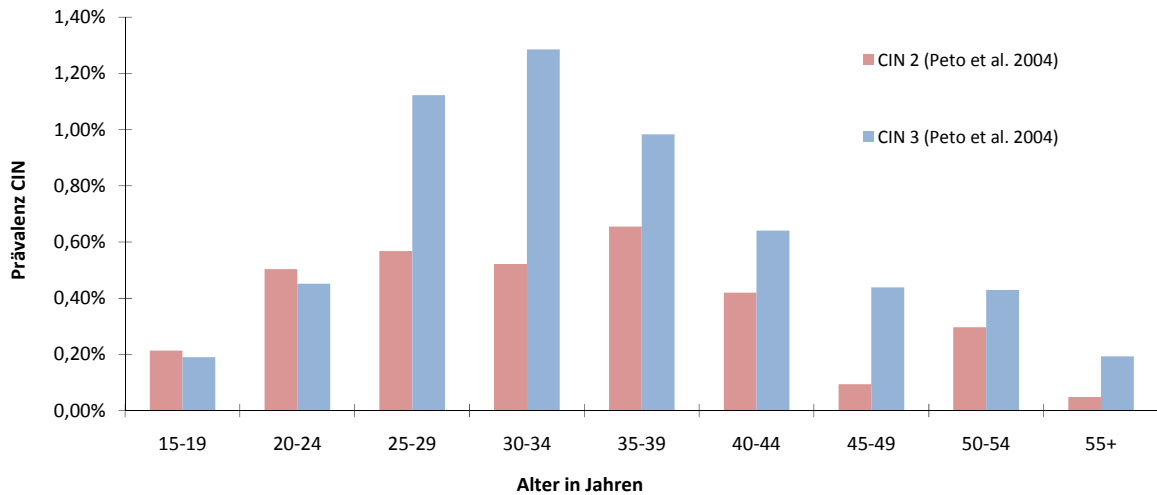


Abbildung 4: Altersspezifische Prävalenz von CIN (Quelle: Peto et al. 2004)

Inzidenz von CIS

Die Daten zur Inzidenz von CIS wurden den Krebsregistern aus Niedersachsen und dem Saarland für die Jahre 2006 und 2007 entnommen. Andere Krebsregister erheben CIS erst seit kurzer Zeit und konnten daher keine adäquaten Daten liefern. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Inzidenz von CIS in Niedersachsen und dem Saarland. Auffällig ist der deutliche Unterschied zwischen beiden Quellen in Bezug auf die jüngeren Altersgruppen. Es ist davon auszugehen, dass diese Abweichung keinem realen Unterschied in der Inzidenz entspricht, sondern einen Unterschied in der Registrierung wiedergibt.

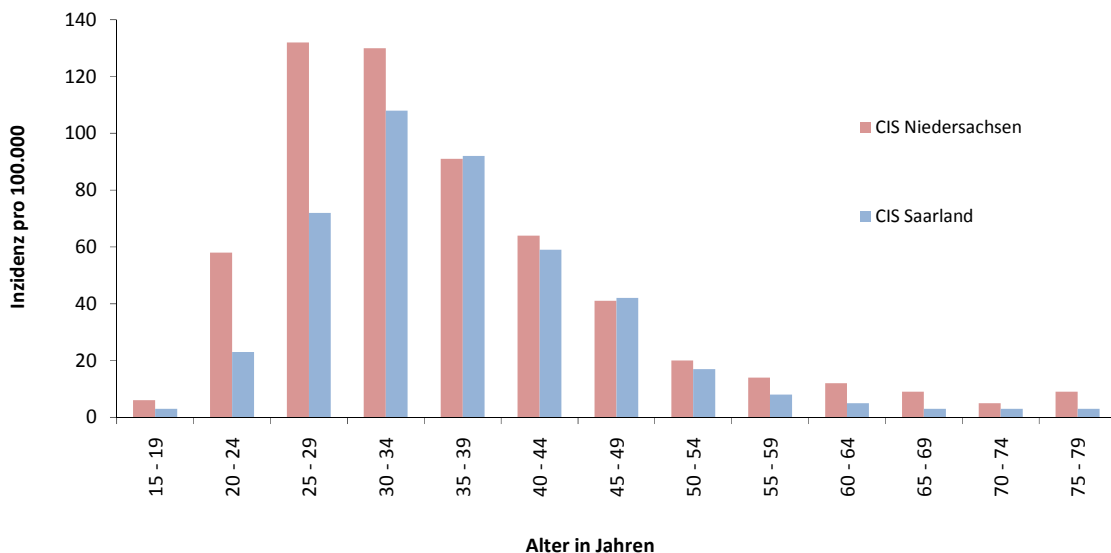


Abbildung 5: Altersspezifische Inzidenz von CIS (Quelle: Krebsregister Niedersachsen und Saarland)

Zervixkarzinominzidenz und -mortalität

Um bei der Anpassung der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität zufällige Schwankungen auszugleichen, wurden die durchschnittlichen Werte für die Jahre 2005 bis 2007 der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland verwendet (siehe Tabelle 25 sowie Abbildungen 6 und 7).

Tabelle 25: Zervixkarzinominzidenz und -mortalität in Deutschland (Quelle: Deutsche Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister)

Maßzahl	Jahr			
	2007	2006	2005	Mittelwert 2005 bis 2007
Inzidenz (Fallzahl)	4790	4932	4754	4825,3
Mortalität (Fallzahl)	1566	1492	1626	1561,3
Verhältnis (Inzidenz/Mortalität)	3,06	3,31	2,92	3,09

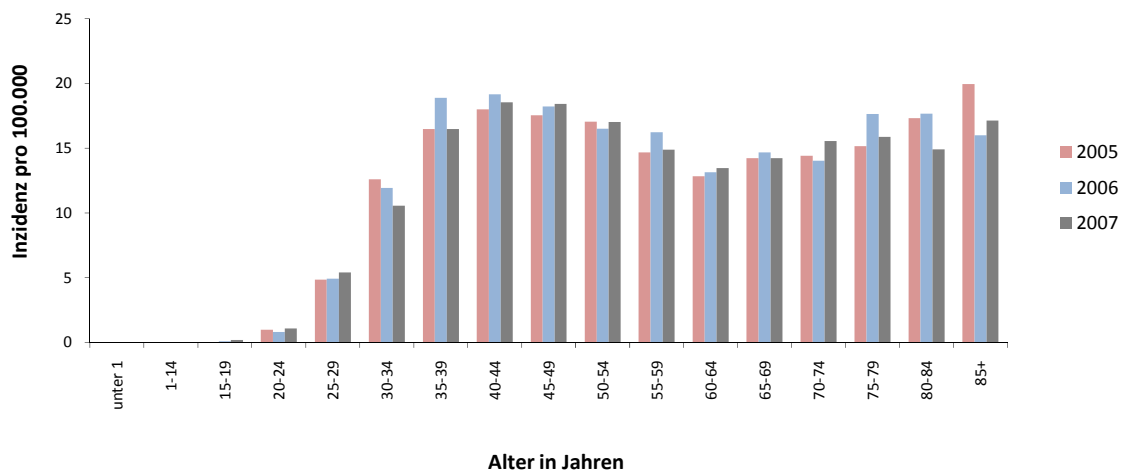


Abbildung 6: Altersspezifische Zervixkarzinominzidenz (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland)

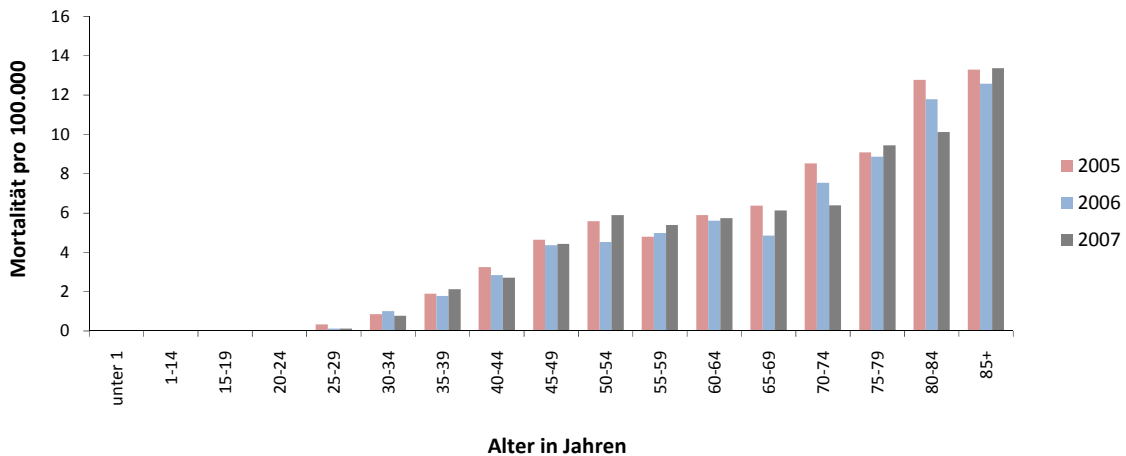


Abbildung 7: Altersspezifische Zervixkarzinommortalität (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland)

HPV-Typverteilung in unterschiedlichen Zuständen

Da die derzeitig verfügbaren HPV-Impfstoffe nicht das ganze Spektrum der mukosalen HPV-Typen abdecken, werden im Rahmen der Modellanpassung Informationen zur Verteilung der HPV-Typen in den einzelnen Krankheitsstadien (normale Zervix, CIN, Krebs) benötigt. Zahlreiche Studien und Metaanalysen haben sich mit dieser Thematik bereits beschäftigt. Für die Kalibrierung kommen hauptsächlich Metaanalysen zur Anwendung, die spezifische Ergebnisse für Westeuropa ausweisen. Tabelle 26 gibt einen Überblick über die zur Anpassung der typspezifischen HPV-Verteilung verwendeten Daten und Quellen.

Tabelle 26: Verteilung der HPV-Typen in unterschiedlichen Zuständen

Histologischer bzw. zytologischer Zustand	HPV-Typ	Anteil	Quelle
Invasives Karzinom	HPV 16	0,608	Smith et al. 2008; Castlellsagué et al. 2007
	HPV 18	0,128	
	Andere onkogene Typen (mit Kreuzprotektionspotential)	0,127	
	Andere onkogene Typen (ohne Kreuzprotektionspotential)	0,137	
CIN 2/3 (HSIL)	HPV 16	0,522	Smith et al. 2008; Castlellsagué et al. 2007
	HPV 18	0,063	
	Niedrigrisikotypen (nur CIN 2)	0,10	Klug et al. 2007
	HPV 6/11	0,021	ICO 2010 Europe
CIN 1 (LSIL)	HPV 16	0,194	Clifford et al. 2005b
	HPV 18	0,051	
	Andere onkogene Typen	0,524	ausgerechnet (Ergänzung auf 1,0)
	Niedrigrisikotypen	0,231	Klug et al. 2007
	HPV 6/11	0,068	ICO 2010 Europe
Unauffällige Zytologie	HPV 16	0,21	Clifford et al. 2005a

	HPV 18	0,05	
	Andere onkogene Typen	0,45	
	Niedrigrisikotypen	0,29	

3.3.3 Bestimmung der Güte der Modellanpassung

Die Anpassung der Modellausgabegrößen an die Zielparameter kann mit Hilfe unterschiedlicher Methoden beurteilt werden. Im Rahmen des Anpassungsprozesses des vorliegenden Modells wurde als Maß für die Güte der Anpassung auf die Summe der kleinsten Quadrate (Tazio et al. 2011) bezüglich der prozentualen Abweichungen der altersspezifischen Raten zurückgegriffen.

Folgende Formel gibt das Maß für die Anpassungsgüte wieder:

$$\sum_K \sum_{A_K} \left(\frac{M_{KA_K} - W_{KA_K}}{W_{KA_K}} \right)^2$$

M: Wert Modell

W: Anpassungswert

K(Kategorie): HPV-Prävalenz, CIS-Inzidenz, Krebsinzidenz, Krebsmortalität, HPV-Typverteilung in normaler Zervix, LSIL, HSIL und Krebs

A_K : Altersklassen der einzelnen Kategorien

3.3.4 Wahl des Verfahrens zur Parametersuche

Für die Kalibrierung wurden zwei verschiedene Verfahren verwendet:

1. Zufällige Parametersuche im als plausibel definierten Bereich mit 15.000 Durchläufen,
2. Manuelle Anpassung mit sich anschließender zufälliger Parametersuche mit 1.000 Durchläufen im Bereich von ± 5 Prozent des per Hand optimierten Parameterwertes.

Beide Verfahren lieferten ähnliche Ergebnisse, wobei das zweite Verfahren in kürzerer Zeit zu realisieren war und auch die beste Anpassung lieferte, die dann letztendlich Verwendung fand. Die manuelle Anpassung wurde dabei in mehreren Schritten entsprechend dem natürlichen Krankheitsverlauf von der HPV-Prävalenz bis hin zur Krebsmortalität durchgeführt. Dementsprechend wurde zunächst die HPV-Prävalenz über die Infektiosität von HPV kalibriert. Es folgte die CIN 1-Prävalenz, die ausgehend von der HPV-Prävalenz und entsprechenden Regressions- und Progressionswahrscheinlichkeiten angepasst wurde etc. Für die Übergangswahrscheinlichkeiten der jeweils höheren Zustände wurde dabei bis zur spezifischen Anpassung der entsprechende Basiswert verwendet. Erst bei der Kalibrierung des höheren Zustandes wurde dieser verändert. Durch dieses Vorgehen wurde der Prozess der Kalibrierung vereinfacht, da anstatt aller Parameter nur eine kleine Anzahl von Parametern in jedem einzelnen Schritt angepasst werden musste. Gleichzeitig zeigte eine nachträgliche Änderung der Parameter für die höheren Zustände sehr geringe Auswirkungen auf die Kalibrierung der niedrigeren Zustände, was sich durch eine starke Dominanz der Progressionsparameter erklären lässt.

3.4 Modellanalysen

3.4.1 Basisfallanalyse

Die Basisfallanalyse untersucht die Kosteneffektivität der Einführung der HPV-Impfung bei Beibehaltung der derzeitigen Screeningmodalitäten im Vergleich zum alleinigen Screening in Deutschland. Im Modell wird ab dem Jahr 2007 jährlich die Hälfte der 12-jährigen Mädchen geimpft. Das Impfalter bezieht sich zum einen auf die Empfehlung, die Grundimmunisierung vor Beginn der sexuellen Aktivität durchzuführen; zum anderen wird dieses Impfalter in fast allen anderen Modellierungen verwendet. Die angenommene Impfquote von 50 Prozent ist im internationalen Vergleich eher niedrig; in Deutschland wird jedoch derzeit auch kein organisiertes Impfprogramm angeboten. Die Dauer des vollen Impfschutzes beträgt in der Basisfallanalyse zehn Jahre, gefolgt von einer im Durchschnitt zehnjährigen Periode mit sinkender Schutzwirkung. Pro Jahr verlieren dabei zehn Prozent der geimpften Personen ihren Impfschutz. Der Zeithorizont der Basisfallanalyse beträgt 100 Jahre, d.h. es werden alle Kosten und Gesundheitseffekte berücksichtigt, die innerhalb dieses Zeitraumes (beginnend ab dem Jahr 2007) anfallen. Als gesundheitsökonomische Ergebnisgrößen werden die zusätzlichen Kosten je gewonnenem Lebensjahr (LY) bzw. qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) angegeben. Die Basisfallanalyse berücksichtigt sowohl die Perspektive der GKV als auch die gesellschaftliche Perspektive und bezieht sich auf beide verfügbaren Impfstoffe. Das einbezogene Krankheitsspektrum reicht von Genitalwarzen über CIN bis hin zu Gebärmutterhalskrebs. Die gesamte Modellprogrammierung erfolgte mit der Open Source-Software R; für die Kalkulation der aggregierten Kosten wurde auf Excel zurückgegriffen.

3.4.2 Sensitivitätsanalysen

Neben der Basisfallanalyse werden verschiedene deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die durch die Variation einzelner oder mehrerer Parameterausprägungen die Robustheit der Modellergebnisse abschätzen sollen. Darüber hinaus können durch Sensitivitätsanalysen Parameter identifiziert werden, die einen besonders hohen Einfluss auf die Resultate haben und für die weiterer Forschungsbedarf besteht.

Zu unterscheiden sind univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen sowie Szenarioanalysen. In einer univariaten Sensitivitätsanalyse wird lediglich ein bestimmter Parameter verändert, während in einer multivariaten Sensitivitätsanalyse simultan mehrere Eingangsgrößen variiert werden. In univariaten Sensitivitätsanalysen wird daher der Einfluss der Unsicherheit einzelner Parameter untersucht. In der vorliegenden Modellierung werden diesbezüglich hauptsächlich impfrelevante Variablen (wie die Schutzdauer, der Einsatz von Auffrischimpfungen, die Wirksamkeit oder die Impfquote) sowie ökonomische Parameter (wie die Kosten, die Lebensqualitätswerte oder die Diskontierungsrate) variiert. Die Tabellen 27 und 28 geben einen Überblick über die univariaten Sensitivitätsanalysen.

Multivariate Analysen im Sinne von Best- und Worst-Case-Analysen ergänzen die univariaten Analysen, wobei in diesen Fällen Impfparameter und ökonomische Größen gleichzeitig verändert werden. Szenarioanalysen beschäftigen sich hingegen weniger mit dem Einfluss der Unsicherheit einzelner oder mehrere Parameter, sondern fokussieren völlig neue Szenarien wie beispielsweise die zusätzliche Impfung von Jungen, eine Veränderung der Screening-Compliance bei geimpften Frauen oder die Einführung alternativer Screeningmodalitäten bei bereits implementierter Impfung.

Tabelle 27: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen bezüglich der Impfparameter

Parameter	Analyse	Wert
Impfalter	Basisfallanalyse	12 Jahre
	Sensitivitätsanalysen	14 Jahre
		16 Jahre
		18 Jahre
		20 Jahre
		22 Jahre
		24 Jahre
		26 Jahre
		28 Jahre
		30 Jahre
Impfeffektivität (HPV 16/18)	Basisfallanalyse	98%
	Sensitivitätsanalysen	80%
		90%
		100%
Kreuzprotektion	Basisfallanalyse	0%
	Sensitivitätsanalysen	32,5% (tetravalente Impfung)
		68,4% (bivalente Impfung)
Dauer der stabilen Schutzwirkung	Basisfallanalyse	10 Jahre
	Sensitivitätsanalysen	20 Jahre
		30 Jahre
		lebenslang
Boosterimpfung	Basisfallanalyse	Keinen Booster
	Sensitivitätsanalysen	1 Booster für lebenslange Immunität
		2 Booster für lebenslange Immunität
Nachlassen des Impfschutzes (im Anschluss an die Periode der stabilen Schutzwirkung)	Basisfallanalyse	0,1 pro Jahr
	Sensitivitätsanalysen	0,03 pro Jahr
		0,05 pro Jahr
		0,2 pro Jahr
		1,0 pro Jahr (kein weiterer Impfschutz)
Impfquote	Basisfallanalyse	0,5
	Sensitivitätsanalysen	0,1
		0,2
		0,3
		0,4
		0,6
		0,7
		0,8
		0,9

Tabelle 28: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen bezüglich ökonomischer Parameter

Parameter	Analyse	Wert
Impfkosten (ohne administrative Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+50%
		+20%
		-20%
Screeningkosten (inkl. Follow-up)	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+20%
		-20%
		-20%
Behandlungskosten (nur direkte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+20%
		-20%
Behandlungskosten (nur indirekte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+20%
		-20%
Behandlungskosten (direkte und indirekte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+20%
		-20%
Screening- und Behandlungskosten (nur direkte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+20%
		-20%
Lebensqualitätsdekremente	Basisfallanalyse	Basisfallwert
	Sensitivitätsanalysen	+20%
		-20%
Diskontierung	Basisfallanalyse	3%/3%
	Sensitivitätsanalysen	0%/0%
		5%/5%
		7%/7%
		10%/10%
	3%/1,5%	

4 Ergebnisse

4.1 Modellkalibrierung und -validierung

In diesem Abschnitt wird beschrieben, inwieweit die Modellsimulationen nach der Kalibrierung mit deutschlandspezifischen Beobachtungsdaten übereinstimmen. Wie [Abbildung 8](#) zeigt, passt sich die vom Modell für das Jahr 2007 simulierte HPV-Prävalenzkurve relativ gut an Resultate entsprechender Studien zur HPV-Prävalenz an. Während ab einem Alter von ca. 30 Jahren eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Modellvorhersagen und den zum Vergleich herangezogenen Studienergebnissen zur Prävalenz erzielt wird, bestehen bezüglich der die jüngeren Altersgruppen betreffenden Prävalenz bereits innerhalb der Datenquellen deutliche Unterschiede. Diese Inkonsistenz ist zumindest in Bezug auf die Publikation von Schneider et al. (2000) darauf zurückzuführen, dass nur Hochrisikotypen in die Prävalenzschätzung eingeschlossen wurden. Dies erklärt den etwas niedrigeren Wert bei dieser Studie. Eine methodische Schwierigkeit werfen hingegen die Studien von Klug et al. (2007) und Iftner et al. (2010) auf. Während Iftner et al. (2010) die Prävalenz von HPV bei Frauen unter 30 Jahre untersuchten, beschäftigten sich Klug et al. (2007) mit der Prävalenz bei Frauen über 30 Jahre. Das Design beider Studien wird gleich beschrieben; dennoch weichen die Ergebnisse in den benachbarten Altersgruppen um 30 Jahre erheblich voneinander ab. Die Ergebnisse von Klug et al. (2007) stimmen gut mit anderen deutschen Datenquellen für Frauen über 30 Jahre überein. Für die jüngsten Altersgruppen gibt es außer der Studie von Iftner et al. (2010) keine weitere Datenquelle für Deutschland; die Werte liegen aber im gleichen Bereich wie die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie aus den USA (Forhan et al. 2009). Würden die vorhandenen Datenquellen ohne weitere Anpassung im Kalibrierungsprozess eingesetzt, so würde durch die Studienunterschiede der Peak der HPV-Prävalenz in sehr junge Altersgruppen verschoben werden. Um dieser artifiziellen Verschiebung vorzubeugen, wurden für die Daten der Metaanalyse und der Studie von Schneider et al. (2000) zusätzliche Werte für die jüngsten Altersgruppen generiert, so dass diese proportional den Altersunterschieden in der Prävalenz in den Studien von Iftner et al. (2010) und Forhan et al. (2009) und zugleich dem HPV-Prävalenzlevel in der Metaanalyse bzw. in der Studie von Schneider et al. (2000) entsprechen.

Der altersspezifische Prävalenzverlauf im Modell wird zusätzlich durch die sexuelle Mixingmatrix beeinflusst, sodass die Prävalenz in höheren Altersgruppen auch die Prävalenz in jüngeren Altersgruppen bestimmt, was wiederum eine Erklärung dafür liefert, dass für die jüngsten Altersgruppen die kalibrierte Prävalenz unter den Daten der Studien von Forhan et al. (2009) und Iftner et al. (2010) liegt. Anzumerken ist darüber hinaus, dass hier der altersspezifische Verlauf entscheidend ist und nicht die absoluten Zahlen. So würde z.B. die Verwendung der Studie von Kjaer et al. (2008) aus Dänemark, die eine durch das ganze Altersspektrum proportional höhere HPV Prävalenz zeigt, zu ähnlichen Ergebnissen führen. Die resultierende Krebsinzidenz wäre vergleichbar; es würde sich nur proportional die Wahrscheinlichkeit ändern, dass sich ausgehend von einer HPV-Infektion Krebs entwickelt.

Bezüglich der CIS-Inzidenz (siehe [Abbildung 9](#)) weist die Übereinstimmung der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten hingegen einige Defizite auf. Ein Problem besteht darin, dass CIN 3 und CIS zwar die im Rahmen epidemiologischer Studien am häufigsten erfassten präkanzerösen Zustände darstellen und diese Zustände auch in anderen Modellen (z.B. bei Choi et al. 2010; Elbasha et al. 2007) gleichzeitig verwendet werden, diese Bezeichnungen jedoch eigentlich aus verschiedenen Nomenklaturen stammen (siehe [Tabelle 3](#)). Da CIN 3-Fälle bei deutschen Krebsregistern nicht gemeldet

und registriert werden, bleibt weiterhin unklar, welcher Anteil von CIN 3 durch die Ärzte als CIS gemeldet wird. Daher wurde sowohl die alleinige CIS-Inzidenz als auch die kombinierte Inzidenz von CIN 3 und CIS des Modells zum Vergleich herangezogen. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der anhand epidemiologischer Beobachtungsdaten ab einem Alter von 50 Jahren nachgewiesene starke Rückgang von CIS bei nahezu unveränderter Krebsinzidenz zwar größtenteils aber nicht komplett durch das Modell abgebildet werden kann.

