

**Krebsregister
Graubünden Glarus**

Bulletin 2008/4

**Modellhafte Kosteneffektivitätsabschätzung der HPV-Impfung
unter besonderer Berücksichtigung der Situation in den Kantonen
Graubünden und Glarus**

**Literatur-Review und Versuch einer Modellierung in Relation zu den
durchschnittlichen Krankheitskosten einer histologisch gesicherten CIN III,
bzw. des (früh-)invasiven Karzinomes der Cervix uteri**

Dr. med. Harald Frick, EMBA
Registerleiter

Anna-Maria Abutillo
Leit. Datamanagerin
Petra Müller
Datamanagerin
Franziska Derungs
Datamanagerin

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	S. 3
2. Einleitung	S. 5
3. Hauptteil	S. 7
3.1. Konzeptrahmen	S. 7
3.2. HPV und Vakzine	S. 7
3.3. Kosteneffektivitätsüberlegungen	S. 8
3.4. Methodik	S. 9
3.4.1. Literatur Review	S. 9
3.4.2. Kosteneffektivität	S. 9
3.5. Resultate	S. 10
4. Schlussteil/Diskussion	S. 12
5. Abkürzungsverzeichnis/Abbildungsverzeichnis	S. 16
6. Anhang	S. 17
7. Referenzen/Literaturverzeichnis	S. 25

1. Zusammenfassung

Obwohl in Europa und auch der Schweiz in den letzten Jahren regrediente Inzidenzzahlen für den Gebärmutterhalskrebs festzustellen sind [4,7,12], bleibt er global nach wie vor eine weitverbreitete und ernsthafte Erkrankung mit einer weltweiten krebsspezifischen Mortalität von über 250'000 Todesfällen im Jahre 2005 [16]. In den Kantonen Graubünden und Glarus betrug die durchschnittliche jährliche Inzidenz (1994 bis 2005) zwischen 11 und 14 Krebsfällen pro Jahr [7]. Die krebsspezifische Mortalität betrug im gleichen Zeitraum durchschnittlich 4 Todesfälle pro Jahr.

Dank zytologiebasierter Screeningprogramme konnten die Inzidenzzahlen vor allem in den Industrienationen deutlich gesenkt werden. Zudem lässt sich in flüssigkeitsbasierten Abstrichpräparaten mittels molekularer Methoden eine Infektion durch das humane Papillomavirus (HPV) detektieren und auch typisieren. Der Zusammenhang zwischen dem Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) sowie seiner Vorstufen, den zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN II und III) und einer persistierenden Infektion durch Hochrisiko-Typen humaner Papillomaviren steht ausser Zweifel [17, 18]. Die Entwicklung entsprechender Impfstoffe ist als logische Konsequenz anzusehen.

Um die Prävention des Zervixkarzinomes auf ein breiteres und festeres Fundament zu stellen, wurden seit der Verfügbarkeit von Impfsen zahlreiche Studien angeregt, um den Benefit der HPV-Impfung zu prüfen [3, 5, 16]. In den letzten Jahren wurden zudem vermehrt Kosten-Nutzen-Untersuchungen durchgeführt [1, 5, 6, 13, 14, 15], die sich allerdings aufgrund von fehlenden Langzeiterfahrungen auf Hypothesen und Modellierungen abstützen müssen. Für die Schweiz ist die Datenlage nicht sehr umfassend. Insbesondere für die kantonalen Gesundheitsämter ist ein Zugang zu lokal relevanten Daten und Zahlen schwierig, wenn nicht ganz unmöglich. Gesundheitspolitische Entscheidungsfindungen müssen sich somit oft auf extramurale Daten abstützen. Im Wesentlichen wurden Kosten-Effektivitätsanalysen in den USA und dem benachbarten europäischen Ausland durchgeführt. Eine Adaptation der Daten auf die Schweizer Verhältnisse ist nicht unproblematisch, da neben krankheits-spezifischen auch sozio-ökonomische Parameter regional nicht zu vernachlässigende Unterschiede erkennen lassen.

Szucs [13] hat eine Markov Modellation ausgehend von einer hypothetischen Kohorte von 41'200 Mädchen auf Schweizer Verhältnisse adaptiert. Modellhaft konnte aufgezeigt werden, dass die HPV-Impfung einem Screening allein in der Prävention des Zervixkarzinomes – aber auch seiner Vorstufen – überlegen ist, und dass ein Impfprogramm in der Schweiz kosteneffektiv sein wird. Die Kosten-Effektivitätsrate pro gewonnenem Lebensjahr (LYG) wird auf CHF 45'008.- geschätzt, die Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) auf CHF 26'005.- berechnet.

Im Sinne einer Kostenminimierungs-Analyse werden die direkten medizinischen Kosten der Behandlung einer Krebsvorstufe (CIN III) bzw. des invasiven Karzinomes der Zervix uteri mit den in Graubünden und Glarus zu erwartenden Impfkosten verglichen. Aufbauend auf der Annahme eines vollständigen Impfschutzes und einer Impfbeteiligung von ca. 70% wird das mutmassliche Sparpotential der HPV-Impfung in Relation zum aktuellen Screeningprogramm und insbesondere zur Behandlung der CIN II sowie CIN III und des Zervixkarzinomes modelliert.

Ausgeklammert werden dabei aber die indirekten Kosten, die in der Regel noch höher oder zumindest gleich hoch wie die direkten medizinischen Kosten anzunehmen sind. Daten zur Bewertung der Ressourcenveränderung im Hinblick auf gesamtwirtschaftliche Produktionsausfälle sind nicht verfügbar. So können diese Kosten weder im Sinne des Humankapital-, noch eines Friktionskostenansatzes mitberücksichtigt werden.