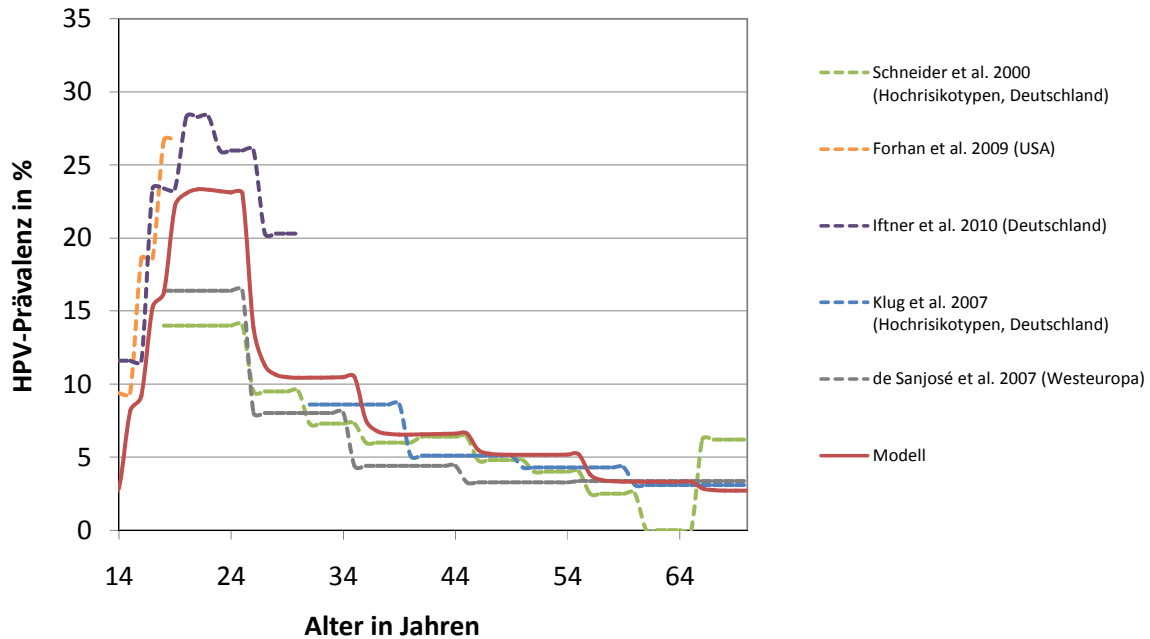


Abbildung 8: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der altersspezifischen HPV-Prävalenz

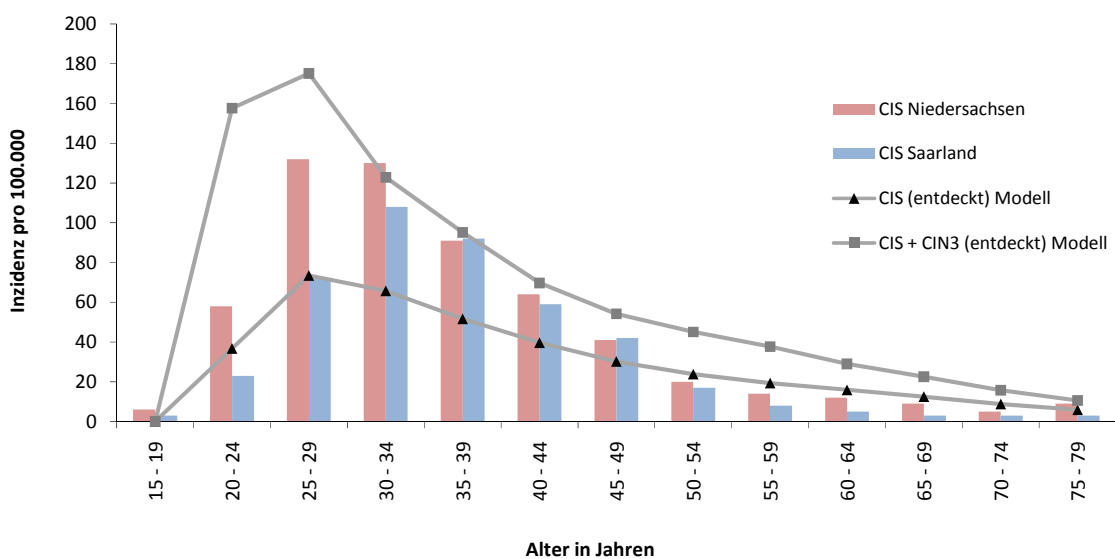


Abbildung 9: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der altersspezifischen CIS-Inzidenz (Mittelwert der Jahre 2006 und 2007)

Einige Defizite bestehen auch hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen der CIN-Prävalenz des Modells und entsprechenden Beobachtungsdaten. Obwohl auf Daten aus England zurückgegriffen werden musste, da für Deutschland bislang keine größere Studie zur CIN-Prävalenz vorliegt, entsprechen die Modellwerte für CIN 3 ungefähr der englischen Datengrundlage. Bei CIN 2 zeigt sich bis zum Alter von 30 Jahren eine sehr gute, für die höheren Altersgruppen jedoch eine ungenügende Anpassung (siehe *Abbildung 10*).

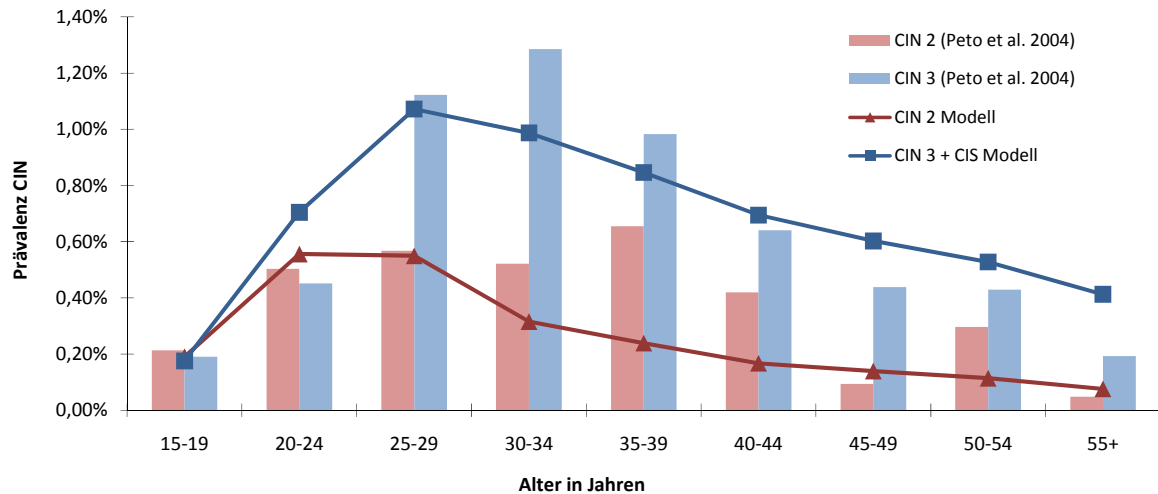


Abbildung 10: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der altersspezifischen CIN-Prävalenz

Die simulierte Krebsinzidenz weist nach der Kalibrierung des Modells eine hohe Kongruenz mit entsprechenden Beobachtungen aus Deutschland auf. Die vom Modell vorhergesagte altersstandardisierte Inzidenz liegt bei 9,79 pro 100.000 Personenjahre. Auf Basis von Daten deutscher Krebsregister ergibt sich eine Inzidenz von 9,46 pro 100.000 Personenjahre für die Jahre 2005 bis 2007. Auch die altersspezifische Gebärmutterhalskrebsmortalität stimmt gut mit deutschen Daten überein. Das Modell gibt eine altersstandardisierte jährliche Mortalität von 2,63 pro 100.000 Frauen an; laut Krebsregisterdaten liegt die beobachtete jährliche altersstandardisierte Zervixkarzinommortalität bei 2,58 pro 100.000. Die Art der Standardisierung bezieht sich auf die alte Europastandardbevölkerung. Vergleiche der vom Modell simulierten Inzidenz- und Mortalitätsraten mit beobachteten Werten aus Deutschland (Durchschnittswerte der Jahre 2005-2007) sind der *Abbildung 11* zu entnehmen.

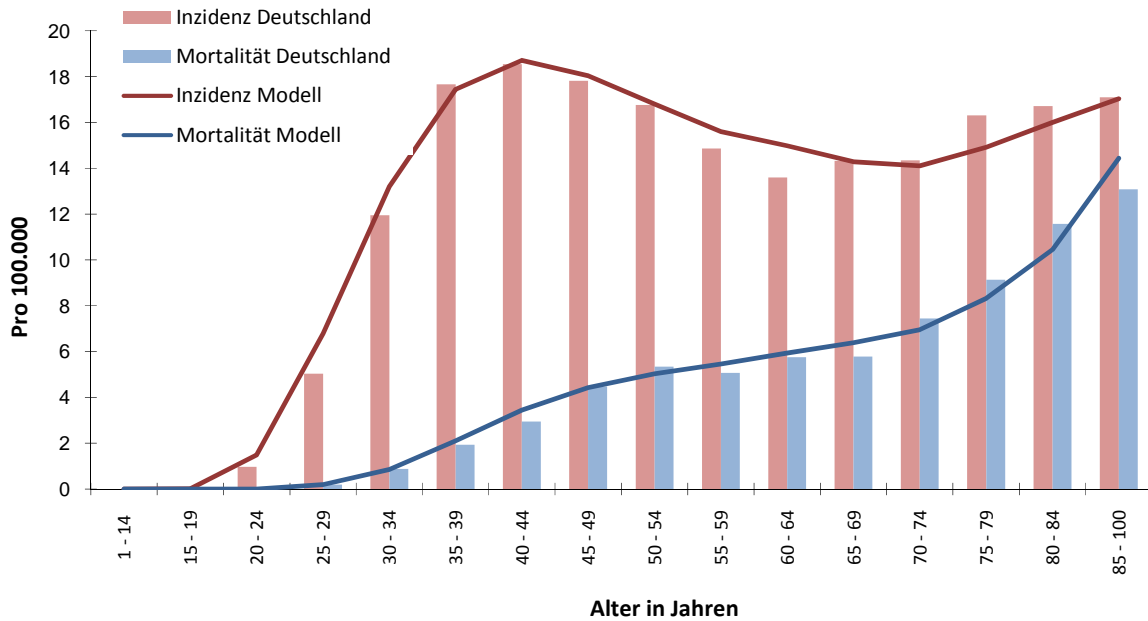


Abbildung 11: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich altersspezifischer Gebärmutterhalskrebsinzidenz und -mortalität

Hinsichtlich der Verteilung der HPV-Typen in unterschiedlichen Krankheitszuständen zeigt sich jedoch eine sehr gute Deckung (siehe [Abbildung 12](#)). Eine weitere Möglichkeit der Validierung besteht im Vergleich der aus dem Modell generierten FIGO-Stadienverteilung der inzidenten Karzinome mit der entsprechenden Verteilung aus den Krebsregisterdaten. Auch wenn die Stadienverteilung bei Krebsentdeckung nicht in den Kalibrierungsprozess einging, entspricht die vom Modell simulierte Stadienverteilung weitgehend den in Deutschland beobachteten Werten (siehe [Abbildung 13](#)). Insgesamt kann daher von einer guten Übereinstimmung zwischen den Modellvorhersagen und dokumentierten Beobachtungen ausgegangen werden. Dementsprechend können die Modellsimulationen als valide Reproduktion der epidemiologischen Situation in Deutschland bewertet werden.

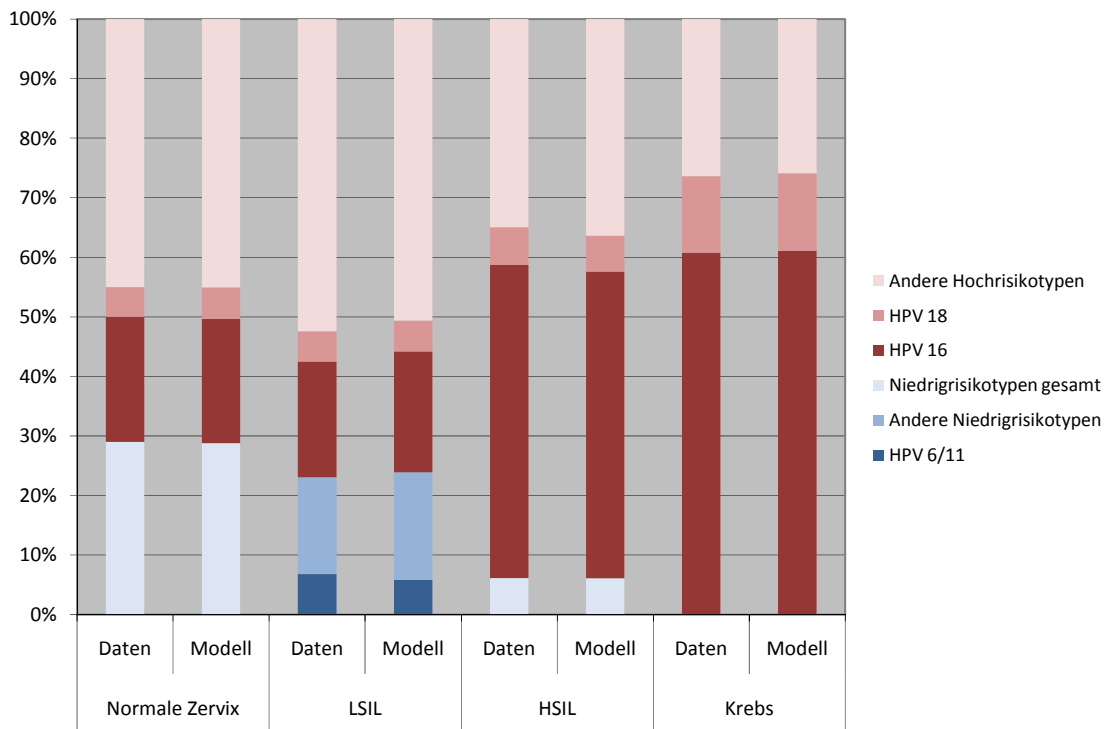


Abbildung 12: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der HPV-Typverteilung in unterschiedlichen Krankheitszuständen

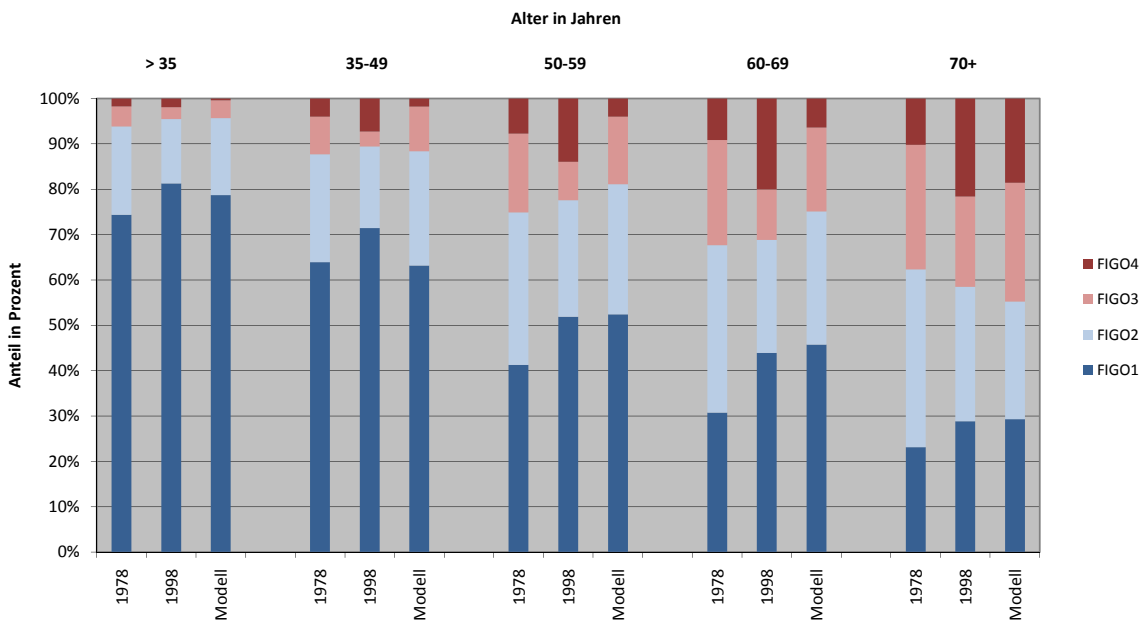


Abbildung 13: Vergleich der Modellvorhersagen mit beobachteten Daten bezüglich der FIGO-Stadienverteilung bei Krebsentdeckung

4.2 Epidemiologische Ergebnisse

4.2.1 Zukünftige Auswirkungen einer Fortführung des aktuellen Screeningprogramms

In der Basisfallanalyse wird die zusätzliche Einführung der HPV-Impfung zur derzeitigen Screeningpraxis mit der Situation des alleinigen Screenings verglichen. Bei alleiniger Fortführung der Krebsfrüherkennung mit heutigen Teilnahmeraten treten unter Basisfallannahmen in dem Analysezeitraum von 100 Jahren (ab dem Jahr 2007) ca. 271.000 Zervixkarzinomfälle und ca. 78.000 Krebstodesfälle auf. Durch das Screening werden ca. 4,7 Millionen CIN-Läsionen entdeckt und in der Folge ca. 4,1 Millionen dieser Dysplasien behandelt. Die restlichen 0,6 Millionen Dysplasien (ausschließlich CIN 1 und CIN 2) regredieren größtenteils während der 2- bzw. 1-jährigen Kontrollphase nach histologisch gesichertem CIN 1- bzw. CIN 2-Befund. Die Anteile der Dysplasien, die dabei fälschlicherweise als regrediert angenommen und infolgedessen nicht behandelt werden, sind mit 0,14% (bei CIN 1) bzw. 0,05% (bei CIN 2) sehr klein. Wesentlich größer sind mit 39,8% (bei CIN 1) und 21,2% (bei CIN 2) jedoch die Anteile an Dysplasien, die während der Kontrollphase regredieren jedoch trotzdem behandelt werden. Insgesamt sind ca. 10 Millionen Fälle von Genitalwarzen zu erwarten, wobei ca. 60% der Kondylome bei Frauen auftreten.

Bereits ohne Impfung ist für die nahe Zukunft ein Rückgang der Zervixkarzinominzidenz zu erwarten. Dieser Effekt ist jedoch nicht auf die Einführung der HPV-Impfung zurückzuführen, sondern ist eine Folge der steigenden Screeningteilnahmeraten in den 1990er Jahren (siehe Kapitel 3.2.3). In der Abbildung 14 werden die Auswirkungen einer alleinigen Fortführung der Krebsfrüherkennung mit derzeitigen Teilnahmeraten auf die Anzahl der jährlichen Zervixkarzinomfälle und Krebstodesfälle dargestellt.

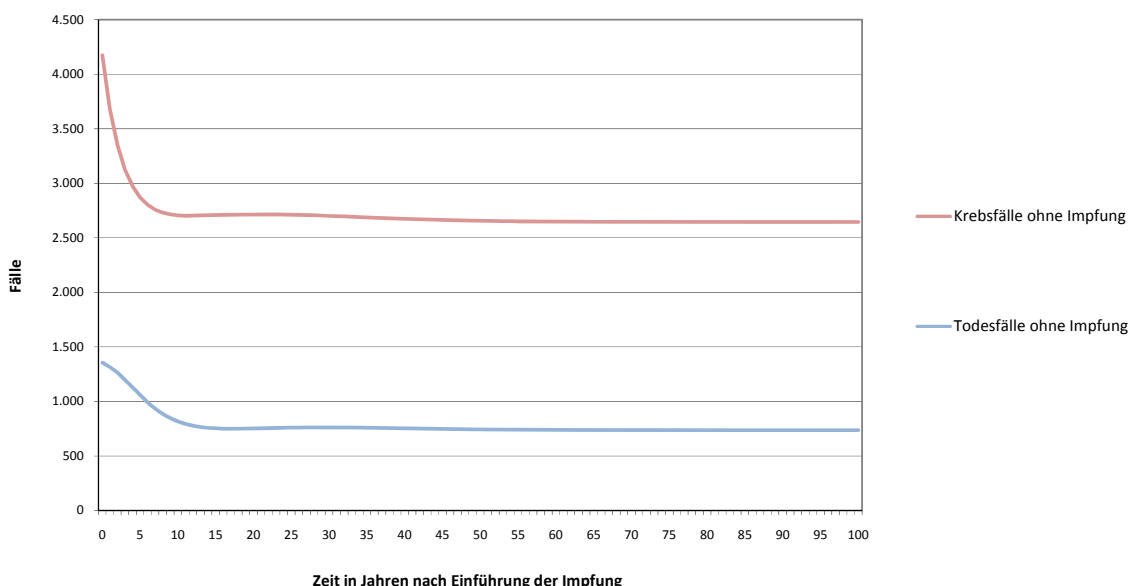


Abbildung 14: Auswirkungen einer alleinigen Fortführung des Screenings auf die Zervixkarzinom- und Todesfälle

4.2.2 Auswirkungen einer kombinierten Impf- und Screeningstrategie

Das Modell prognostiziert im Rahmen der Basisfallanalyse für die Modellbevölkerung, dass aufgrund der Einführung der HPV-Impfung innerhalb des Zeithorizontes von 100 Jahren ca. 100.000 Krebsfälle und ca. 24.000 Krebstodesfälle verhindert werden. Diese Zahlen entsprechen prozentualen Reduktionen von 37% hinsichtlich der Krebsfälle und 30% hinsichtlich der Krebstodesfälle. Das durchschnittliche Alter, in dem ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert wird, steigt um zwei Jahre von 54,6 Jahre auf 56,6 Jahre an.

Die tetravalente Impfung führt darüber hinaus in der Basisfallanalyse aufgrund ihrer zusätzlichen Schutzwirkung gegen HPV 6/11 zu einer Verhinderung von ca. 9,1 Millionen Fällen von Genitalwarzen, was einer prozentualen Reduktion von 88% entspricht. Von den ca. 9,1 Millionen verhinderten Fällen genitaler Warzen betreffen ca. 5,3 Millionen Fälle Frauen und ca. 3,8 Millionen Fälle Männer; dabei ergibt sich die Reduktion der Genitalwarzen bei Männern als indirekter Herdeneffekt aus dem Impfschutz der Frauen.

Während die bivalente Impfung laut den Modellvorhersagen im Analysezeitraum von 100 Jahren bei Frauen und Männern insgesamt ca. 91,9 Millionen HPV-Infektionen verhindern, liegt dieses Potential bei der tetravalenten Impfung bei ca. 126,9 Millionen HPV-Infektionen. Die Anzahl der entdeckten CIN geht durch die bivalente Impfung um 21% und durch die tetravalenten Impfung um 25% zurück. Die Zahl behandelter CIN-Läsionen reduziert sich durch die bivalente Impfung um 22% und durch die tetravalente Impfung um 25%. In Bezug auf die Zahl der auffälligen zytologischen Befunde beim Primärscreening ist im Modell durch die bivalente Impfung eine Reduktion um 9% und durch die tetravalente Impfung eine Verminderung um 10,3% zu verzeichnen. Die geringen Auswirkungen der Impfung auf die zytologischen Befunde sind auf die hohe Anzahl an falsch-positiven Befunden zurückzuführen. Die Reduktion betrifft nur echte CINs und von denen nur jene, die durch die impfpräventablen HPV-Typen verursacht werden. Darüber hinaus ist zu beachten, dass der Impfschutz in der Bevölkerung in den ersten Jahren des Modellzeithorizontes nur sukzessive aufgebaut wird.

Die etwas stärkere Reduktion der CIN-Befunde im Szenario mit der tetravalenten Impfung ist auf die durch HPV 6/11 verursachten CIN 1- und CIN 2-Fälle zurückzuführen. Die Wirksamkeit beider Impfstoffe gegenüber HPV16/18 wird zwar in einigen Sensitivitätsanalysen variiert, ist jedoch stets für beide Impfstoffe identisch.

Ein erster impfinduzierter Effekt hinsichtlich des Rückgangs von CIN-Läsionen ist bereits nach ca. zehn Jahren nach Einführung der Impfung zu erwarten, während sich eine impfattributable Reduktion der Zervixkarzinominzidenz erst nach frühestens 15 bis 20 Jahren einstellen wird. Bezüglich der impfbedingten Reduktion der Zervixkarzinommortalität ist ein Effekt nach ca. 30 Jahren zu erwarten. Die jeweils vollen Effekte werden nach ca. 80 bis 90 Jahren eintreten. Abbildung 15 verdeutlicht die langfristigen Folgen einer zusätzlichen Impfung im Vergleich zur alleinigen Fortführung des Screenings mit derzeitigen Teilnahmeraten. Abbildung 16 zeigt hingegen den Einfluss der tetravalenten Impfung auf die Fallzahl von HPV 6/11-assoziierten Genitalwarzen. Es wird deutlich, dass unter Basisfallannahmen (inklusive einer Impfquote von 50%) innerhalb von ca. 40 Jahren nach Einführung der tetravalenten Impfung eine Eradikation der HPV-Typen 6 und 11 erreicht werden kann.

Weiterhin fällt auf, dass die Inzidenz der Genitalwarzen auch ohne Impfung leicht sinkt. Dies ist auf indirekte Effekte durch Veränderungen in der Zellenbesetzung der sexuellen Mixing-Matrix zurückzuführen. Infolge der gestiegenen Screeningteilnahme in den 1990er Jahren kommt es zu einer Reduk-

tion der Mortalität aufgrund von Gebärmutterhalskrebs. Dies führt zu einer Änderung der Besetzung der sexuellen Mixing-Matrix im Sinne einer größeren Verfügbarkeit von Frauen in höheren Altersgruppen mit geringerer HPV-Prävalenz. Daher kommt es in dem Modell auch ohne Impfung zu einer leichten Verminderung der Genitalwarzenfälle.

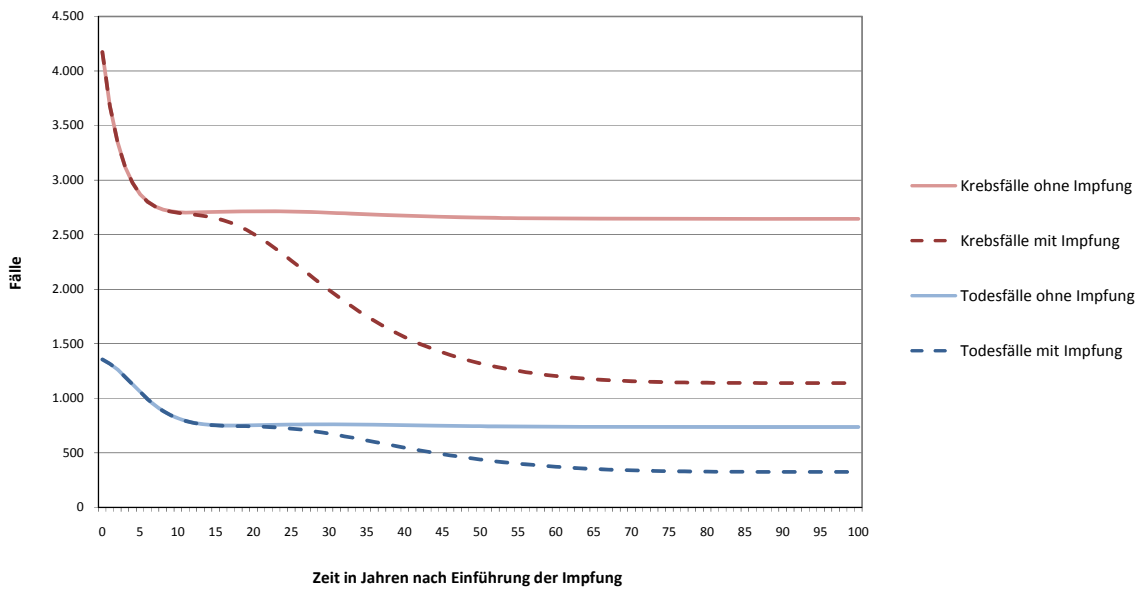


Abbildung 15: Auswirkungen einer zusätzlichen Impfung auf die Zervixkarzinom- und Todesfälle im Vergleich zur alleinigen Fortführung des Screenings

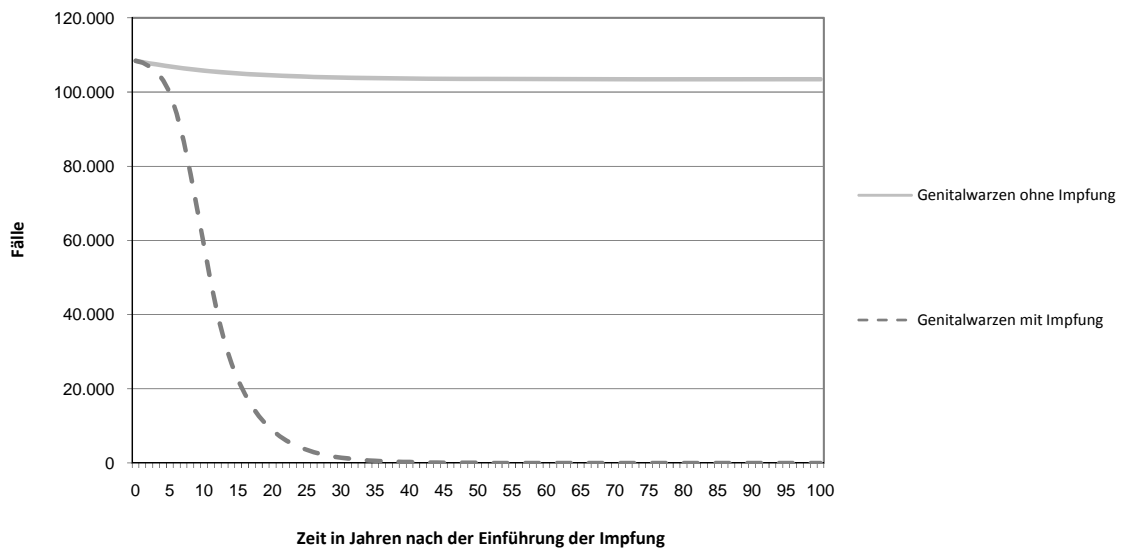


Abbildung 16: Auswirkungen der tetravalenten Impfung auf die HPV 6/11-assoziierten Genitalwarzenfälle im Zeitverlauf (bei Männern und Frauen)

4.3 Gesundheitsökonomische Ergebnisse

4.3.1 Kosten

Ohne Impfung ergeben sich aus den Modellberechnungen für den Zeitraum von 100 Jahren bei Fortführung der derzeitigen Krebsfrüherkennungsuntersuchung undiskontierte direkte Gesamtkosten in Höhe von ca. 48,6 Milliarden Euro. Dieser Wert entspricht jährlichen Kosten von ca. 486 Millionen Euro. Mit ca. 27,9 Milliarden Euro entfallen fast 60% der direkten Kosten auf das primäre Screening, was hauptsächlich auf das einjährige Screeningintervall zurückzuführen ist. Allein das Screening verursacht daher pro Jahr Kosten in Höhe von ca. 279 Millionen Euro. Die undiskontierten indirekten Kosten betragen für den Zeitraum von 100 Jahren ca. 8,2 Milliarden Euro, was jährlichen Kosten von ca. 82 Millionen Euro entspricht. [Abbildung 17](#) gibt einen Überblick über die prozentuale Aufteilung der direkten Kosten für das Szenario ohne Impfung.

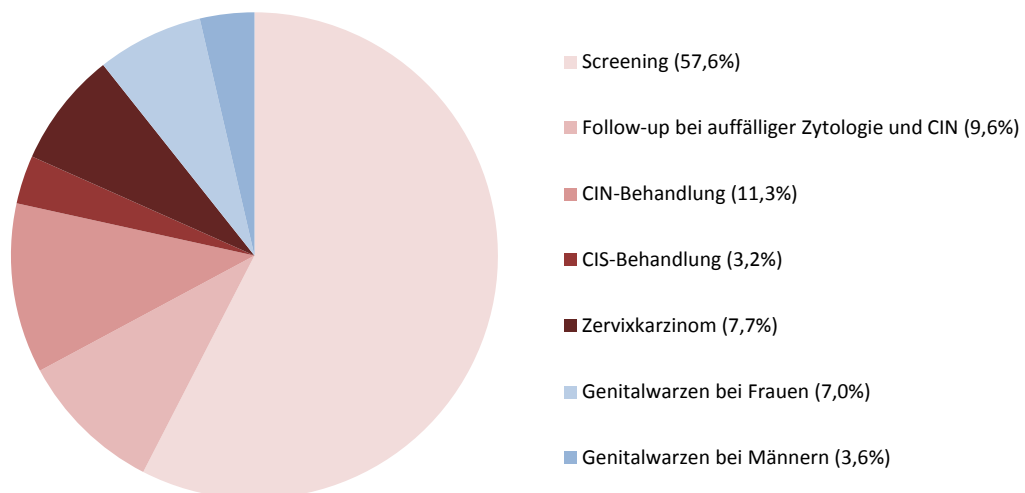


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der undiskontierten Kosten des Szenarios ohne Impfung (Gesamtkosten: ca. 48,6 Milliarden Euro)

Über einen Zeitraum von 100 Jahren prognostiziert das Modell in Bezug auf die direkten Kosten ohne Berücksichtigung der Impfkosten undiskontierte Einsparungen von ca. 4,0 Milliarden Euro (-8%) bei der bivalenten Impfung und von ca. 8,8 Milliarden Euro (-18%) bei der tetravalenten Impfung. Bei einer Diskontierung mit drei Prozent pro Jahr verringern sich diese Werte auf ca. 831 Millionen Euro (-5%) bei der bivalenten Impfung bzw. auf ca. 2,0 Milliarden Euro (-13%) bei der tetravalenten Impfung. Insgesamt kommt es jedoch aufgrund der Impfkosten in Höhe von ca. 11,5 Milliarden Euro (undiskontierter Wert) zu einer Steigerung der direkten Kosten. Undiskontiert beträgt diese Steigerung ca. 7,5 Milliarden Euro (+16%) bei der bivalenten Impfung und ca. 2,7 Milliarden Euro (+6%) bei der tetravalenten Impfung. Die diskontierten Werte der Steigerung betragen ca. 2,8 Milliarden Euro (+18%) bei der bivalenten Impfung und ca. 1,6 Milliarden Euro (+10%) bei der tetravalenten Impfung. Wird der Schutz vor Genitalwarzen bei der tetravalenten Impfung nicht berücksichtigt, erhöhen sich die direkten Kosten undiskontiert insgesamt um ca. 7,3 Milliarden Euro bzw. diskontiert um ca. 2,7 Milliarden Euro und nähern sich damit den Werten der bivalenten Impfung. Die [Tabelle 29](#) gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der undiskontierten direkten und indirekten Kosten; der [Tabelle 30](#) sind hingegen die diskontierten Werte zu entnehmen. Besonders hervorzuheben sind die hohen

Kosten des Screenings und die Kosten, die beim diagnostischen Follow-up auffälliger zytologischer Befunde bzw. beim konservativen Management (Beobachtung) von CIN 1/2 entstehen.

Tabelle 29: Übersicht über die undiskontierten Kosten der Basisfallanalyse

Kosten (in Euro)	Ohne Impfung	Bivalente Impfung	Tetravalente Impfung
Direkte Kosten			
Impfung (ohne Administration)	0,00	10.955.159.935,39	10.955.159.935,39
Impfung (mit Administration)	0,00	11.501.424.808,18	11.501.424.808,18
Screening	27.939.779.387,25	27.961.273.763,09	27.961.273.763,09
Diagnostisches Follow-up bei abnormaler Zytologie bzw. Beobachtung von CIN 1/2	4.667.233.869,00	4.193.797.323,58	4.107.962.651,91
Behandlung von CIN	5.485.025.800,31	3.993.022.340,82	3.832.299.586,82
Behandlung von CIS	1.562.631.286,90	850.048.536,22	850.048.536,22
Behandlung von invasiven Karzinomen	3.720.062.840,14	2.403.606.052,54	2.403.606.052,54
Behandlung von Genitalwarzen bei Frauen	3.432.402.035,88	3.432.025.717,47	419.040.216,03
Behandlung von Genitalwarzen bei Männern	1.747.984.273,89	1.747.724.558,97	223.693.605,58
<i>Summe der direkten Kosten</i>	<i>48.555.119.493,39</i>	<i>56.082.923.100,88</i>	<i>51.299.349.220,37</i>
Indirekte Kosten			
Behandlung von CIN	6.220.459.088,73	4.695.146.351,70	4.478.910.005,89
Behandlung von CIS	1.063.277.730,79	573.793.289,43	573.793.289,43
Behandlung von invasiven Karzinomen	610.032.387,91	365.969.536,28	365.969.536,28
Behandlung von Genitalwarzen bei Frauen	184.836.415,43	184.816.150,51	22.565.506,79
Behandlung von Genitalwarzen bei Männern	123.996.766,91	123.978.343,52	15.868.154,13
<i>Summe der indirekten Kosten</i>	<i>8.202.602.389,78</i>	<i>5.943.703.671,43</i>	<i>5.457.106.492,52</i>
Gesamtkosten			
<i>Summe der direkten und indirekten Kosten</i>	<i>56.757.721.883,17</i>	<i>62.026.626.772,31</i>	<i>56.756.455.712,89</i>

Tabelle 30: Übersicht über die mit drei Prozent pro Jahr diskontierten Kosten der Basisfallanalyse

Kosten (in Euro)	Ohne Impfung	Bivalente Impfung	Tetravalente Impfung
Direkte Kosten			
Impfung (ohne Administration)	0,00	3.461.710.617,65	3.461.710.617,65
Impfung (mit Administration)	0,00	3.634.324.337,69	3.634.324.337,69
Screening	8.825.904.690,81	8.829.505.792,55	8.829.505.792,55
Diagnostisches Follow-up bei abnormaler Zytologie bzw. Beobachtung von CIN 1/2	1.481.794.796,65	1.370.222.719,24	1.349.669.084,21
Behandlung von CIN	1.739.325.116,47	1.387.470.236,03	1.349.167.302,29
Behandlung von CIS	498.380.618,68	347.349.377,63	347.349.377,63
Behandlung von invasiven Karzinomen	1.233.412.679,69	1.013.599.190,08	1.013.599.190,08
Behandlung von Genitalwarzen bei Frauen	1.093.366.249,50	1.093.360.447,00	337.162.260,65
Behandlung von Genitalwarzen bei Männern	556.931.754,97	556.923.775,87	178.880.341,56
<i>Summe der direkten Kosten</i>	<i>15.429.115.906,78</i>	<i>18.232.755.876,10</i>	<i>17.039.657.686,67</i>
Indirekte Kosten			
Behandlung von CIN	1.978.965.256,03	1.618.577.854,89	1.566.941.207,99
Behandlung von CIS	338.862.451,36	234.757.807,03	234.757.807,03
Behandlung von invasiven Karzinomen	198.247.100,39	154.987.472,06	154.987.472,06
Behandlung von Genitalwarzen bei Frauen	58.878.271,31	58.877.958,84	18.156.341,54
Behandlung von Genitalwarzen bei Männern	39.507.069,97	39.506.503,95	12.689.235,45
<i>Summe der indirekten Kosten</i>	<i>2.614.460.149,05</i>	<i>2.106.707.596,77</i>	<i>1.987.532.064,07</i>
Gesamtkosten			
<i>Summe der direkten und indirekten Kosten</i>	<i>18.043.576.055,83</i>	<i>20.339.463.472,87</i>	<i>19.027.189.750,74</i>

Darüber hinaus fällt auf, dass die mit Genitalwarzen assoziierten Kosten auch bei einer Impfung mit dem bivalenten Impfstoff sinken, obwohl diese Impfung keine direkte Wirksamkeit gegen Niedrigrisikotypen aufweist. Ursächlich dafür ist die durch die Impfung reduzierte Mortalität, die zu Veränderungen in der Zellenbesetzung der sexuellen Mixing-Matrix führt. Infolge der geringeren Mortalität kommt es in dem Modell zu einer größeren Verfügbarkeit von Frauen in höheren Altersklassen mit niedrigerer HPV-Prävalenz und letztendlich zu einer leichten Verminderung der Genitalwarzenfälle. Ohne diesen Effekt wäre zu erwarten, dass die Gesamtkosten für die Behandlung von Genitalwarzen

bei einer Vakzinierung mit dem bivalenten Impfstoff leicht ansteigen, da sich aufgrund der impfinduzierten Reduktion der Zervixkarzinommortalität in der Population die Anzahl der Lebensjahre erhöht, in denen Infektionen mit Niedrigrisikotypen stattfinden können. Dass die Kosten für das Primärscreening in beiden Impfszenarien ansteigen, ist durch den impfinduzierten Rückgang der Zervixkarzinommortalität zu erklären, der zu einer Inanspruchnahme der Krebsfrüherkennungsuntersuchung in den gewonnenen Lebensjahren führt.

4.3.2 Kosteneffektivität

Die Basisfallanalyse führt über einen Zeithorizont von 100 Jahren mit einer Diskontierungsrate von drei Prozent und bei Einnahme einer GKV-Perspektive zu inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnissen (ICER) von 34.249 Euro je QALY und 53.807 Euro je gewonnenes Lebensjahr für die bivalente Impfung bzw. 14.711 Euro je QALY und 30.910 Euro je gewonnenes Lebensjahr für die tetravalente Impfung. Bei der Betrachtung aus einer gesellschaftlichen Perspektive liegen die ICERs hingegen bei 28.047 Euro pro QALY und 44.063 Euro pro gewonnenes Lebensjahr für die bivalente Impfung bzw. 8.984 Euro pro QALY und 18.878 Euro pro gewonnenes Lebensjahr für die tetravalente Impfung. Die detaillierten Ergebnisse der Basisfallanalyse mit den Ergebnisgrößen Kosten je QALY bzw. Kosten je gewonnenes Lebensjahr sind den Tabellen 31 und 32 zu entnehmen.

Werden als Ergebnisgrößen die Kosten je verhindertem Krebsfall bzw. verhindertem Krebstodesfall berücksichtigt, liegen die inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse aus der GKV-Perspektive bei 162.727 Euro bzw. 798.000 Euro für die bivalente Impfung und bei 93.478 Euro bzw. 458.408 Euro für die tetravalente Impfung. Obwohl die Verhinderung von Genitalwarzen bei den Analysen der tetravalenten Impfung mit gewonnenen Lebensjahren sowie verhinderten Krebs- bzw. Krebssterbefällen als Endpunkte keine Auswirkungen auf diese zu Grunde liegenden epidemiologischen Ergebnisgrößen hat, führt die Berücksichtigung der Kosteneinsparungen aufgrund der Reduktion der Genitalwarzenfälle dennoch zu niedrigeren und damit besseren Kosteneffektivitätsverhältnissen im Vergleich zu der bivalenten Impfung.

Tabelle 31: Gesundheitsökonomische Ergebnisse der Basisfallanalyse für die bivalente Impfung

Szenario	Ohne Impfung		Bivalente Impfung	
	0%	3%	0%	3%
Krebsfälle	271.181,36	88.829,45	171.267,15	71.600,33
Differenz	-	-	99.914,21	17.229,12
Todesfälle durch Krebs	78.164,00	26.896,15	54.460,96	23.382,82
Differenz	-	-	23.703,04	3.513,34
Kosten in Euro (GKV)	48.555.119.493,39	15.429.115.906,78	56.082.923.100,88	18.232.755.876,10
Differenz	-	-	7.527.803.607,49	2.803.639.969,32
Kosten in Euro (Gesellschaft)	56.757.721.883,17	18.043.576.055,83	62.026.626.772,31	20.339.463.472,87
Differenz	-	-	5.268.904.889,14	2.295.887.417,04
Verlorene Lebensjahre (LYs)	1.454.239,00	377.883,99	1.027.400,22	325.778,91
Differenz	-	-	426.838,77	52.105,07
Verlorene QALYs	1.981.619,83	547.616,98	1.409.212,93	465.757,15
Differenz	-	-	572.406,90	81.859,83
Inkrementelle Kosten in Euro pro LY (GKV-Perspektive)	-	-	17.636,18	53.807,43
Inkrementelle Kosten in Euro pro LY (Perspektive der Gesellschaft)	-	-	12.344,02	44.062,65
Inkrementelle Kosten in Euro pro QALY (GKV-Perspektive)	-	-	13.151,14	34.249,28
Inkrementelle Kosten in Euro pro QALY (Perspektive der Gesellschaft)	-	-	9.204,82	28.046,57

Tabelle 32: Gesundheitsökonomische Ergebnisse der Basisfallanalyse für die tetravalente Impfung

Szenario	Ohne Impfung		Tetravalente Impfung	
	0%	3%	0%	3%
Diskontierung				
Krebsfälle	271.181,36	88.829,45	171.267,15	71.600,33
Differenz	-	-	99.914,21	17.229,12
Todesfälle durch Krebs	78.164,00	26.896,15	54.460,96	23.382,82
Differenz	-	-	23.703,04	3.513,34
Kosten in Euro (GKV)	48.555.119.493,39	15.429.115.906,78	51.299.349.220,37	17.039.657.686,67
Differenz	-	-	2.744.229.726,98	1.610.541.779,89
Kosten in Euro (Gesellschaft)	56.757.721.883,17	18.043.576.055,83	56.756.455.712,89	19.027.189.750,74
Differenz	-	-	1.266.170,28	983.613.694,91
Verlorene Lebensjahre (LYs)	1.454.239,00	377.883,99	1.027.400,22	325.778,91
Differenz	-	-	426.838,77	52.105,07
Verlorene QALYs	1.981.619,83	547.616,98	1.298.422,58	438.136,12
Differenz	-	-	683.197,24	109.480,86
Inkrementelle Kosten in Euro pro LY (GKV-Perspektive)	-	-	6.429,20	30.909,50
Inkrementelle Kosten in Euro pro LY (Perspektive der Gesellschaft)	-	-	kostensparend	18.877,50
Inkrementelle Kosten in Euro pro QALY (GKV-Perspektive)	-	-	4.016,75	14.710,72
Inkrementelle Kosten in Euro pro QALY (Perspektive der Gesellschaft)	-	-	kostensparend	8.984,34

4.4 Sensitivitätsanalysen

In Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit der Ergebnisse gegenüber Veränderungen der Basisfallannahmen untersucht. Es wurden vor allem univariate deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen jeweils nur ein Parameter verändert wurde, während allen anderen Parametern die entsprechenden Basisfallwerte zu Grunde lagen. Im Folgenden werden die Ergebnisse in detaillierter Form wiedergegeben; dabei werden die epidemiologischen Auswirkungen und die gesundheitsökonomischen Effekte getrennt behandelt.

4.4.1 Epidemiologische Auswirkungen

Impfalter

Mit höherem Impfalter sinkt sowohl die Reduktion der Anzahl der Krebsneuerkrankungen als auch die der Krebstodesfälle im Beobachtungszeitraum. Wird die Impfung beispielsweise erst mit 20 Jahren angeboten, sinkt die Anzahl der verhinderten Krebsfälle von 99.914 in der Basisfallanalyse auf 70.512 (ca. 70%) in dem Szenario mit dem veränderten Impfalter. Wird die Impfung erst mit 30 Jahren oder sogar erst mit 40 Jahren angeboten sinkt diese Zahl weiter auf 27.249 bzw. 17.399 verhinderte Krebsfälle. Bei Beibehaltung der sonstigen Basisfallannahmen stellt ein Impfalter von 14 Jahren in diesem Zusammenhang jedoch eine Ausnahme dar, da hier im Vergleich zur Impfung mit 12 Jahren mehr Krebsfälle (103.598 vs. 99.914) und Todesfälle (24.811 vs. 23.703) verhindert werden können. Ein ähnlicher Vorteil ergibt sich bei einem Impfalter von 16 Jahren. Dies ist auf die in der Basisfallanalyse getätigten Annahmen zur zeitlichen Begrenzung der Schutzdauer zurückzuführen. Solange keine deutlich längere Schutzdauer als im Durchschnitt 20 Jahre (davon 10 Jahre konstanter Schutz wie in der Basisfallanalyse angenommen) gewährleistet werden kann, ist es daher effektiver, die Impfung im Alter von 14 oder 16 Jahren anstatt mit 12 Jahren durchführen zu lassen. Den [Abbildungen 18 und 19](#) sind die Anzahl der Krebsfälle bzw. die Anzahl der Krebstodesfälle im Beobachtungszeitraum in

Abhängigkeit des Alters bei Impfung zu entnehmen. Abbildung 20 gibt einen Überblick über die verhinderten Fälle.

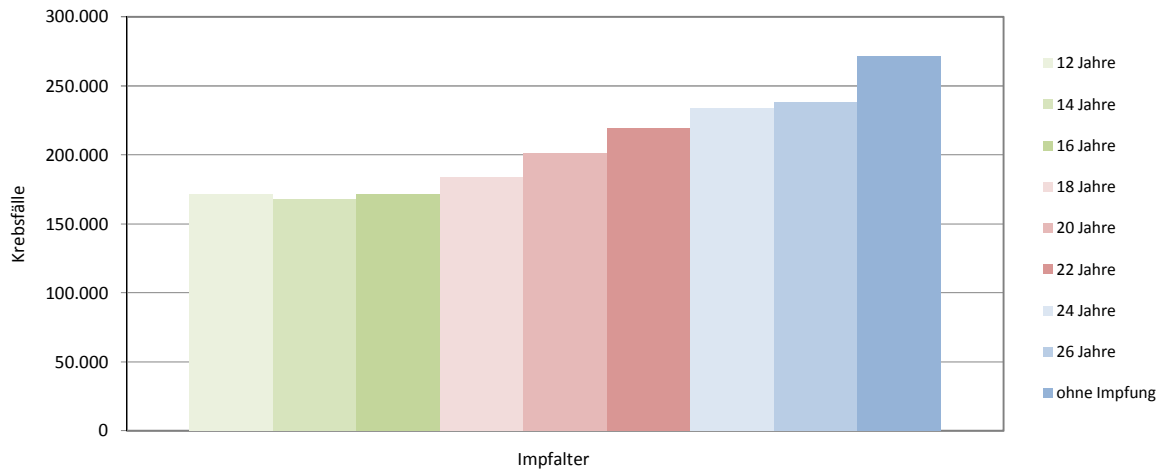


Abbildung 18: Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des Impfalters

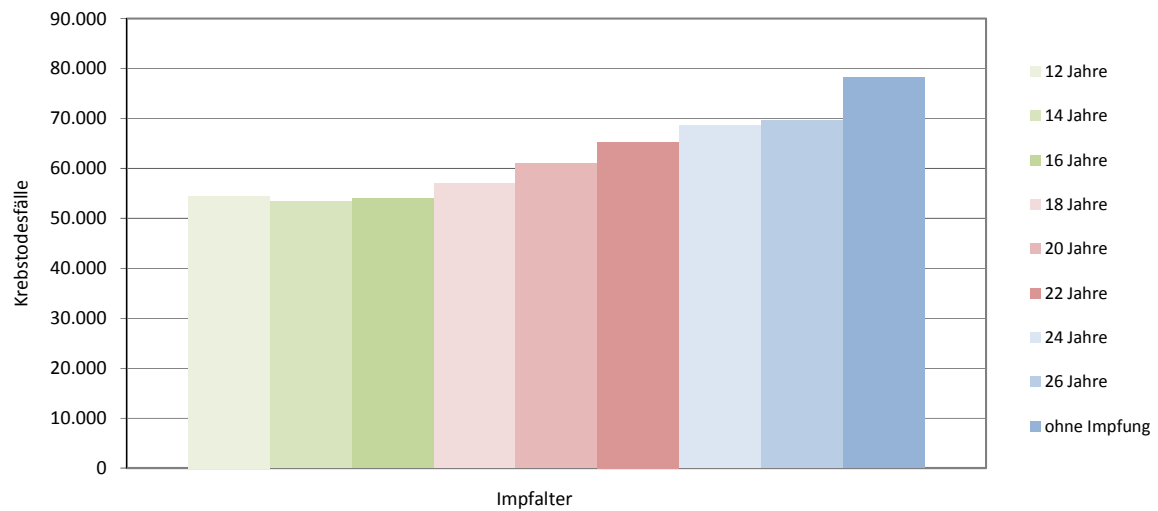


Abbildung 19: Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des Impfalters

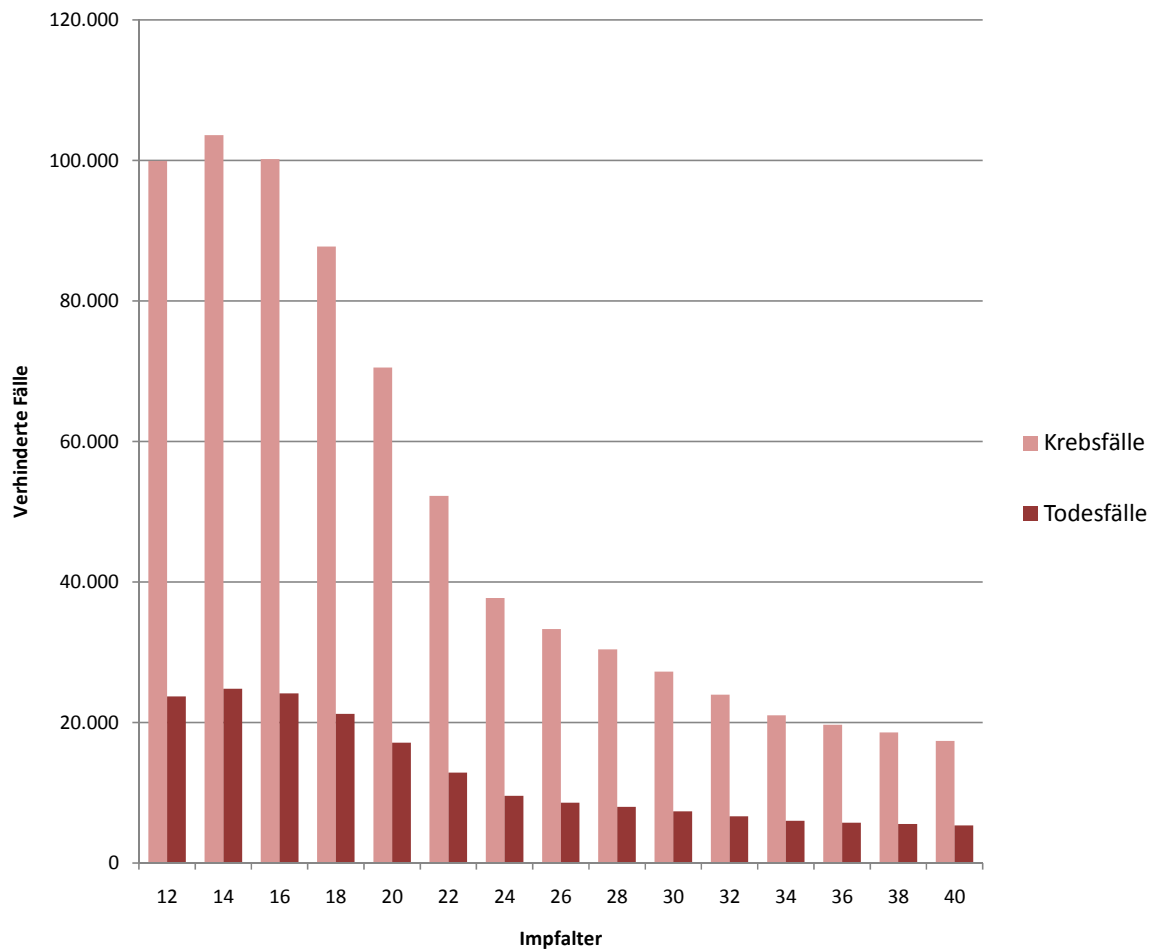


Abbildung 20: Verhinderte Krebs- und Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des Impfaltes

Impfquote

Mit zunehmender Durchimpfung ist auch ein stärkeres Absinken der Zervixkarzinomfälle sowie der entsprechenden Todesfälle zu erwarten. Während eine Impfquote von 20% lediglich zu einer Verringerung der Krebstodesfälle von ca. 11.000 (-14%) führt, kann mit einer Durchimpfung von 80% eine Reduktion um über 32.000 (-41%) Fälle erreicht werden. Die Abbildungen 21 und 22 verdeutlichen den Zusammenhang zwischen der Impfquote und der Anzahl der auftretenden Krebs- bzw. Krebssterbefälle. In Abbildung 23 findet sich als Ergänzung eine Übersicht über die verhinderten Fälle.

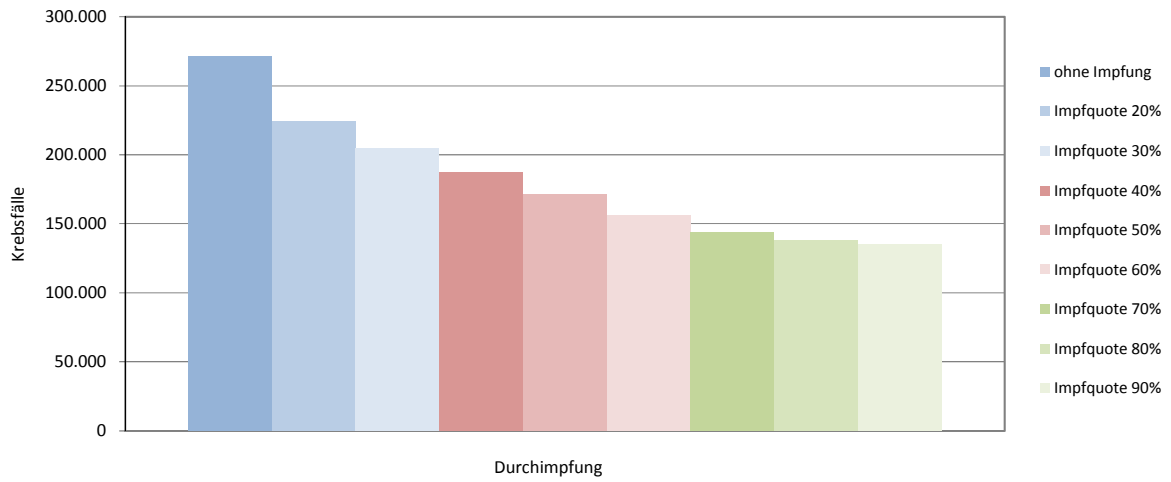


Abbildung 21: Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Durchimpfung

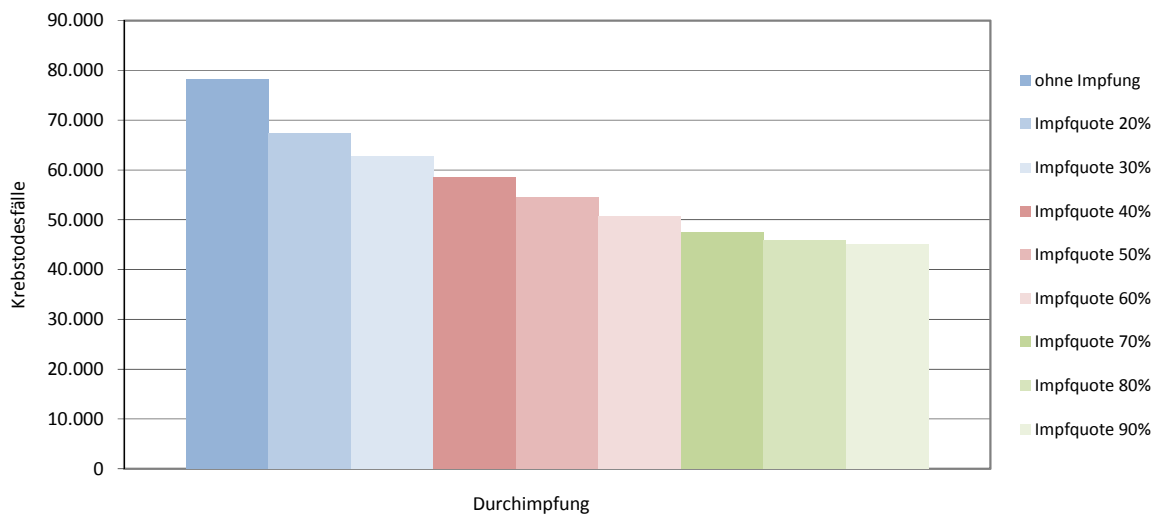


Abbildung 22: Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Durchimpfung

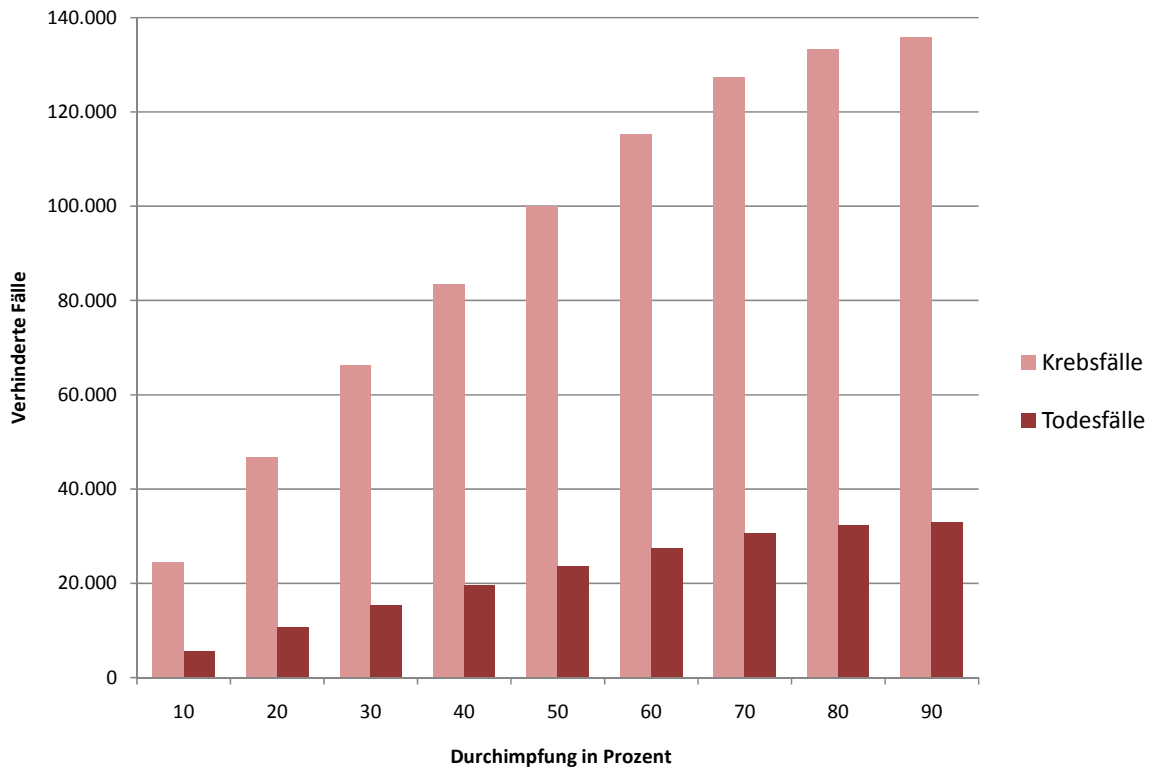


Abbildung 23: Verhinderte Krebs- und Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Impfquote

Schutzdauer

In der Basisfallanalyse wurde von einer konstanten Schutzdauer von zehn Jahren, gefolgt von einer im Durchschnitt zehnjährigen Phase des Nachlassens des Impfschutzes ausgegangen. Wird die konstante Schutzdauer bei Beibehaltung des schrittweisen Immunitätsverlustes in der zweiten Phase verlängert, so steigt auch die Anzahl der verhinderten Fälle. Während in der Basisfallanalyse 99.914 Zervixkarzinomfälle verhindert werden können, erhöht sich diese Zahl auf 110.446 Fälle, wenn die konstante Phase 30 Jahre umfasst. Eine lebenslange Immunität führt indessen zu einer Verhinderung von 112.845 Krebsfällen. In Bezug auf die Zervixkarzinommortalität können bei Annahme einer lebenslangen Immunität 27.015 Krebssterbefälle verhindert werden. Dies entspricht gegenüber der Basisfallanalyse einer Steigerung von lediglich 14%. In [Abbildung 24](#) werden die Auswirkungen der Schutzdauer auf die epidemiologischen Ergebnisse dargestellt. Sollte sich die Schutzdauer nur auf eine Periode von zehn Jahren erstrecken, ohne dass sich eine Phase des sukzessiven Immunitätsverlustes anschließt, können innerhalb eines Zeitraumes von 100 Jahren bei Beibehaltung der sonstigen Basisfallannahmen 85.842 Zervixkarzinomfälle und 20.163 Zervixkarzinomtodesfälle verhindert werden. Gegenüber der reinen Basisfallanalyse entspricht dies einer prozentualen Reduktion um 14% bzw. 15%.

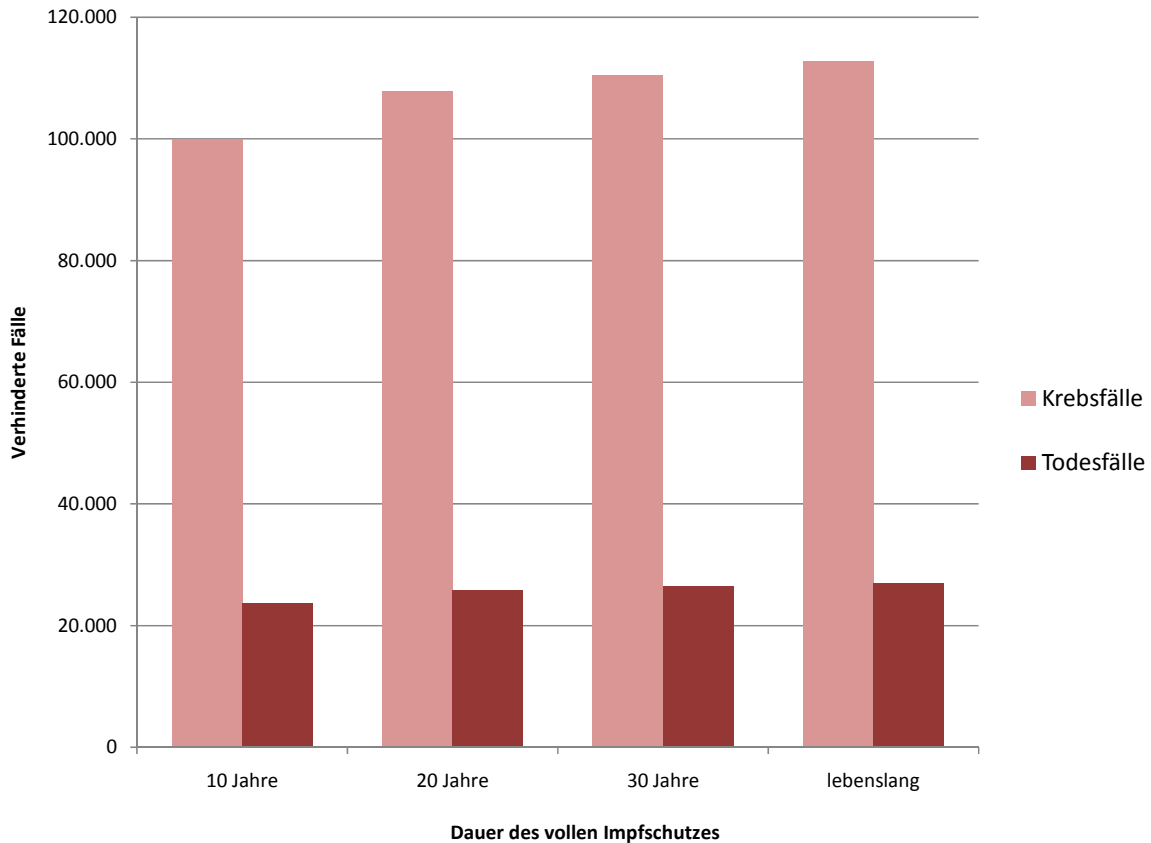


Abbildung 24: Verhinderte Krebs- und Todesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit der Schutzdauer

Kreuzprotektion

Wird das impfstoffspezifische Kreuzprotektionspotential in der Analyse berücksichtigt steigt die Anzahl der verhinderten Krebsfälle innerhalb von 100 Jahren um 13% auf 112.664 bei der tetravalenten Impfung und um 19% auf 118.662 bei der bivalenten Impfung (siehe [Abbildung 25](#)).

Impf- und Screeningbeteiligung

Falls sich diejenigen Mädchen bzw. Frauen, die niemals am Screening teilnehmen, auch nicht impfen lassen, weil sie beispielsweise zu einer Personengruppe gehören, die präventive Maßnahmen nicht oder nur ungenügend erreicht, sinkt die Anzahl der verhinderten Krankheitsfälle auf 88.574. Das entspricht im Vergleich zur Basisfallanalyse einer Reduktion von 11%. Sollte sich der Anteil an Frauen, die niemals am Screening teilnehmen bei geimpften Frauen im Vergleich zu dem Szenario ohne Impfung von 7% auf 15% erhöhen, da sich die geimpften Mädchen bzw. Frauen ausreichend geschützt fühlen, verringert sich die Anzahl der vermiedenen Zervixkarzinomfälle auf 98.209, was gegenüber der Basisfallanalyse eine Reduktion von 1,7% darstellt.

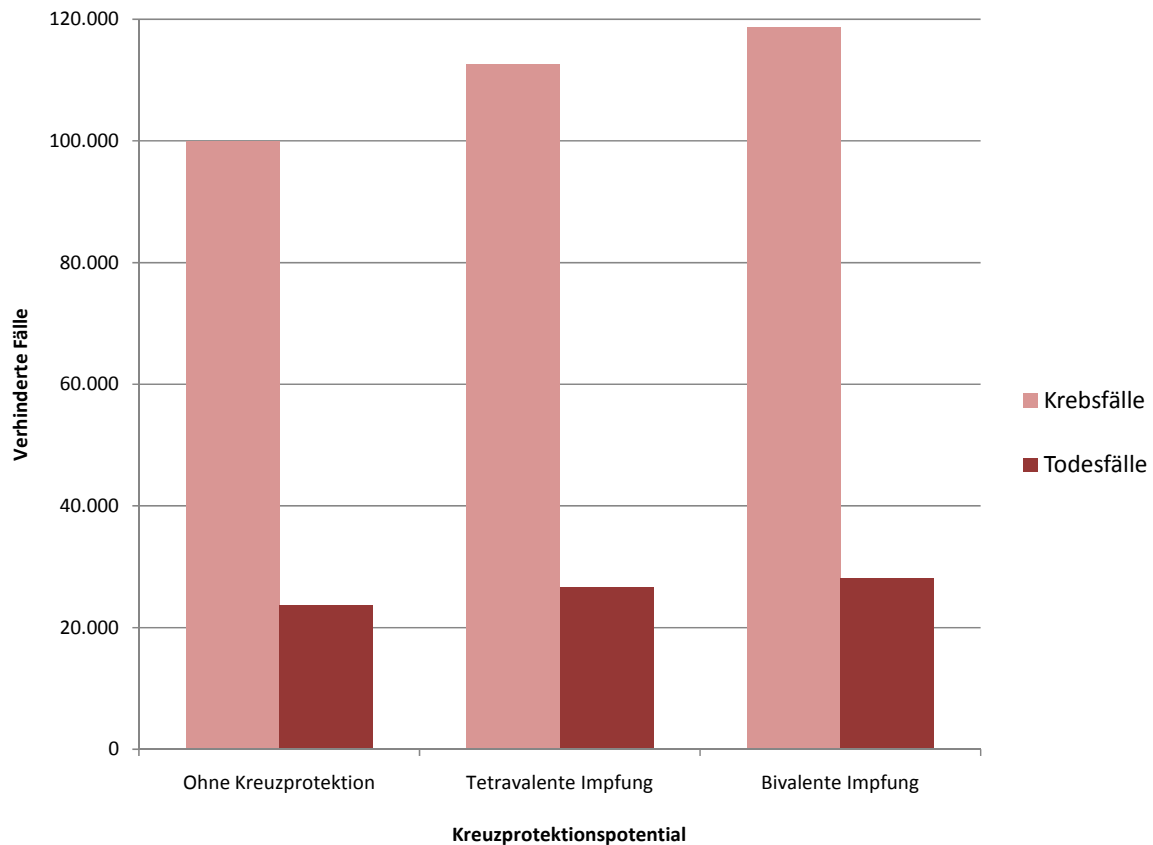


Abbildung 25: Verhinderte Krebs- und Krebstodesfälle innerhalb von 100 Jahren in Abhängigkeit des impfstoffspezifischen Kreuzprotektionspotentials

4.4.2 Gesundheitsökonomische Auswirkungen

Die Modellresultate in Form der Kosteneffektivitätsverhältnisse waren generell wenig sensitiv gegenüber Variationen der Lebensqualitätsverluste. Gegenüber Veränderungen des Impfalters, der Impfquote und des Impfpriees zeigte sich hingegen eine relativ hohe Sensitivität. Die Höhe der Diskontierungsrate hatte erwartungsgemäß den größten Einfluss auf die Ergebnisse. Eine Modifikation der Dauer des Impfschutzes hatte hingegen nur einen verhältnismäßig geringen bis moderaten Effekt. Mit einer Variation der Behandlungskosten und der Administration einer Auffrischimpfung waren ebenso nur geringe bis moderate Veränderungen der Kosteneffektivitätsverhältnisse assoziiert. Dass die Variation der direkten Behandlungskosten bei der bivalenten Impfung nur zu geringen, bei der tetravalenten Impfung jedoch zu moderaten Auswirkungen führte, ist damit zu begründen, dass bei der Evaluation der tetravalenten Impfung die Kosten von Genitalwarzen eine bedeutende Rolle spielen. Die Berücksichtigung des impfstoffspezifischen Kreuzprotektionspotentials führte teilweise zu deutlichen Verbesserungen der Kosteneffektivitätsverhältnisse, insbesondere in Bezug auf den bivalenten Impfstoff, da dieser in klinischen Studien einen höheren Schutz vor Infektionen mit phylogenetisch verwandten HPV-Typen aufweisen konnte als der tetravalente Impfstoff.

Den Abbildungen 26 und 27 sind grafische Darstellungen der Ergebnisse ausgewählter univariater Sensitivitätsanalysen in Form von Tornadodiagrammen zu entnehmen. Abbildung 28 verdeutlicht die Auswirkungen der Höhe der Diskontierungsrate auf die Anzahl der gewonnenen QALYs. Hier zeigt

sich, dass durch eine Diskontierung der Gesundheitseffekte die schwerwiegendere Erkrankung (Zervixkarzinom) im Verhältnis zu den Genitalwarzen an Bedeutung verliert. Die Tabellen 33 und 34 fassen die Resultate verschiedener Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Kosteneffektivitätsverhältnisses zusammen. Tabelle 35 gibt Auskunft über multivariate Best-case- und Worst-case-Szenarien.

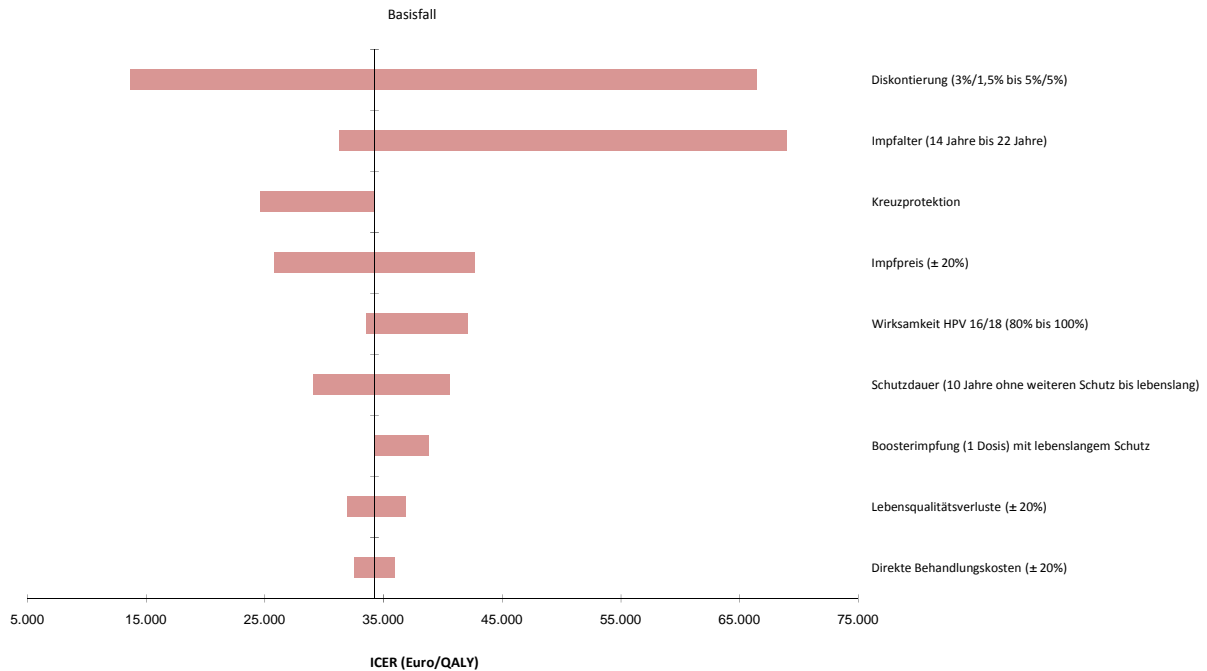


Abbildung 26: Ergebnisse univariater Sensitivitätsanalysen für die bivalente Impfung aus GKV-Perspektive

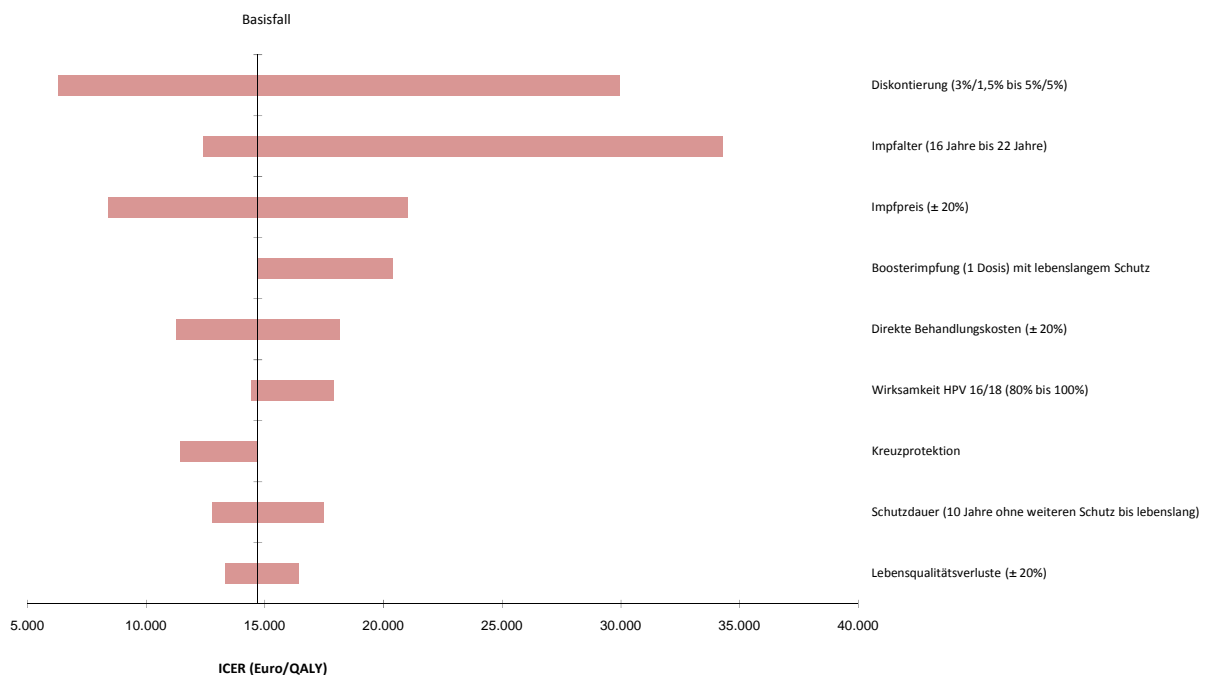


Abbildung 27: Ergebnisse univariater Sensitivitätsanalysen für die tetravalente Impfung aus GKV-Perspektive

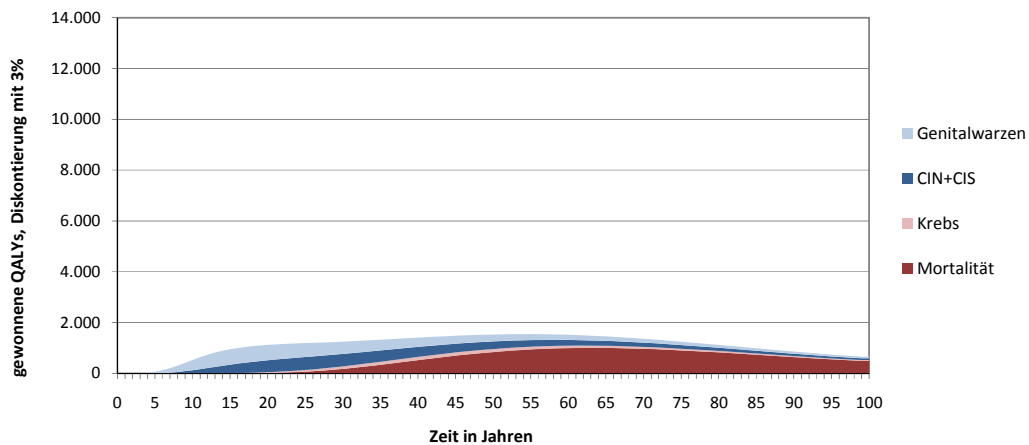
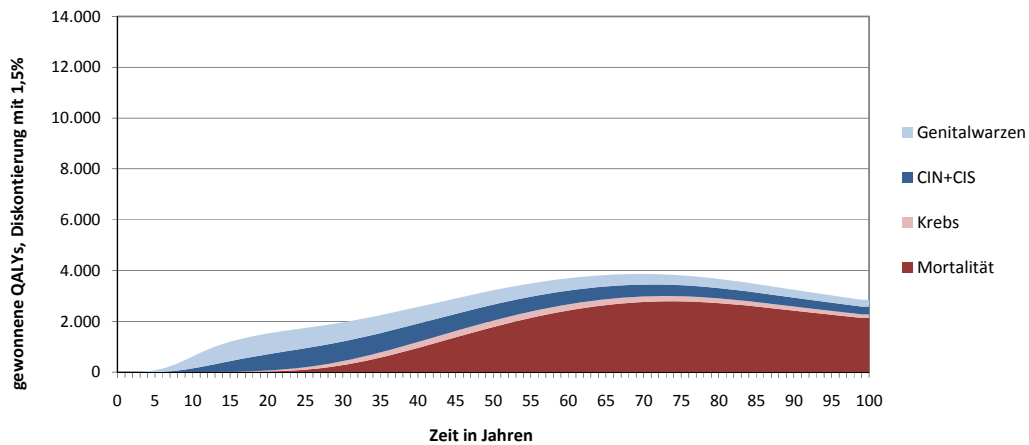
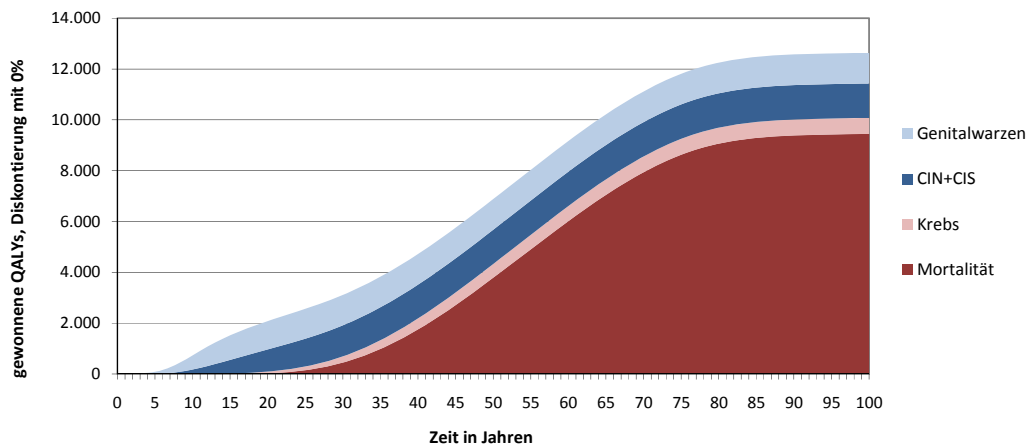


Abbildung 28: Durch die tetravalente Impfung gewonnene QALYs in Abhängigkeit der Diskontierungsrate

Impfung von Jungen

Neben der Untersuchung von Auswirkungen der Parameterunsicherheit wurden in weiteren Analysen unterschiedliche Szenarien wie beispielsweise die Ausweitung der Impfpflicht auf Jungen betrachtet (siehe [Tabelle 36](#)). Die zusätzliche Impfung von 12-jährigen Jungen führt im Vergleich zur

Impfung von 12-jährigen Mädchen bei Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis zu sehr ungünstigen Kosteneffektivitätsverhältnissen. Werden Jungen und Mädchen mit einer Durchimpfung von jeweils 50% geimpft, liegt das ICER aus der Sichtweise der GKV bei einem Vergleich mit der Strategie, bei der nur Mädchen geimpft werden, bei 130.449 Euro pro QALY für die bivalente Impfung und bei 117.240 Euro pro QALY für die tetravalente Impfung. Sollte die Durchimpfung bei 12-jährigen Mädchen auf 20% sinken, würde eine zusätzliche Impfung von Jungen mit ähnlicher Impfquote zu einem ICER von unter 60.000 Euro pro QALY bei der bivalenten und unter 40.000 Euro pro QALY bei der tetravalenten Impfung führen. Insgesamt würden damit jedoch immer noch weniger Krebsfälle verhindert werden, als wenn Mädchen zu 40% und Jungen gar nicht geimpft würden (75.152 vs. 83.567 Krebsfälle).

Screeningbeteiligung

Im Rahmen der epidemiologischen Analysen hatte sich gezeigt, dass eine Erhöhung des Anteils der Frauen, die niemals am Screening teilnehmen, unter den geimpften Frauen zu geringfügig weniger verhinderten Krebserkrankungsfällen führt. Trotz dieses negativen Effektes auf die Inzidenz und Mortalität verbessert sich das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis in diesem Szenario jedoch leicht, da mit der verringerten Teilnahme am Screening auch Kostenersparnisse einhergehen. Die Kosteneffektivitätsverhältnisse liegen bei Einnahme einer GKV-Perspektive für die bivalente Impfung bei 33.657 Euro je QALY und für die tetravalente Impfung bei 14.137 Euro je QALY.

ICER-Äquivalenz beider Impfstoffe

Da die beiden verfügbaren Impfstoffe trotz unterschiedlicher Wirkprofile derzeit zum gleichen Preis angeboten werden, ist es von Interesse zu erfahren, bei welchem Preisunterschied beide Impfstoffe ein vergleichbares Kosteneffektivitätsverhältnis erzielen. Bleibt das Kreuzprotektionspotential unberücksichtigt und wird eine GKV-Perspektive eingenommen, so liegt diese Preisdifferenz bei 21,96 Euro pro Impfstoffdosis, d.h. die bivalente Impfung müsste pro Dosis für 128,45 Euro angeboten werden, um ebenso kosteneffektiv wie die tetravalente Impfung zu sein. Wird auf eine Diskontierung verzichtet, liegt die Preisdifferenz bei 71,79 Euro je Impfstoffdosis und der Impfstoffpreis müsste 78,62 Euro je Dosis betragen. Wird hingegen das impfstoffspezifische Kreuzprotektionspotential berücksichtigt, liegt die Preisdifferenz bei Beachtung der Diskontierung bei 18,03 Euro pro Impfstoffdosis.

Screeningeantrittsalter und -intervall

Mit der Einführung der HPV-Impfung ist auch die Frage verbunden, ob sich bei implementierter Impfung eine Modifikation der derzeitigen Screeningstrategie lohnt. Eine entsprechende Optimierung des zytologischen Screeningprogramms könnte zum einen in der Verlängerung des Screeningintervalls oder zum anderen in der Verzögerung des Screeningeantrittsalters liegen. Daher erfolgte im Rahmen von Sensitivitätsanalysen ein Vergleich unterschiedlicher Screeningmodalitäten, wobei das Screeningintervall zwischen einem Jahr und fünf Jahren und das Screeningeantrittsalter in Zweijahresschritten zwischen 18 Jahren und 30 Jahren variiert wurden. [Tabelle 37](#) sind die Ergebnisse dieses Vergleiches zu entnehmen. Die [Abbildungen 29 und 30](#) zeigen die dazugehörigen Kosteneffektivitätsdiagramme für die Variation des Screeningeantrittsalters bei ein- bzw. zweijährigen Screeningintervallen. Wie beiden Grafiken zu entnehmen ist, führt eine gleichzeitig mit der Einführung der Impfung

umgesetzte Verlängerung des Screeningintervalls auf zwei Jahre im Vergleich zur alleinigen Fortführung der jetzigen Screeningpraxis ohne Impfung zu Kosteneffektivitätsverhältnissen, die im Südostquadranten des Kosteneffektivitätsdiagramms liegen. Dies bedeutet, dass die entsprechenden Strategien (inklusive Impfung) verglichen mit der derzeitigen Screeningpraxis ohne Impfung zwar geringere Effekte (in Form einer höheren Anzahl verlorener QALYs) aufweisen, jedoch gleichzeitig auch geringere Kosten verursachen.

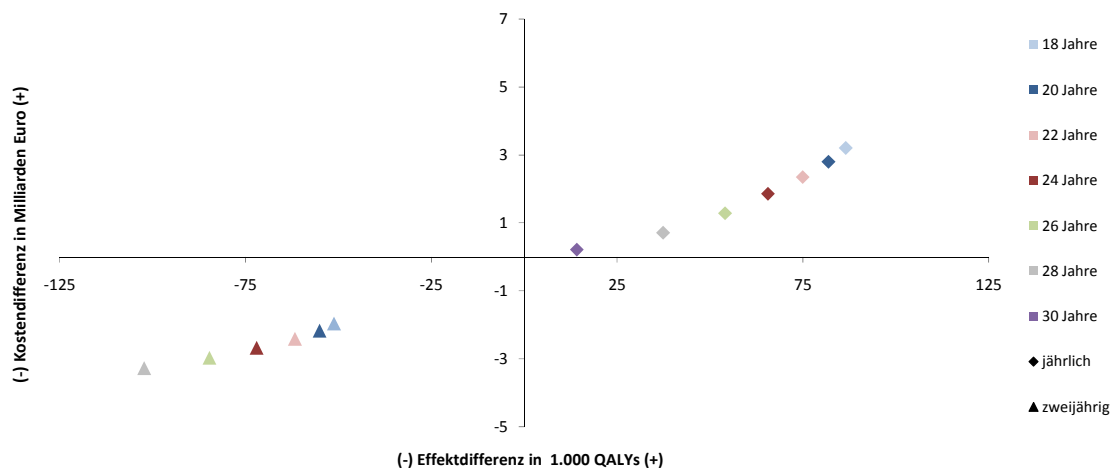


Abbildung 29: Kosteneffektivität kombinierter Impf- und Screeningstrategien (bivalente Impfung + Screening mit unterschiedlichem Screeningeintrittsalter und Screeningintervall im Vergleich zur derzeitigen Praxis) aus GKV-Perspektive

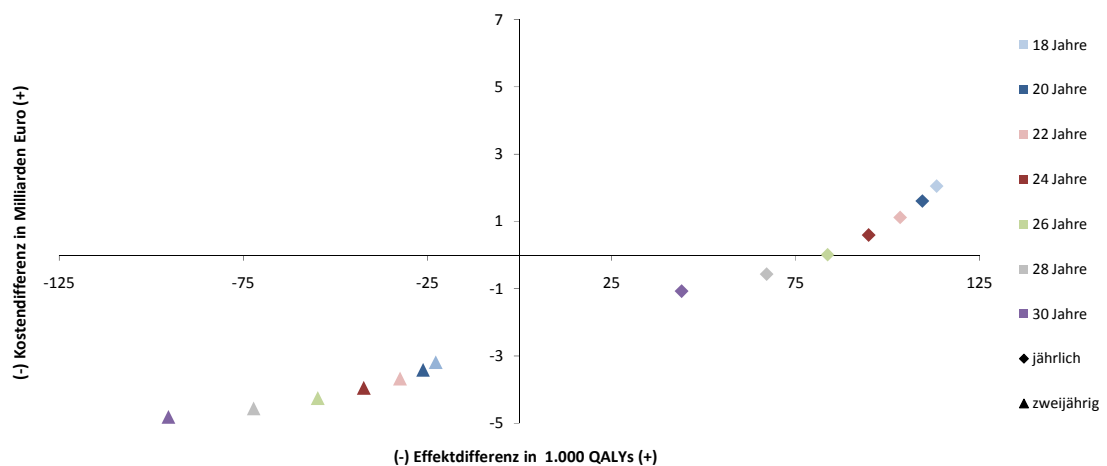


Abbildung 30: Kosteneffektivität kombinierter Impf- und Screeningstrategien (tetraivalente Impfung + Screening mit unterschiedlichem Screeningeintrittsalter und Screeningintervall im Vergleich zur derzeitigen Praxis) aus GKV-Perspektive

Best- und Worst-case-Szenarien

In zwei multivariaten Analysen im Sinne von Best- und Worst-case-Szenarien wurden die kumulativen Effekte einer simultanen Veränderung impfrelevanter und ökonomischer Parameter untersucht. Das Best-case-Szenario führte mit 131.286 verhinderten Zervixkarzinomfällen bei Einnahme einer GKV-Perspektive zu Kosteneffektivitätsverhältnissen von 18.291 Euro je QALY für die bivalente Impfung

und 5.152 Euro je QALY für die tetravalente Impfung. Im Worst-case-Szenario lagen die Kosteneffektivitätsverhältnissen mit 80.483 verhinderten Zervixkarzinomfällen aus der GKV-Perspektive bei 50.300 Euro je QALY für die bivalente Impfung und 26.532 Euro je QALY für die tetravalente Impfung. Tabelle 35 gibt detaillierte Auskunft über die Annahmen und Ergebnisse beider Analysen.

Tabelle 33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bezüglich der Impfparameter

Parameter	Analyse	Wert	Verhinderte Fälle (undiskontiert)		Bivalente Impfung		Tetravalente Impfung	
			Krebsfälle	Todesfälle	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft
Impfalter	Basisfallanalyse	12 Jahre	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	14 Jahre	103.598	24.811	31.255	25.040	12.689	6.946
		16 Jahre	100.194	24.152	31.604	25.332	12.401	6.627
		18 Jahre	87.735	21.227	37.008	30.672	14.780	8.997
		20 Jahre	70.512	17.137	48.444	42.036	20.695	14.907
		22 Jahre	52.264	12.867	68.973	62.485	34.267	28.419
		24 Jahre	37.693	9.563	101.082	94.591	61.332	55.380
		26 Jahre	33.317	8.595	113.542	107.095	70.347	64.423
		28 Jahre	30.398	8.003	124.586	118.220	79.300	73.419
		30 Jahre	27.249	7.359	140.385	134.101	92.100	86.259
Impfeffektivität (HPV 16/18)	Basisfallanalyse	98%	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	80%	84.931	19.990	42.172	35.961	17.887	12.215
		90%	93.336	22.065	37.385	31.179	16.002	10.298
		100%	101.537	24.109	33.544	27.342	14.414	8.683
Kreuzprotektion	Basisfallanalyse	0%	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	32,5% (tetravalente Impfung)	112.664	26.684	-	-	11.429	4.832
		68,4% (bivalente Impfung)	118.662	28.172	24.576	16.861	-	-
Dauer der stabilen Schutzwirkung	Basisfallanalyse	10 Jahre	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	20 Jahre	107.874	25.735	31.566	25.326	13.521	7.745
		30 Jahre	110.446	26.423	30.935	24.686	13.243	7.455
		lebenslang	112.845	27.015	29.050	22.708	12.794	6.906
Boosterimpfung	Basisfallanalyse	Keinen Booster	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	1 Booster für lebenslange Immunität	112.845	27.015	38.855	32.512	20.393	14.504
		2 Booster für lebenslange Immunität	112.845	27.015	45.914	39.571	25.864	19.975
Nachlassen des Impfschutzes (im Anschluss an die Periode der stabilen Schutzwirkung)	Basisfallanalyse	0,1 pro Jahr	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	0,03 pro Jahr	107.018	25.555	32.010	25.779	13.723	7.958
		0,05 pro Jahr	104.437	24.877	32.767	26.544	14.059	8.306
		0,2 pro Jahr	95.017	22.455	36.126	29.951	15.529	9.837
		1,0 pro Jahr (kein weiterer Impfschutz)	85.842	20.163	40.607	34.493	17.481	11.864
Impfquote	Basisfallanalyse	0,5	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	0,1	24.489	5.615	27.040	20.784	kostensparend	kostensparend
		0,2	46.844	10.815	28.568	22.318	3.387	kostensparend
		0,3	66.224	15.433	30.475	24.246	7.550	1.915
		0,4	83.567	19.654	32.410	26.198	11.378	5.693
		0,6	115.245	27.563	36.172	29.974	17.722	11.963
		0,7	127.371	30.682	38.753	32.566	20.808	15.032
		0,8	133.226	32.295	42.605	36.450	24.412	18.648
		0,9	135.817	33.040	47.227	41.101	28.363	22.616

Tabelle 34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bezüglich ökonomischer Parameter

Parameter	Analyse	Wert	Verhinderte Fälle (undiskontiert)		Bivalente Impfung		Tetravalente Impfung	
			Krebsfälle	Todesfälle	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft
Impfkosten (ohne administrative Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+50%	99.914	23.703	55.393	49.191	30.520	24.794
		+20%	99.914	23.703	42.707	36.504	21.035	15.308
		-20%	99.914	23.703	25.792	19.589	8.387	2.660
		-50%	99.914	23.703	13.105	6.902	kostensparend	kostensparend
Screeningkosten (inkl. Follow-up)	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+20%	99.914	23.703	33.985	27.783	14.476	8.750
		-20%	99.914	23.703	34.513	28.310	14.946	9.219
Behandlungskosten (nur direkte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+20%	99.914	23.703	32.484	26.281	11.248	5.522
		-20%	99.914	23.703	36.015	29.812	18.173	12.447
Behandlungskosten (nur indirekte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+20%	99.914	23.703	34.249	26.806	14.711	7.839
		-20%	99.914	23.703	34.249	29.287	14.711	10.130
Behandlungskosten (direkte und indirekte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+20%	99.914	23.703	32.484	25.040	11.248	4.377
		-20%	99.914	23.703	36.015	31.053	18.173	13.592
Screening- und Behandlungskosten (nur direkte Kosten)	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+20%	99.914	23.703	32.220	26.017	11.014	5.287
		-20%	99.914	23.703	36.279	30.076	18.408	12.681
Lebensqualitätsdekremente	Basisfallanalyse	Basisfallwert	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	+20%	99.914	23.703	31.928	26.146	13.315	8.132
		-20%	99.914	23.703	36.934	30.245	16.433	10.036
Diskontierung	Basisfallanalyse	3%/3%	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
	Sensitivitätsanalysen	0%/0%	99.914	23.703	13.151	9.205	4.017	kostensparend
		5%/5%	99.914	23.703	66.463	57.979	29.944	22.869
		7%/7%	99.914	23.703	119.819	108.718	52.459	44.214
		10%/10%	99.914	23.703	246.575	231.638	98.266	88.877
		3%/1,5%	99.914	23.703	13.681	11.203	6.281	3.836

Tabelle 35: Ergebnisse der multivariaten Sensitivitätsanalysen

Szenario	Parameter	Wert	Verhinderte Fälle (undiskontiert)		Bivalente Impfung		Tetravalente Impfung	
			Krebsfälle	Todesfälle	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft
Basisfallanalyse	Basisfallwert		99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
Best-case-Szenario	Impfeffektivität (HPV 16/18)	100%						
	Impfeffektivität (HPV 6/11, nur bei der tetravalenten Impfung)	100%						
	Kreuzprotektion	32,5% bzw. 68,4%						
	Dauer der stabilen Schutzwirkung	lebenslang						
	Nachlassen des Impf- schutzes (im Anschluss an die Periode der stabilen Schutzwirkung)	entfällt						
	Screening- und Behand- lungskosten (nur direkte Kosten)	+20%						
	Lebensqualitäts- dekremente	+20%						
			131.286	31.618	18.291	11.156	5.152	154
Worst-case-Szenario	Impfeffektivität (HPV 16/18)	80%						
	Impfeffektivität (HPV 6/11, nur bei der tetravalenten Impfung)	80%						
	Kreuzprotektion	Keine Schutzwirkung						
	Dauer der stabilen Schutzwirkung	10 Jahre						
	Nachlassen des Impf- schutzes (im Anschluss an die Periode der stabilen Schutzwirkung)	20% pro Jahr						
	Screening- und Behand- lungskosten (nur direkte Kosten)	-20%						
	Lebensqualitäts- dekremente	-20%						
			80.483	18.862	50.300	43.634	26.532	20.189

Tabelle 36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der zusätzlichen Impfung von Jungen im Vergleich zur alleinigen Impfung von Mädchen

Szenario	Impfquote 12-jähriger Mädchen	Impfquote 12-jähriger Jungen	Verhinderte Fälle (undiskontiert)		Bivalente Impfung		Tetravalente Impfung	
			Krebsfälle*	Todesfälle*	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft
Basisfallanalyse	50% (Vergleichsalternative)	Keine Impfung von Jungen	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
Sensitivitätsanalysen	50%	20%	16.899	4.396	105.794	99.742	94.186	88.284
	50%	50%	32.923	8.628	130.449	124.453	117.240	111.386
	50%	80%	37.335	9.906	171.424	165.538	153.849	148.105
	20% (Vergleichsalternative)	Keine Impfung von Jungen	46.844	10.815	28.568	22.318	3.387	kostensparend
	20%	20%	28.308	7.110	57.024	51.019	37.985	32.316
	20%	50%	68.041	17.040	60.682	54.574	46.965	41.104
	20%	80%	87.611	22.065	74.844	68.758	61.027	55.158
	80% (Vergleichsalternative)	Keine Impfung von Jungen	133.226	32.295	42.605	36.450	24.412	18.648
	80%	20%	2.157	658	475.013	469.732	410.286	405.157
	80%	50%	4.365	1.332	550.917	545.633	473.605	468.478
80%	80%	5.934	1.809	624.085	618.790	534.785	529.653	

*Bei den verhinderten Fällen handelt es sich in den Szenarien, in denen eine Impfung von Jungen durchgeführt wird, um die zusätzlichen Fälle, die im Vergleich zu der jeweiligen Alternative der alleinigen Impfung von Mädchen verhindert werden können.

Tabelle 37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Veränderung der Screeningmodalitäten

Szenario	Screeningintrittsalter	Screeningintervall	Verhinderte Fälle (undiskontiert)		Bivalente Impfung		Tetravalente Impfung	
			Krebsfälle*	Todesfälle*	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft	ICER (€/QALY) aus der Sicht der GKV	ICER (€/QALY) aus der Sicht der Gesellschaft
Basisfallanalyse	20 Jahre	1 Jahr	99.914	23.703	34.249	28.047	14.711	8.984
Sensitivitätsanalysen**	20 Jahre	2 Jahre	-17.875	-12.110	39.346 [#]	57.911 [#]	130.166 [#]	173.237 [#]
	20 Jahre	3 Jahre	-100.284	-41.440	24.602 [#]	32.834 [#]	40.163 [#]	51.066 [#]
	20 Jahre	4 Jahre	-156.509	-63.242	20.511 [#]	26.912 [#]	30.008 [#]	37.842 [#]
	20 Jahre	5 Jahre	-196.642	-79.607	18.431 [#]	23.937 [#]	25.736 [#]	32.267 [#]
	18 Jahre	1 Jahr	104.894	24.605	37.078	30.735	18.069	12.205
	22 Jahre	1 Jahr	91.319	22.274	31.431	23.798	10.874	4.200
	24 Jahre	1 Jahr	79.052	20.377	28.357	18.130	6.285	kostensparend
	26 Jahre	1 Jahr	63.458	18.078	23.852	8.541	175	kostensparend
	28 Jahre	1 Jahr	42.994	14.913	19.160	kostensparend	kostensparend	kostensparend
	30 Jahre	1 Jahr	18.421	10.780	15.130	kostensparend	kostensparend	kostensparend

*Ein negatives Vorzeichen bedeutet, dass keine Fälle verhindert werden, sondern im Vergleich zur derzeitigen Situation zusätzliche Fälle entstehen. **In allen Sensitivitätsanalysen wird die Einführung der HPV-Impfung in Kombination mit einer gleichzeitig stattfindenden Modifikation der Screeningstrategie mit einer alleinigen Fortführung der derzeitigen Screeningpraxis verglichen. [#]Die gekennzeichneten Werte ergeben sich aus einer niedrigeren Effektivität und geringeren Kosten. Die Werte sind als Einsparungen je akzeptiertem Verlust eines QALYs zu interpretieren.

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Modellanalyse verfolgte das Ziel, die langfristigen epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen der Einführung der HPV-Impfung in Deutschland abzuschätzen. Dazu wurde ein mathematisches Modell entwickelt, das die Übertragung und den natürlichen Krankheitsverlauf von HPV-Infektionen simuliert sowie den mit der Prävention und Behandlung HPV-bedingter Erkrankungen assoziierten Ressourcenverbrauch im deutschen Versorgungskontext berücksichtigt. Im Rahmen der Modellanalysen wurde die Fortführung des derzeitigen Programms zur Krebsfrüherkennung mit einem Szenario verglichen, in dem die aktuelle Screeningstrategie um die HPV-Impfung ergänzt wurde. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über einen Zeithorizont von 100 Jahren. Dabei wurden alle in diesem Zeitraum anfallenden Kosten und auftretenden Gesundheitseffekte berücksichtigt. Alle Analysen wurden sowohl für die bivalente als auch für die tetravalente Impfung durchgeführt.

Laut den Modellvorhersagen sind bei der jährlichen Impfung von 50% aller 12-jährigen Mädchen und Beibehaltung des derzeitigen Screeningprogramms im 100-jährigen Analysezeitraum insgesamt eine Reduktion der Zervixkarzinomfälle um 37% und ein Rückgang der Krebssterbefälle um 30% zu erwarten.

Um zu entscheiden, ob (im Vergleich zu bisherigen Behandlungsalternativen) effektivere, aber gleichzeitig kostenintensivere medizinische Interventionen als kosteneffektiv betrachtet werden können, bedarf es der Definition von Kriterien, anhand derer eine entsprechende Bewertung der Effizienz erfolgen kann. In der internationalen gesundheitsökonomischen Literatur wird dazu regelmäßig auf das so genannte Schwellenwertkonzept verwiesen. Der Schwellenwert beschreibt die maximale Zahlungsbereitschaft einer Gesellschaft für eine bestimmte Nutzeneinheit (z.B. ein gewonnenes Lebensjahr oder ein QALY). Dieser Wert ist aber in keinem Gesundheitssystem der Welt explizit und fix definiert. Stattdessen hat sich im Laufe der letzten Jahre zunehmend die Verwendung kritischer Schwellenwerte (z.B. 50.000 Euro je QALY) etabliert, die teilweise implizit aus den Erstattungsentscheidungen in den Gesundheitssystemen abgeleitet wurden. Auch der G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) lehnt für GKV-Leistungen in Deutschland die Definition eines Schwellenwertes ab, der den maximalen gesellschaftlich akzeptierten monetären Betrag für eine zusätzliche Nutzeneinheit ausdrückt. Demzufolge bleibt bislang unklar, bis zu welchem Kosteneffektivitätsverhältnis eine Maßnahme in Deutschland als kosteneffektiv bewertet werden kann. Des Weiteren gilt es zu beachten, dass es sich bei den Ergebnissen gesundheitsökonomischer Evaluationen generell nur um eines von vielen potentiell relevanten Entscheidungskriterien handelt. Resultate entsprechender ökonomischer Studien sollten bei der Entscheidung über die Ressourcenallokation daher nicht solitär betrachtet, sondern im Zusammenhang mit weiteren gesellschaftlichen Zieldimensionen (z.B. Gerechtigkeitsaspekten) interpretiert werden.

Wird trotz der erwähnten Einschränkungen der häufig verwendete Referenzwert von 50.000 Euro pro QALY als Bewertungsmaßstab für die Kosteneffektivität der HPV-Impfung herangezogen, kann die Impfung 12-jähriger Mädchen gegen HPV bei einem Impfstoffpreis von 150,41 Euro pro Dosis und der Annahme einer stabilen Schutzdauer von zehn Jahren, gefolgt von einer durchschnittlich zehnjährigen Periode, in der der Impfschutz sukzessive nachlässt, als kosteneffektiv bewertet werden. Da

die tetravalente Impfung einen Schutz vor HPV 6/11-assoziierten Genitalwarzen bietet, verringert sich das diskontierte Kosteneffektivitätsverhältnis verglichen mit der bivalenten Impfung bei Einnahme einer GKV-Perspektive um 43% in Bezug auf die Kosten je gewonnenem Lebensjahr und um 57% hinsichtlich der Kosten je QALY. Werden auch indirekte Kosten in die Analyse einbezogen, verringert sich das diskontierte ICER der bivalenten Impfung um 18% und das der tetravalenten Impfung um 39%.

Wie in umfangreichen Sensitivitätsanalysen gezeigt wurde, hat eine Reihe von Parametern einen großen Einfluss auf die epidemiologischen Kenngrößen bzw. das Kosteneffektivitätsverhältnis. Als besonders einflussreiche Parameter konnten sowohl in Bezug auf die epidemiologischen als auch die gesundheitsökonomischen Ergebnisgrößen das Alter bei Impfung sowie die erzielte Impfquote identifiziert werden. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive war zudem die Höhe der Diskontierungsrate mit sehr unterschiedlichen Kosteneffektivitätsverhältnissen assoziiert. Hingegen führten Variationen der Lebensqualitätswerte zu eher geringen Ergebnisunterschieden. Paradoxaerweise gewinnen die Genitalwarzen gegenüber der viel schwerwiegenderen Erkrankung des Zervixkarzinoms und deren Konsequenzen durch die Diskontierung der Gesundheitseffekte in Form gewonnener QALYs an Bedeutung. Dieser Sachverhalt verdeutlicht, wie wichtig es ist, alle Teilergebnisse detailliert zu dokumentieren und gegenüber Entscheidungsträgern transparent zu kommunizieren.

Eine zusätzliche Impfung von Jungen führte in den meisten Szenarien zu sehr ungünstigen Kosteneffektivitätsverhältnissen. Bei sehr geringer Durchimpfung der Mädchen kann sich eine zusätzliche Impfung von Jungen jedoch lohnen. Es zeigte sich allerdings, dass es immer effektiver ist, die Impfquote unter Mädchen zu erhöhen als zusätzlich Jungen zu impfen.

Eine mit der Einführung der HPV-Impfung gleichzeitig vollzogene Verzögerung des Screeningeintrittsalters führt im Vergleich zur alleinigen Fortführung der derzeitigen Screeningstrategie ohne zusätzliche Impfung zur Verhinderung von ca. 18.000 bis 91.000 Krebsfällen. Teilweise ergeben sich dabei sogar kostensparende Szenarien. Verglichen mit dem Szenario, in dem eine Kombination von Impfung und Screening erfolgt und in dem das Screening *unverändert* weitergeführt wird, resultiert eine Verzögerung des Screeningeintrittsalters jedoch immer in einer geringeren Anzahl verhinderter Krankheits- und Todesfälle.

5.2 Stärken und Limitationen

Wie jede Studie weist auch die vorliegende Modellierung neben spezifischen Stärken eine Reihe von Limitationen auf. Diese beziehen sich vor allem auf die im Rahmen einer Modellierung notwendigen Vereinfachungen der Realität oder die verwendeten Datenquellen. Im Folgenden soll auf die einzelnen Stärken und Limitationen näher eingegangen werden.

Allgemeiner methodischer Rahmen der Modellierung

Neben der Berücksichtigung der Transmissionsdynamik (und der daraus resultierenden Herdenimmunität) sowie HPV-typspezifischer Parameter des natürlichen Krankheitsverlaufes liegt eine besondere Stärke der vorliegenden Modellanalyse in der Simulation der historischen Veränderungen der Krebsfrüherkennung mittels Pap-Test in Deutschland. Dadurch konnte gezeigt werden, dass aufgrund der verbesserten Inanspruchnahme der Screeningleistung im Laufe der 90er Jahre in den

nächsten Jahren ein Absinken der Krebsinzidenz und -mortalität zu erwarten ist, welches nicht mit der Einführung der HPV-Impfung assoziiert werden kann. Die Impfeffekte bezüglich dieser Endpunkte setzen deutlich später ein.

Weitere Stärken des Modells liegen in der aufwendigen Modellkalibrierung anhand einer Vielzahl deutschlandspezifischer Datenquellen und in der Berücksichtigung direkter und indirekter Kostenkomponenten, so dass die gesundheitsökonomischen Ergebnisse der Modellsimulationen sowohl aus der Perspektive der GKV als auch aus der gesellschaftlichen Perspektive bewertet werden können.

Sexualverhalten

Eine bedeutende Limitation bezieht sich auf die Modellierung des Sexualverhaltens. Zum einen besteht die Modellpopulation aus einer rein heterosexuellen Bevölkerung. Transmissionsdynamische Auswirkungen homosexueller und bisexueller Kontakte finden somit keine Berücksichtigung. Zum anderen wurde zur Modellierung des Kontaktverhaltens aufgrund fehlender deutschlandspezifischer Daten zum Sexualverhalten auf Ergebnisse von Sexuelsurveys anderer europäischer Länder zurückgegriffen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass es hinsichtlich des Sexualverhaltens länderspezifische Unterschiede gibt, die sich auf die Modellresultate auswirken könnten. Zudem sind die für das Modell definierten Aktivitätskategorien bezüglich sexueller Kontakte ein sehr arbiträres Konstrukt, das nicht empirisch verifizierbar ist; vielmehr ist davon auszugehen, dass in der Realität diesbezüglich ein Kontinuum vorherrscht. Das Modell lässt jedoch keine Übergänge der Population zwischen einzelnen Aktivitätskategorien zu, die in Wirklichkeit existieren könnten.

Natürlicher Krankheitsverlauf

Eine Reihe von Limitationen bezieht sich auf die epidemiologische Datenbasis im Sinne des Ablaufs einer HPV-Infektion. Zum einen fehlt Wissen über das Ausmaß der natürlichen Immunität; zum anderen fehlen detaillierte Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Männern. Während das Modell mit den CIN-Stadien für Frauen eine Reihe von Zuständen enthält, mit denen eine HPV-Persistenz einhergeht, existieren im Modell keine entsprechenden Zustände für Männer.

Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft multiple Infektionen. Derzeit ist noch nicht abschließend geklärt, inwieweit sich Interaktionen zwischen unterschiedlichen HPV-Typen auf den natürlichen Krankheitsverlauf auswirken. In mehreren longitudinalen Studien konnte eine starke Verbreitung simultan bzw. sequentiell auftretender Infektionen mit unterschiedlichen HPV-Typen festgestellt werden (Woodman et al. 2007). Daher haben sich epidemiologische Studien mit möglichen Interaktionen zwischen einzelnen HPV-Typen auseinandergesetzt. Bezüglich der Art der Wechselwirkungen, die bei Koinfektionen auftreten können, wird generell zwischen antagonistischen und synergistischen Interaktionen unterschieden. Wenn die Infektion mit einem HPV-Typ die Wahrscheinlichkeit der Infektion mit einem anderen HPV-Typ erhöht, wird diese Interaktion zwischen den HPV-Typen als synergistisch bezeichnet. Führt eine Infektion mit einem HPV-Typ jedoch zu einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit der Infektion mit einem anderen HPV-Typ, besteht ein antagonistisches Verhältnis (Elbasha & Galvani 2005). Bisherige epidemiologische Daten weisen eher auf ein synergistisches Interaktionsschema hin, da gezeigt werden konnte, dass bestehende Infektionen mit bestimmten HPV-Typen Infektionen mit weiteren Virustypen begünstigen (Liaw et al. 2001; Méndez et al. 2005; Rousseau et al. 2001; Thomas et al. 2000). Laut den Studien von Liaw et al. (2001) und Rousseau et al. (2001) erhöhten bestehende HPV-Infektion zwar die Wahrscheinlichkeit der Infektion mit weite-

ren HPV-Typen; Koinfektionen hatten jedoch keinen Einfluss auf die Persistenz gleichzeitig auftretender Infektionen mit anderen HPV-Typen. Zu einem Replacement im Sinne einer kompetitiven antagonistischen Interaktion liegt hingegen bislang keine Evidenz in Form von belastbaren zellbiologischen und epidemiologischen Daten vor (Stanley et al. 2006). Unter einem Replacement ist das vermehrte Auftreten von Infektionen mit weniger häufig vorkommenden HPV-Typen zu verstehen, wenn die Inzidenz der verbreiteteren Virustypen signifikant sinkt. Ein entsprechendes Replacement nach einer Impfung gegen ausgewählte HPV-Typen wäre nur dann zu erwarten, wenn die einzelnen HPV-Typen um die gleiche ökologische Nische konkurrieren würden. Dies konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass Infektionen mit bestimmten Virustypen das Progressionspotential koinzidenter Infektionen mit anderen HPV-Typen hemmen können. In drei Studien konnte nachgewiesen werden, dass Infektionen mit Niedrigrisikotypen einen schützenden Effekt gegenüber der Karzinogenese von gleichzeitig bestehenden Infektionen mit Hochrisikotypen besitzen (Loustarinen et al. 1999; Mehlhorn et al. 2006; Silins et al. 1999). Aufgrund der teilweise unklaren Datenlage bezüglich der Effekte von Koinfektionen wurde in der vorliegenden Modellierung zur Vereinfachung von einer Unabhängigkeit der modellierten HPV-Typen ausgegangen.

Screening

Um die effektivste und kosteneffektivste Zervixkarzinompräventionstrategie zu bestimmen, bedarf es der Berücksichtigung aller verfügbaren Gesundheitstechnologien. In der vorliegenden Analyse wurde der Pap-Test jedoch als einziger Screeningtest im Rahmen der Modellierung des primären Screenings verwendet, da die über die GKV-finanzierte Screeningpraxis in Deutschland derzeit lediglich ein opportunistisches, zytologiebasiertes Screening mit jährlichen Intervallen umfasst. Der HPV-DNA-Test kommt im Modell (sowie auch in der Versorgungspraxis) nur bei der Abklärung auffälliger zytologischer Befunde zum Einsatz. Eine Reihe von Studien konnte jedoch zeigen, dass der Einsatz des HPV-DNA-Tests als primärer Screeningtest für Frauen ab dem Alter von 30 Jahren sowohl eine effektive als auch kosteneffektive Alternative zum rein zytologiebasierten Screening darstellt (Sroczyński et al. 2010; Holmes et al. 2005). Ein Einsatz des HPV-DNA-Tests als primäres Screeninginstrument wurde im Modell jedoch derzeit nicht umgesetzt.

Ein weiterer das Screening betreffende Aspekt bezieht sich auf die Annahmen zur Vorgehensweise nach initialem Screeningbefund. Wie bisherige Studien zeigten, kann in der Versorgungspraxis nicht von einer standardisierten Vorgehensweise nach initialem Screeningbefund ausgegangen werden (Schneider et al. 2007c). Daher wurde im Modell versucht, unterschiedliche diagnostische und therapeutische Behandlungsmuster (z.B. alleiniger Pap-Test oder eine Kombination aus Pap- und HPV-DNA-Test) in den Abklärungsprozess auffälliger zytologischer Befunde zu integrieren. Dabei orientieren sich die verwendeten Abklärungsalgorithmen einerseits an entsprechenden Leitlinien und andererseits an der häufig abweichenden Praxis. Dieser Hybridansatz soll sicherstellen, dass die Versorgungspraxis in Deutschland gut approximiert wird. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass sich die deutsche Versorgungspraxis teilweise von den simulierten Vorgehensweisen unterscheidet.

Impfschutz

Die im Modell verwendeten Daten zur Schutzdauer der Grundimmunisierung bzw. zum kontinuierlichen Nachlassen der Schutzwirkung basieren auf Annahmen, da die Dauer der impfinduzierten Immunität derzeit unbekannt ist. Dementsprechend fehlen derzeit auch Daten, die Auskunft über die

Notwendigkeit einer Auffrischimpfung geben könnten. In Sensitivitätsanalysen wurden daher die Auswirkungen unterschiedlicher Schutzdauern sowie die Effekte von Auffrischimpfungen intensiv untersucht. Eine weitere Einschränkung bezieht sich auf den zeitlichen Beginn des Impfschutzes. Im Modell beginnt die volle Schutzwirkung bereits mit Gabe der ersten Impfstoffdosis, obwohl davon auszugehen ist, dass der vollständige Schutzeffekt erst nach Abschluss der Grundimmunisierung, die aus drei Dosen besteht, erreicht wird. Unvollständige Impfungen (weniger als drei Dosen) und ein sich daraus ergebender partieller Impfschutz werden in der vorliegenden Modellierung nicht berücksichtigt. Zu beachten ist darüber hinaus, dass in der vorliegenden Modellierung eine Impfung bereits infizierter Personen dazu führt, dass diese vor zukünftigen Infektionen geschützt sind. Die zum Zeitpunkt der Impfung bestehende Infektion wird durch die Immunisierung jedoch nicht beeinflusst.

Deterministische Analyse

Alle durchgeführten Analysen basieren auf einem deterministischen Ansatz. Hinter allen Modellparametern stehen somit Punktschätzer, d.h. jeweils nur ein einzelner Wert. Jeder Modelldurchlauf kommt daher auch zu identischen Ergebnissen. Probabilistische Sensitivitätsanalysen orientieren sich hingegen an Verteilungen, die jedem Modellparameter individuell zugeordnet werden. Aus mehrfachen Simulationsläufen resultieren letztendlich Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Ausgabegrößen. Anhand der Ergebnisse probabilistischer Sensitivitätsanalysen ließen sich beispielsweise Kosteneffektivitätsakzeptabilitätskurven ableiten, denen für unterschiedliche Schwellenwerte die jeweilige Wahrscheinlichkeit zu entnehmen wäre, ob eine Handlungsalternative als kosteneffektiv bewertet werden könnte. Zukünftige Analysen sollten daher zumindest in Sensitivitätsanalysen einen probabilistischen Ansatz wählen, um das Ausmaß der Unsicherheiten besser darstellen zu können.

Kosten

Der mit präventiven, diagnostischen und therapeutischen Leistungen assoziierte Ressourcenverbrauch wurde vornehmlich auf Grundlage von Leitlinien, Fachliteratur und Expertenmeinungen bestimmt. Damit basieren die Kostenschätzungen größtenteils auf empfohlenen Versorgungspfaden und weniger auf empirisch erhobenen Leistungsanspruchsmustern. Da im Rahmen der Modellentwicklung jedoch umfangreiche Experteninterviews zur Einschätzung der realen Versorgungspraxis geführt wurden, lehnen sich die Kostenschätzungen nicht allein an existierende Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Zielerkrankungen an, die eine ideale Situation beschreiben, sondern beziehen auch Einschätzungen zum deutschen Versorgungsalltag mit ein.

Die vorliegende Analyse berücksichtigt sowohl direkte als auch indirekte Kostenkomponenten. Die direkten Kosten werden dabei aus der Perspektive der GKV betrachtet; d.h. es wird keine Unterscheidung zwischen gesetzlich und privat versicherten Personen vorgenommen. Ebenso werden im Rahmen der gesellschaftlichen Perspektive Zuzahlungen seitens der Patienten nicht einbezogen, da nicht allen verwendeten Quellen entsprechende Informationen zu entnehmen waren. Eine weitere Unterschätzung der Kosten kann aus der fehlenden Berücksichtigung entgeltrelevanter Nebendiagnosen und Komplikationen bei stationären Leistungen hervorgehen. Da diese Kosten vor allem im Rahmen der Krebstherapie auftreten, werden Kosteneinsparungen, die aufgrund veränderter Krebsfälle entstehen, systematisch unterschätzt. Dies führt wiederum zu einer Unterschätzung der Kosteneffektivität der Impfung und betont den konservativen Ansatz der Modellierung. Die einbezogenen indirekten Kostenkomponenten konzentrieren sich auf die Produktionsausfallkosten aufgrund krank-

heitsbedingter Arbeitsunfähigkeit und vorzeitigem Tod. Aus Berufsunfähigkeit oder verminderter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz resultierende Produktionsausfallkosten wurden nicht berücksichtigt.

Lebensqualität

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Analysen wurden Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Form von Nutzwerten nur für die Behandlung von CIN-Läsionen, invasiven Karzinomen und Genitalwarzen berücksichtigt. Für die Administration der Impfung, das Screening, das diagnostische Follow-up bei auffälligen zytologischen Befunden sowie die Beobachtung von CIN 1/2-Läsionen wurden keine Lebensqualitätsverluste in die Analyse einbezogen. Dies ist zum einen mit unzureichenden Datengrundlagen zu begründen; zum anderen handelt es sich bei den entsprechenden Ereignissen häufig um zeitlich betrachtet eher kurze Zustände. Dennoch können auch kleine und vorübergehende Lebensqualitätseinbußen durch häufiges Auftreten auf der Populationsebene bedeutsam sein. In zukünftigen Analysen sollten daher zusätzlich auch kleine bzw. temporäre Reduktionen der Lebensqualität Berücksichtigung finden. Darüber hinaus wurde die vereinfachende Annahme getroffen, dass bei Frauen, die nach der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms einen Zeitraum von fünf Jahren überleben, in der restlichen Lebenszeit keine Lebensqualitätsverluste auftreten.

Populationsmodell vs. Kohortenmodell

Obwohl die Ergebnisse entscheidungsanalytischer Modelle generell nur vor dem Hintergrund der jeweils verwendeten Methodik interpretiert werden sollten, trifft dieser Umstand auf einen methodischen Aspekt in besonderer Weise zu. Die meisten entscheidungsanalytischen Modelle lassen sich entweder den Populationsmodellen oder den Kohortenmodellen zuordnen. In Kohortenmodellen durchläuft eine Geburtskohorte für einen definierten Zeitraum das Modell. Oftmals umfasst die Analyse dabei einen lebenslangen Zeithorizont. Mit Kohortenmodellen lässt sich vornehmlich die Frage beantworten, wie viele Erkrankungs- und Todesfälle in einer Kohorte über deren Lebenszeit auftreten oder verhindert werden können. Demnach lässt sich der isolierte Einfluss einer Gesundheitstechnologie auf eine geschlossene Kohorte bestimmen. Offene Populationsmodelle bestehen dagegen aus multiplen Kohorten, wobei jedes Jahr eine neue Geburtskohorte in das Modell eintritt. Geschlossene Populationsmodelle bestehen zwar ebenso aus multiplen Kohorten und repräsentieren damit einen Bevölkerungsquerschnitt; erlauben jedoch keinen Zugang neuer Kohorten. Diese Form der Modellierung wird jedoch selten angewendet.

Bezogen auf die Evaluation der Effekte der HPV-Impfung eignen sich die skizzierten Modelle in unterschiedlichem Maße zur Beantwortung der zu Grunde liegender Fragestellungen. Während ein Kohortenmodell die Frage beantworten kann, wie viele Zervixkarzinomfälle und Todesfälle zur Lebenszeit einer Kohorte 12-jähriger Mädchen durch die HPV-Impfung verhindert werden können, gibt ein Populationsmodell zum einen eine Antwort auf die Frage, wie viele Zervixkarzinomfälle in einem definierten Zeithorizont (z.B. 60 Jahre) in der Gesamtbevölkerung verhindert werden können und zum anderen Auskunft über die voraussichtliche Höhe der Inzidenz und Mortalität in der Gesamtbevölkerung zu diesem oder anderen Zeitpunkten. Damit kommt dem Populationsmodell aus einer Public Health-Perspektive eine weitaus größere Bedeutung zu.

Im Zusammenhang mit der Evaluation von Impfstoffen gibt es jedoch noch einen weiteren relevanten Unterschied zwischen Kohorten- und Populationsmodellen. Während ein Kohortenmodell ledig-

lich den direkten Einfluss einer Impfung auf eine einzelne Geburtskohorte untersucht, kann ein Populationsmodell auch Effekte analysieren, die in allen Altersgruppen einer bestimmten Population zeitgleich auftreten, unabhängig davon, ob die betreffenden Populationsanteile auch einen direkten Impfschutz aufweisen. Die Berücksichtigung von Wechselwirkungen wie der Herdenimmunität stellt daher einen großen Vorteil dynamischer Populationsmodelle dar.

Aus gesundheitsökonomischer Perspektive weisen Kohortenmodelle jedoch den Vorteil auf, dass alle in der gesamten Lebenszeit der Kohorte (oder in dem für relevant erachteten Zeitraum) auftretenden Effekte bzw. anfallenden Kosten berücksichtigt werden. Die Modellpopulation nimmt mit zunehmender Modelllaufzeit ab und es treten keine neuen Individuen in das Modell ein. Der Zeitpunkt, zu dem die Simulation gestoppt wird und die angesammelten Gesundheitseffekte den Kosten gegenüber gestellt werden, ergibt sich sozusagen automatisch aus der Lebenserwartung der Kohorte. In einem offenen Populationsmodell tritt jedoch jedes Jahr eine neue Geburtskohorte in das Modell ein, während andere Bevölkerungsteile versterben und das Modell verlassen. Da diese Form der Modellierung niemals einen natürlichen Simulationsendpunkt erreicht, bedarf es der künstlichen Definition eines Zeitpunktes, zu dem die Evaluation erfolgt. Bei der Evaluation der HPV-Impfung, deren Effekte teilweise erst Jahrzehnte nach der eigentlichen Impfung auftreten, hat dies zur Folge, dass zwar für alle geimpften Personen die Impfkosten, jedoch nicht für alle geimpften Geburtskohorten auch die Effekte in Form zukünftiger Einsparungen oder verhinderter Krankheitsfälle in vollem Umfang in die Analyse einbezogen werden. Ist der Zeithorizont der Analyse jedoch lang genug, vermindern sich diese Effekte aufgrund der Diskontierung.

Oftmals erfolgt die Evaluation innerhalb von Populationsmodellen zu einem Zeitpunkt, bei dem die entsprechende Population in Bezug auf die Transmissionsdynamik einen sogenannten Steady-state-Zustand erreicht hat. Dies bedeutet, dass in der Modellbevölkerung zuvor lange genug geimpft wurde, bis die vollen direkten und indirekten Effekte der Impfung in der zu Grunde liegenden Population erreicht werden konnten. In der vorliegenden Analyse wird dieser Dauerzustand (bezüglich der Zervixkarzinomneuerkrankungen und der Mortalität) ca. 90 Jahre nach Einführung der Impfung erreicht. Im Modell wird insgesamt ein Zeitraum von 100 Jahren nach Einführung der Impfung betrachtet. Zu beachten ist, dass die vorliegende Analyse zwar zu einem Zeitpunkt endet, wo der langfristige Gleichgewichtszustand bereits erreicht wurde, die Analyse allerdings weitaus früher beginnt, so dass auch die Einführungseffekte einer wachsenden Durchimpfung in der Bevölkerung berücksichtigt werden. Damit wird der konservative Charakter der vorliegenden Analyse nochmals betont. Theoretisch ist auch eine Analyse möglich, in der zu Beginn des Beobachtungszeitraums bereits ein entsprechendes Steady-state-Niveau eingetreten ist. Diese Form der Analyse ignoriert jedoch entsprechende Einführungseffekte und fokussiert stattdessen das maximale Potential einer Impfung.

5.3 Vergleich mit bestehenden Modellen

Epidemiologische Ergebnisse

Da sich die in der internationalen Literatur publizierten Modelle in vielfältiger Weise voneinander unterscheiden (z.B. unterschiedliche Modelltypen, verschiedene Modellbevölkerungen, variierende Annahmen zur Schutzdauer etc.), lassen sich die epidemiologischen Ergebnisse nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichen. Zusätzlich erschwert die unterschiedliche Präsentation von Ergebnissen einen zielführenden Vergleich.

Eine Möglichkeit, die Effektivität einer Impfung anhand epidemiologischer Kenngrößen auszudrücken, besteht in der Kalkulation der NNV (*number needed to vaccinate*). Dieses Maß gibt die Anzahl der Personen wieder, die geimpft werden müssen, um ein bestimmtes Krankheitsereignis (z.B. das Auftreten eines Zervixkarzinomfalls) zu verhindern. Einige bestehende Modelle, die sich mit der Evaluation der HPV-Impfung auseinandergesetzt haben, weisen entsprechende NNV-Zahlen aus (Brisson et al. 2007a; Mennini et al. 2009; Hillemanns et al. 2009). Daher wurden für das vorliegende Modell auch Berechnungen der NNV bezüglich eines verhinderten Zervixkarzinomfalls sowie eines verhinderten Zervixkarzinomtodesfalls durchgeführt. Laut dem vorliegenden Modell müssen bei lebenslangem Impfschutz 139 Mädchen geimpft werden, um einen Zervixkarzinomfall zu verhindern. Diese Zahl liegt im für Deutschland angepassten Modell von Hillemanns et al. (2009) bei 120. In der italienischen Studie von Mennini et al. (2009) beträgt dieser Wert 148. Da Hillemanns et al. (2009) sowie Mennini et al. (2009) Kohortenmodelle verwenden, wurden zur besseren Vergleichbarkeit im vorliegenden Modell nur Effekte berücksichtigt, die in den ersten 100 Impfkohorten auftreten. Diese Personengruppe wurde dabei analog zum Kohortendesign bis zu ihrem individuellen Lebensende verfolgt. Eine Gegenüberstellung der Werte des vorliegenden Modells sowie der Modelle von Hillemanns et al. (2009) und Mennini et al. (2009) zeigt eine gute Übereinstimmung der NNV-Ergebnisse. Beträgt die Dauer des Impfschutzes nur durchschnittlich 20 Jahre (wie in der Basisfallanalyse angenommen), steigt die nötige Anzahl geimpfter Mädchen auf 159. Für das vorliegende Modell wurde zudem die Anzahl der Mädchen berechnet, die geimpft werden müssen, um einen Zervixkarzinomtodesfall zu verhindern. Diese Zahl liegt bei Annahme eines lebenslangen Impfschutzes bei 493 und in der Basisfallanalyse bei 578. Den Modellen von Hillemanns et al. (2009) und Mennini et al. (2009) sind keine entsprechenden Ergebnisse für einen Vergleich zu entnehmen.

Gesundheitsökonomische Ergebnisse

Die Kosteneffektivitätsverhältnisse der vorliegenden Modellierung liegen im Bereich der Ergebnisse bisheriger Studien. Zuvor veröffentlichte Modelle weisen jedoch bereits eine Vielzahl unterschiedlicher Resultate auf. Die berichteten Kosteneffektivitätsverhältnisse reichen von unter 5.000 Euro bis über 60.000 Euro je gewonnenem Lebensjahr oder QALY. Dennoch kommen fast alle Autoren, die eine gesundheitsökonomische Evaluation der HPV-Impfung durchgeführt haben, zu der Schlussfolgerung, dass die HPV-Impfung eine kosteneffektive Ergänzung der jeweiligen Screeningpraxis darstellt.

Aus methodologischer Sicht wäre ein detaillierter Vergleich mit existierenden internationalen Modellen zwar interessant, ist jedoch hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungssettings nicht zielführend. Die deutsche Situation unterscheidet sich von der Situation in anderen Ländern vor allem in Bezug auf die derzeitige Screeningstrategie. In kaum einem anderen europäischen Land ist eine derart hohe Frequenz des zytologischen Screenings vorgesehen wie in Deutschland. Das einjährige Screeningintervall, das Screeningeintrittsalter von 20 Jahren sowie die fehlende obere Altersbeschränkung führen zu sehr hohen Kosten im Rahmen des Primärscreenings; eine hohe ökonomische Belastung entsteht darüber hinaus auch durch die häufig sehr engmaschigen Follow-up-Untersuchungen bei auffälligen zytologischen Befunden. International werden Screeningstrategien mit kurzen Screeningintervallen jedoch als weniger kosteneffektiv bewertet; dementsprechend kommen in anderen Ländern eher längere Screeningintervalle zur Anwendung. Dies schränkt die Vergleichbarkeit von Ergebnissen internationaler Studien mit den Resultaten einer Analyse für Deutschland allerdings stark ein. Daher soll sich der Vergleich mit bisherigen Modellen auf die Studie von Hillemanns et al. (2008) konzentrieren, die Ergebnisse für Deutschland berichtet.

Bei der Modellierung von Hillemanns et al. (2008) handelt es sich um eine auf einem Markov-Modell basierende gesundheitsökonomische Evaluation der tetravalenten HPV-Impfung. Diese vom Hersteller des tetravalenten Impfstoffes finanzierte Studie stellt eine Adaption eines zuvor bereits vielfach veröffentlichten entscheidungsanalytischen Kohortenmodells dar. Der größte Unterschied zu der vorliegenden Analyse besteht in der Wahl eines anderen Modelltyps. Während die vorliegende Modellierung die Transmissionsdynamik von HPV-Infektionen berücksichtigt und damit auch indirekte Auswirkungen der Impfung wie Herdenimmunitätseffekte darstellen kann, bezieht das Modell von Hillemanns et al. (2008) nur direkte Impfeffekte in die Analyse ein. Außerdem liegt der Fokus des Kohortenmodells auf der Analyse direkter Kosten und lässt indirekte Kostenkomponenten unberücksichtigt. Weitere Unterschiede zu der vorliegenden Analyse bestehen in der fehlenden Berücksichtigung typspezifischer Übergangswahrscheinlichkeiten sowie der Annahme eines lebenslangen Impfschutzes in der Basisfallanalyse. Darüber hinaus beschränkt sich die Modellierung von Hillemanns et al. (2008) auf die Evaluation der tetravalenten Impfung und ermöglicht demzufolge keinen Vergleich beider verfügbarer Impfstoffe.

Im Vergleich zu der vorliegenden Analyse, die für die tetravalente Impfung aus einer GKV-Perspektive Kosteneffektivitätsverhältnisse von 14.711 Euro je QALY und 30.910 Euro je gewonnenem Lebensjahr ausweist, liegen die Ergebnisse des Kohortenmodells mit 10.530 Euro je QALY und 15.684 Euro je gewonnenem Lebensjahr auf einem niedrigeren Niveau. Die Resultate des Kohortenmodells basieren jedoch auf der Annahme eines lebenslangen Impfschutzes. Eine Sensitivitätsanalyse des Kohortenmodells berichtet in Sensitivitätsanalysen bei der Annahme einer 20-jährigen Schutzdauer Kosteneffektivitätsverhältnisse von 19.445 Euro je QALY und 28.991 Euro je gewonnenem Lebensjahr. Diese Ergebnisse stellen eine adäquatere Basis für den Vergleich mit den Resultaten der vorliegenden Modellierung dar, da letztere in der Basisfallanalyse von einer konstanten Schutzdauer über 10 Jahre und einer darauffolgenden Phase des schrittweisen Nachlassens des Impfschutzes um 10% pro Jahr ausgeht. Dies führt schließlich zu einer durchschnittlichen Schutzdauer von 20 Jahren. Ein Vergleich dieser Werte zeigt, dass bei Berücksichtigung einer ähnlichen Schutzdauer die Studien zu relativ konsistenten Ergebnissen kommen.

6 Schlussfolgerungen

Entscheidungsanalytische Modelle bieten Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen die Möglichkeit, Vorhersagen über die langfristigen Auswirkungen der Einführung einer neuen Gesundheitstechnologie treffen zu können. Entsprechende Modelle können dabei helfen, die Lücke zwischen intermediären Endpunkten klinischer Studien und epidemiologischen bzw. gesundheitsökonomisch relevanten Endpunkten auf Populationsebene zu schließen. Mit dieser Studie wurden erstmals die langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Effekte beider verfügbaren HPV-Impfstoffe in Deutschland auf Basis eines Transmissionsmodells untersucht. Es wurde deutlich, dass sich durch die Einführung der HPV-Impfung die HPV-assoziierte Krankheitslast entscheidend reduzieren lässt. Das Ausmaß der impfinduzierten Reduktion von Zervixkarzinominzidenz und -mortalität ist jedoch in starkem Maße von der Impfquote und dem Impfalter abhängig. Die Effekte der Impfung bezüglich der Reduktion von Zervixkarzinominzidenz und -mortalität sind zudem erst in ca. 20 bis 30 Jahren zu erwarten. Mit einem Rückgang der CIN-Läsionen ist bereits nach einer kürzeren Periode zu rechnen.

In einem Zeitraum von 100 Jahren lassen sich in der Modellbevölkerung die Zervixkarzinomneuerkrankungsfälle aufgrund der Einführung der HPV-Impfung unter Basisfallannahmen um ca. 100.000 (-37% gegenüber der Fortführung eines alleinigen Screenings) verringern. Im gleichen Zeitraum ist laut den Modellprognosen eine Reduktion der Krebstodesfälle um ca. 24.000 (-30%) zu erwarten. Die Anzahl der entdeckten CIN-Läsionen wird voraussichtlich um ca. eine Millionen Fälle (-21% bis -25%) sinken. Wird der Schutz vor Infektionen mit HPV 6/11 der tetravalenten Impfung berücksichtigt, kann innerhalb der nächsten 100 Jahre auch das Auftreten von Genitalwarzen um ca. neun Millionen Fälle reduziert werden. Diese Zahlen beziehen sich zwar auf eine Modellbevölkerung, können jedoch eine Tendenz zu dem in der realen Bevölkerung zu erwartenden Effekt aufzeigen.

Die Basisfallanalyse erfolgte mit der Annahme einer Durchimpfung von 50% unter 12-jährigen Mädchen. In Sensitivitätsanalysen wurde deutlich, dass eine Steigerung der Impfquote den positiven Effekt der Präventionsstrategie aus epidemiologischer Perspektive maßgeblich erhöht. Ließe sich beispielsweise eine Durchimpfung von 80% realisieren, so könnten über 130.000 Zervixkarzinomfälle verhindert werden. Dies entspricht gegenüber der Basisfallanalyse einer Steigerung von ca. 30%.

In Deutschland ist für die GKV derzeit kein Schwellenwert für ein gerade noch akzeptables Kosteneffektivitätsverhältnis vorgesehen. Würde trotzdem von einem Schwellenwert in Höhe von 50.000 Euro pro QALY als Maßstab zur Beurteilung der Kosteneffektivität ausgegangen, könnten beide HPV-Impfstoffe als kosteneffektiv bewertet werden, wobei der tetravalente Impfstoff aufgrund des zusätzlichen Schutzes vor Genitalwarzen ein besseres Kosteneffektivitätsverhältnis aufwiese. Würde jedoch das impfstoffindividuelle Kreuzprotektionspotential berücksichtigt und nur der Effekt auf das Zervixkarzinom als eindeutig schwerwiegendere Erkrankung untersucht, so ginge die bivalente Impfung als kosteneffektivere Alternative hervor. Wird also die Priorität auf die Verhinderung der größtmöglichen Krankheitslast im Sinne von verlorenen qualitätskorrigierten Lebensjahren, unabhängig davon, ob der Effekt aufgrund des Schutzes vor Genitalwarzen oder dem Zervixkarzinom zurückzuführen ist, gelegt, ist die tetravalente Impfung zu favorisieren. Steht hingegen die Reduktion der zervixkarzinomrelevanten Krankheitslast - insbesondere die Minderung der Mortalität - im Vordergrund und werden die Hinweise auf das höhere Kreuzprotektionspotential der bivalenten Impfung berücksichtigt, so wie es in entsprechenden Sensitivitätsanalysen dargestellt wurde, so ist diesem Impfstoff der Vorzug zu geben.

Wie die Modellanalysen zeigten, ist unter Basisfallannahmen eine Impfung im Alter von 14 bis 16 Jahren gegenüber einer Impfung mit 12 Jahren aus epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Perspektive vorteilhafter. Eine weitere Verzögerung des Impfalters führt verglichen mit der Impfung zwischen 12 und 16 Jahren hingegen zu einer höheren Krankheitslast. Eine Impfpflicht, die das Ziel der Verhinderung der größtmöglichen Krankheitslast verfolgt, sollte daher ein Impfalter von 14 bis 16 Jahren vorsehen (aber möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität). Nach der derzeitigen Impfpraxis erfolgt die Impfung jedoch teilweise später, sodass entsprechende Public Health-Initiativen zu ergreifen wären, um die Effektivität der angebotenen Präventionsstrategie zu erhöhen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass der impfinduzierte Schutzeffekt im Modell bereits nach Gabe der ersten Impfstoffdosis einsetzt. In der Realität ist jedoch davon auszugehen, dass ein vollständiger Schutz erst nach Abschluss der Grundimmunisierung vorhanden ist.

Eine Impfung von Jungen kann nur unter ganz bestimmten Bedingungen für sinnvoll erachtet werden; und zwar dann, wenn die Impfquote bei Mädchen relativ niedrig (ca. 20%) ist. In dieser Situation kann eine zusätzliche Impfung von Jungen teilweise eine kosteneffektive Handlungsalternative darstellen. Besteht jedoch die Möglichkeit, die Impfbeteiligung bei Mädchen zu erhöhen, ist diese Strategie der zusätzlichen Impfung von Jungen grundsätzlich vorzuziehen.

Des Weiteren wurde der Effekt einer Veränderung der Screeningmodalitäten bei implementierter Impfung im Sinne einer Verzögerung des Screeningeintrittsalters oder einer Intervallverlängerung untersucht. Eine Verzögerung des Screeningeintrittsalters würde in Kombination mit einer Impfung zwar weiterhin zu einer Verringerung der Zervixkarzinomneuerkrankungsfälle führen; diese Reduktion würde im Vergleich zu einem Eintrittsalter von 20 Jahren jedoch geringer ausfallen. Eine Kombination aus Impfung und Verlängerung des Screeningintervalls würde im Vergleich zur Situation ohne Impfung und Beibehaltung der derzeitigen Screeningpraxis hingegen immer zu höheren Fallzahlen führen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die HPV-Impfung eine kosteneffektive Ergänzung zu den derzeitigen sekundärpräventiven Maßnahmen in Form des zytologischen Screenings darstellt. Eine optimale Ausgestaltung einer Impfstrategie sollte jedoch die Auswirkungen von Aspekten wie unterschiedlichem Impfalter oder Impfstoffwahl berücksichtigen. Auch sind die derzeit bestehenden Limitationen der Evidenzlage zu beachten. Unsicherheiten existieren vor allem in Bezug auf die Schutzdauer der HPV-Impfung. Weitere ungeklärte Fragen betreffen Aspekte des natürlichen Krankheitsverlaufes. In zukünftigen Studien ist zu erforschen, welche Rolle die natürliche Immunität spielt und welche Bedeutung multiplen Infektionen zukommt. Weitere entscheidungsanalytische Analysen sollten sich auf die Optimierung der Zervixkarzinomprävention unter Berücksichtigung aller relevanten Technologien konzentrieren. Dazu gehört neben der HPV-Impfung und dem Pap-Test auch der Einsatz des HPV-DNA-Testes.

Literatur

AG Infektiologie und Infektimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. In: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen - Stand Juli 2008

Bachmann, MF, Jennings GT. Virus-like particles: combining innate and adaptive immunity for effective vaccination. In Kaufmann SHE (Hrsg.). Novel vaccination strategies. Weinheim: Wiley-VCH, 2004: 415-32

Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. PLoS Med 2006; 3 (5): 0624-0632

Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, et al. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. Dtsch Arztebl 2005; 102 (14): 979–86

Bergeron C, Langeron N, McAllister R, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. Intl. J. of Technology Assessment in Health Care 2008; 24 (1):10-19

Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. Int J Cancer 2006; 118 (7): 1759-68

Brinkman JA, Caffrey AS, Muderspach LI, et al. The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. J Gynaecol Oncol 2005; 26 (2): 129-42

Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, et al. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. CMAJ 2007a; 177 (5): 464-8

Brisson M, Van de Velde N, De Wals P. et al. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. Vaccine 2007b; 25 (29): 5399–408

Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non-vaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis 2009; 199 (7): 926-35

Bundesagentur für Arbeit. Arbeitsmarkt 2009. Arbeitsmarktanalyse für Deutschland, West- und Ostdeutschland. Amtliche Nachrichten der Bundesagentur für Arbeit 2010; 58 (2)

Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS-Bundesauswertung 2008. Gynäkologische Operationen. Qualitätsindikatoren. Düsseldorf: BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, 2009

Canfell K, Barnabas R, Patnick J, et al. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. Br J Cancer 2004; 91 (3): 530-6

- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181 (6): 1911-9
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implication for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (5): 303-15
- Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T, et al. HPV and Cervical Cancer in the World. 2007 Report. *Vaccine* 2007; 25 (3)
- Choi YH, Jit M, Gay N, et al. Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine* 2010; 28 (24): 4091-102
- Cleemput I, Van Wilder P, Vrijens F, et al. Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations in Belgium. Health Technology Assessment. KCE Reports 78C. Brüssel: Health Care Knowledge Centre, 2008
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 (S3): 26-34
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005a; 366 (9490): 991-98
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005b; 14 (5): 1157-64
- College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2006
- Dannecker C, Hantschmann P, Friese K., et al. Stadienbezogene Therapie des Zervixkarzinoms. Wertheim, Entscheidungsbaum, radikale Hysterektomie. *Gynakologe* 2008; 41 (5): 349-54
- David MP, Van Herck K, Hardt K, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115 (S3): 1-6
- De Kok IMCM, van Ballegooijen M, Habbema JDF. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (15): 1083-92
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. In: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen - Stand August 2008
- De Sanjosé S, Castellsagué X, Clifford G, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 (7): 453-9
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324 (1): 17-27

Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (5): 624-9

Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of CervarixTM and Gardasil[®] human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin* 2009; 5 (10): 705-19

Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (1): 28-41

Elbasha H, Galvani AP. Vaccination against multiple HPV types. *Math Biosci* 2005; 197 (1), 88-117

Forhan SE, Gottlieb SL, Sternberg MR, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among female adolescents aged 14 to 19 in the United States. *Pediatrics* 2009; 124 (6): 1505-12

Fraser C, Tomassini JE, Xi L, et al. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine* 2007; 25 (21): 4324-33

Frazer IH. HPV vaccines. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94 (Supplement 1): 81-8

Frazer IH. Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination. *Gynecol Oncol* 2010; 118 (S1): 8-11

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1928-43

Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs* 2010; 70 (9): 1079-98

Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24 (33-34): 5937-49

Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowny DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008; 113 (10 suppl): 3036-46

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364 (5): 401-11

Gold MR, Franks P, McCoy KI, et al. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care* 1998; 36 (6): 778-92

Goldie SJ, Grima D, Kohli M, et al. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003; 106 (6): 896-904

Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (8): 604-15

Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings. *JAMA* 2001; 286 (9): 3107-15

Grulich AE, Jin F, Conway EL, et al. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sexual Health* 2010; 7: 244-52

Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8 (12): 1663-79

Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F., et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2008; 2 (8): 76

Hillemanns P, Petry KU, Langeron N et al. Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. *Journal of Public Health* 2008; 17 (2): 77-86

Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002; 13 (6): 631-9

Iftner T, Eberle S, Iftner A, et al. Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *J Med Virol* 2010; 82 (11): 1928-39

Insinga RP, Glass AG, Myers ER, et al. Abnormal outcomes following cervical cancer screening: event duration and health utility loss. *Med Decis Making* 2007; 27 (4): 414-22

Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009; 29 (9): 119

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. Version 1.0 vom 12.10.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009

Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol* 1996; 120 (6): 523-31

Joura EA, Leodalter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369 (9574): 693 – 702

Joura E, Garland S, Paavonen J, et al. Impact of the quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in women who have undergone definitive therapy: do these women benefit from vaccination? *International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2010 Montreal, Canada*

Karnon J, Vanni T. Calibrating models in economic evaluation: a comparison of alternative measures of goodness of fit, parameter search strategies and convergence criteria. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (1): 51-62

Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G. 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, 2009

Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int. J. Cancer* 2008; 123: 1864-70

Kohli M, Ferko N, Martin A, et al. Estimating the long-term impact of prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* 2007; 96 (1): 143-50

Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79 (5): 616-25

Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, et al. Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2010; 23 (10): 360

Liaw K, Hildesheim A, Burk, RD, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001; 183 (1): 8-15

Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Burden and management on non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 (S3): S3/35-41

Löning M, Altgassen C, Friedrich M. Zervixkarzinom. In: Friedrich M, Felberbaum R, Tauchert S, et al. *Manual Gynäkologische Onkologie*. Berlin u.a.: Springer, 2005: 35-54

Löning M, Gissmann L, Diedrich K, et al. Humanpathogene Papillomviren und Zervixkarzinom: Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten Impfstoffe gegen humanpathogene Papillomviren. *Dtsch Arztebl* 2007; 104 (41): A2806-10

Luostarinen T, Geijersstam V, Bjorge T, et al. No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV16 and HPV6/11. *Int J Cancer* 1999; 80 (6): 818-22

Mandelblatt JS, Fryback DG, Weinstein MC, et al. Assessing the effectiveness of health interventions for cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1997; 12 (12), 551-8

Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, et al. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (4): 740-8

McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®). *Drugs* 2010; 70 (18): 2449-74

Mehlhorn G, Fasching PA, Beckmann MW, et al. Prognostic significance of combined low-risk and high-risk human papilloma virus infections for the development of cervical cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2006; 66 (9): 882-6

Méndez F, Munoz N, Posso H, et al. Cervical coinfection with human papilloma virus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis* 2005; 192 (7): 1158-65

Mennini FS, Rossi PG, Palazzo F, et al. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecologic Oncology* 2009; 112: 370-376

Mikolajczyk RT, Horn J, Damm O, Kaufmann A, Kretzschmar M. Re: "Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and 18 infections." [Correspondence]. *J Natl Cancer Inst*, in press.

Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (4): 626-31

Mittendorf T, Perty KU, Iftner T, et al. Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *Eur J Health Econ* 2003; 4 (3): 209-15

Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 518-27

Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human Vaccines* 2009; 5 (10): 696-704

Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374 (9686): 301-14

Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23 (5): 569-78

Peto J, Gilham J, Taylor C, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004; 91 (5): 942-53

Petry KU, Breugelmans JG, Benard S, et al. Cost of screening and treatment of cervical dyskaryosis in Germany. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29 (4): 345-9

Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, et al. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. *Sex Health* 2007; 4 (3): 147-63

Robert Koch-Institut (Hrsg.). *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut, 2006

Roggendorf H. Erste Erfahrungen zur Akzeptanz der HPV-Impfung. Durchimpfungsrate eines Jahrgangs in einer Großstadt 1 Jahr nach Impfeempfehlung durch die STIKO. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; 157 (190): 982-985

Rousseau M, Pereira JS, Prado JCM, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis* 2001; 184 (12): 1508-17

Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Epidemiological Study of Anti-HPV 16/18 Seropositivity and Subsequent Risk of HPV 16 and -18 Infections. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (21): 1653-1662

Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89 (6): 529-43

- Schneider A, Scheungraber C, Ikenberg H. Zervixkarzinom und HPV. *Der Frauenarzt* 2002; 43 (10): 1165-70
- Schneider A, Hammerschmidt T, Schwarz TF, et al. Langfristige Public-Health-Effekte einer Impfung gegen Zervixkarzinom in Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2007a; 67 (8): 1-9
- Schneider A, Schwarz TF, Hammerschmidt T, et al. Einfluss einer Impfung gegen onkogene humane Papillomviren auf die Inzidenz und Mortalität von Zervixkarzinom in Deutschland. *Med. Klin. (Munich)* 2007b; 102 (7): 515-23
- Schneider A, Schwarz TF, Hammerschmidt T, et al. Vorgehen und Kosten bei der Abklärung und Behandlung unklarer und abnormaler zytologischer Befunde des Pap-Abstrichs im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2007c; 68 (8): 859-65
- Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, et al. Sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms. Aktueller Stand der Diagnostik. *Gynäkologe* 2007d; 40 (5): 377-88
- Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, et al. Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Der Onkologe* 2008; 14 (2): 147-55
- Schneider A, Köhler C. Zervixkarzinom. In: Gnant M, Schlang PM. *Chirurgische Onkologie*. Wien: Springer Verlag, 2008: 409-19
- Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, et al. Deutsche Empfehlung zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundh ökon Qual manag* 2007; 12 (5): 285-90
- Schwarz TF. Human papillomavirus-16/18 candidate vaccine adjuvanted with AS04 and its impact on the incidence of cervical cancer. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2007; 2 (3): 293-303
- Sherlaw-Johnson C, Jenkins D. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. *BMJ* 1999; 318 (7108): 356-61
- Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, et al. The German Cervical Cancer Screening Model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health* 2006; 16 (2): 185-92
- Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediktsdottir KR, et al. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007; 121 (12): 2682-7
- Silins I, Wang Z, Avall-Lundqvist E, et al. Serological evidence for protection by human papillomavirus (HPV) type 6 infection against HPV type 16 cervical carcinogenesis. *J Gen Virol* 1999; 80(Pt 11): 2931-6
- Smith SJ, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121 (3): 621-32
- Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, et al. Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. *Schriftenreihe Health Technology Assessment*, Bd. 98. Köln: DIMDI, 2010

Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccine: underlying mechanisms. *Vaccine* 2004; 24 (S3): 106-13

Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2010. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2010

STIKO. Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 12/2007: 97-103

Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS. *Vaccines for the 21st Century. A Tool for Decisionmaking*. Washington D.C.: National Academy Press, 2000

Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10 (3): 477-87

Tazio V, Karnon J, Madan J, et al. Calibrating models in economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (1): 35-49

The Future II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1915-27

Thiel F, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Zervixkarzinom. Für jedes Stadium die richtige Therapie. *Best Practice Onkologie* 2007; 2 (1): 4-15

Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, et al. Concurrent and sequentiell acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis* 2000; 182 (4): 1097-102

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24 (S1): S1/4-15

Tumorzentrum München, Hillemanns P (Bd. Hrsg.). *Manuel Zervixkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. Auflage. München, u.a.: W. Zuckerschwerdt Verlag, 2004

Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007; 165 (7): 762-75

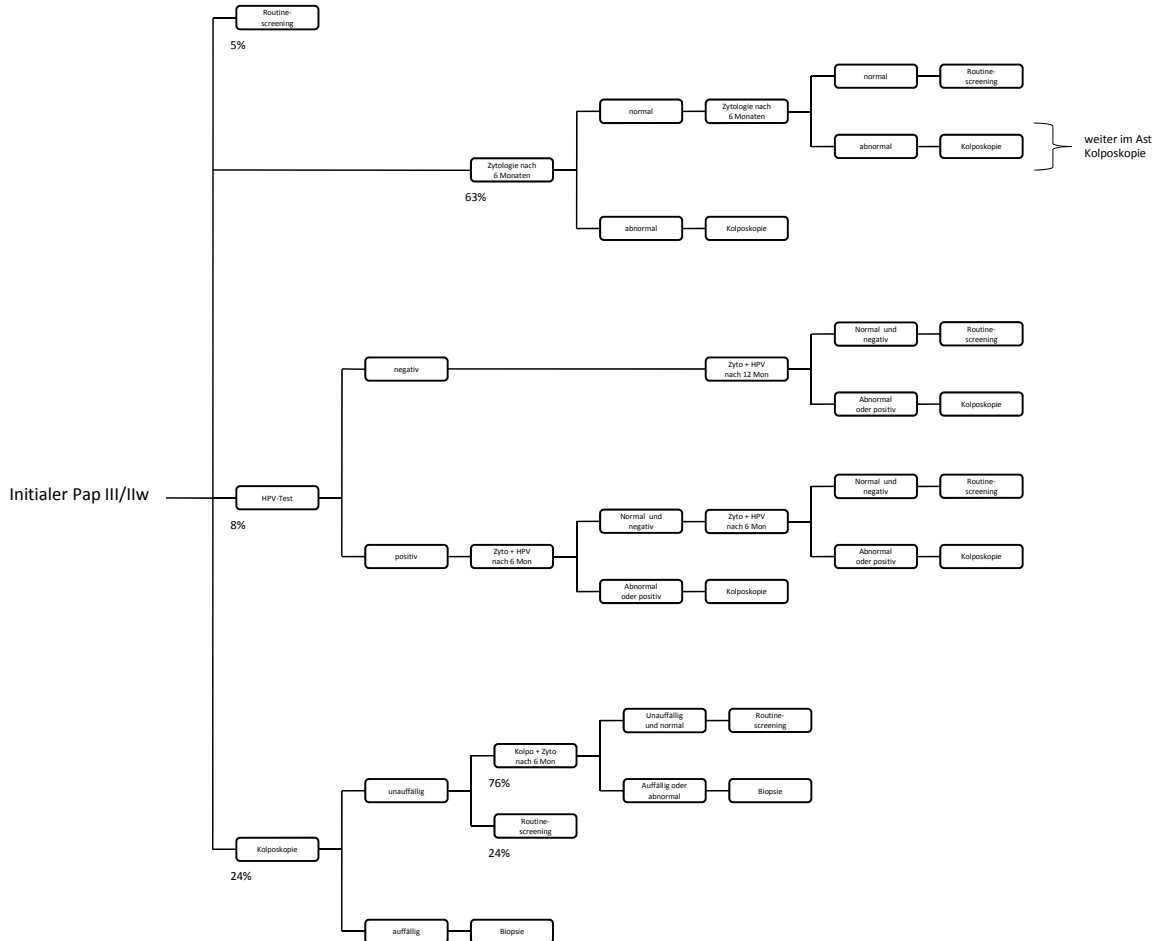
Vanni T, Karnon J, Madam J, et al. Calibrating models in economic evaluation: a seven-step approach. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (1): 35-49

Wild F. Impfung gegen die humanen Papillomviren (HPV). Eine Analyse von Verwaltungsdaten Privatversicherter. *WIP-Diskussionspapier* 3/2011. Köln: Wissenschaftliches Institut der PKV, 2011

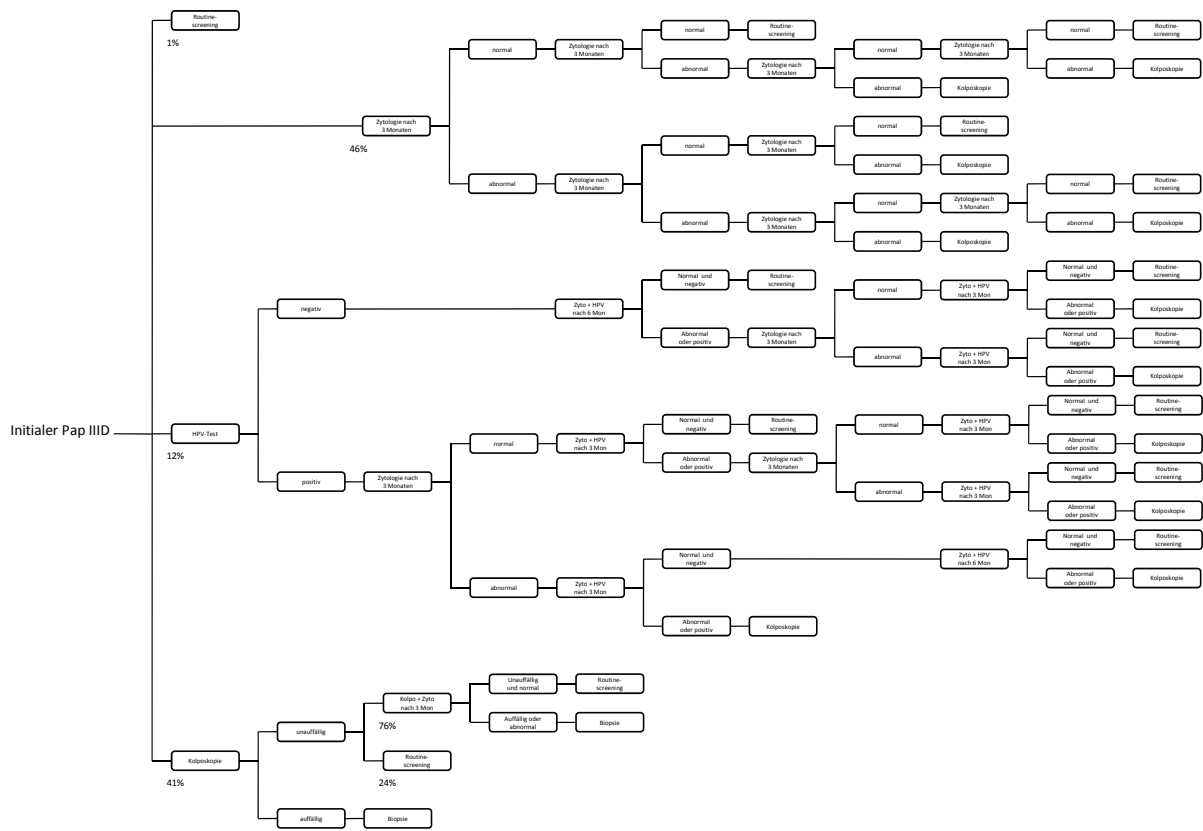
Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Garnett G, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009; 27 (37): 5133-41

Anhang

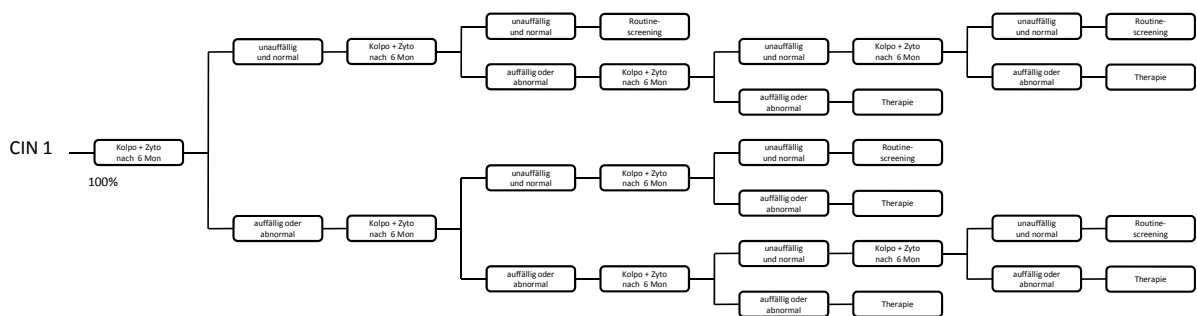
Anhang 1: Vorgehen bei der Abklärung zytologischer Befunde (initialer Pap III/IIw)



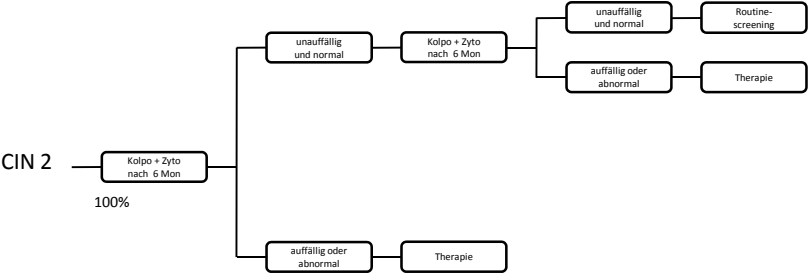
Anhang 2: Vorgehen bei der Abklärung zytologischer Befunde (initialer Pap III/IIw)



Anhang 3: Vorgehen bei histologisch gesichertem CIN-Befund (CIN 1)



Anhang 4: Vorgehen bei histologisch gesichertem CIN-Befund (CIN 2)



Anhang 5: Detaillierte Angaben zu den Kosten

(Dieser Anhang ist als Excel-Datei verfügbar und kann auf Anfrage über die Autoren bezogen werden)