2. Einleitung

Das Zervixkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen der Frau, wobei insbesondere die Entwicklungsländer stärker belastet sind als die Industrienationen. Dennoch gebietet es sich, dass jedes Land Überlegungen zur potentiellen Kosteneffektivität einer HPV-Impfung anstellt, da die Assoziation des Zervixkarzinomes zur HPV-Infektion zweifelsfrei erwiesen ist. Ca. 80% aller Frauen machen in ihrem Leben eine HPV-Infektion durch. Wenn auch die Inzidenzzahlen in den entwickelten Ländern noch stärker zurückgehen werden (derzeit in Westeuropa etwa auf dem siebten Rang) wird für Südamerika, Asien, Afrika ein weiterer Anstieg der krebsspezifischen Mortalität bis 2020 erwartet. Die altersbereinigte Inzidenzrate in diesen Regionen liegt etwa bei 30 – 45 pro 100'000 Frauen. Die standardisierte Rate hat in den Kantonen Graubünden und Glarus von 11.71 (1990) auf 7.67 im Jahre 2004 abgenommen, liegt aber dennoch über dem Schweizer Durchschnitt, der in der gleichen Zeitspanne von 8,68 auf 5.94 abfiel [7]. Im regionalen Vergleich fällt auf, dass in den benachbarten Regionen Vorarlberg und Tirol vor allem bei jüngeren Frauen noch höhere Inzidenzzahlen bis 2002 festzustellen waren (vgl. Abb.9 im Anhang). Graubünden und Glarus lässt dabei einen Peak bei den 30 jährigen Frauen, bei 50 Jahren und bei den über 70 jährigen Frauen erkennen. Im Kanton Wallis sind dagegen die Inzidenzzahlen geringer. Eine mögliche Ursache dürfte dabei eine höhere Sensibilisierung und somit Bereitschaft der Frauen im Wallis sein, die Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch zu nehmen.

Die Kosten für Screening und insbesondere die Behandlung des Zervixkarzinomes sind beträchtlich. Die USA hat im Jahre 2000 um die 2 Mia. Dollar dafür ausgegeben [14]. Das Screening Programm mittels des Papanicolaou-Tests (PAP-Test) konnte Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinomes deutlich senken. Die Sensitivität des Testes wird allgemein zwischen 0,50 und 0,60 angenommen, die Spezifität liegt bei über 0.95 (siehe auch bei McCrory 1999) [14]. Heinzl [4] betont die psychologische Belastung durch den Test sowie die hohen Kosten durch unnötige Behandlungen von fehlinterpretierten Krebsvorstufen. Durch die Anwendung flüssigkeitsbasierter Methoden (ThinPrep) und HPV-DNA-Screening wird insbesondere die Sensitivität, damit verbunden die diagnostische Sicherheit, erhöht.

Eine besondere Zielgruppe für den selektiven Einsatz eines kombinierten Zytologie-/HPV-Tests sind Patientinnen mit Status nach Konisation (chirurgische Therapie der Dysplasie durch Kegelausschneidung). Als Ursache für das Fortbestehen einer Präkanzerose kommen eine residuelle Dysplasie, eine multifokal fortbestehende oder rezidierte HPV-Infektion in Frage. Entscheidend ist die Tatsache, dass durch die chirurgische Therapie sehr wohl das erkrankte Epithel entfernt wird, kaum aber alle HPV-infizierten Zellen vollständig erfasst werden können.

Daher drängt es sich auf, über das morphologische Ergebnis hinaus zwischen verbleibenden und persistierenden HPV-Infektionen zum Zeitpunkt der Konisation oder postoperativ zu unterscheiden. Hieraus wiederum entsteht die Notwendigkeit, die etablierten Vorsorgeuntersuchungen zu überdenken und durch geeignete Massnahmen – wie die HPV-Impfung – zu ergänzen.

Seit 2006 stehen Impfstoffe gegen HPV zur Verfügung. Die Wirksamkeit ist sehr hoch, die Nebenwirkungen gering. Trotz des derzeit noch hohen Preises für den Impfstoff ist auch in der Schweiz 2007 die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenversicherung entschieden worden.

Neben einem zu erwartenden medizinischen Nutzen müssen stets auch die zusätzlichen Kosten der geplanten Massnahme evaluiert werden. So stellt sich für die Gesundheitsbehörden der Kantone Graubünden und Glarus die Frage, ob neben dem medizinischen Nutzen auch ein volkswirtschaftlicher (Wohlfahrts-)Vorteil zu erwarten ist.

Zwei zentrale Fragen stehen dabei im Mittelpunkt:

1. Lohnt sich die geplante Intervention (HPV-Impfung) im Vergleich mit den Kosten des aktuellen Screeningprogrammes? Können die direkten medizinischen Kosten/Behandlungskosten signifikant gesenkt werden?
2. Dürfen wir überzeugt sein, dass die geplante Intervention/HPV-Impfung einer sinnvollen Ressourcen-Allokation entspricht?

3. Hauptteil

3.1. Konzeptrahmen

Im Besonderen werden die Inzidenz- und Mortalitätszahlen des Zervixkarzinomes in den Kantonen Graubünden und Glarus bis 2005 zusammen mit den jährlich am Institut für Pathologie und Rechtsmedizin des Kantonsspitals Graubünden histologisch verifizierten Präkanzerosen (CIN III) für eine Kostenabschätzung herangezogen. Des Weiteren wird modellhaft die potentielle Kosteneffektivität anhand von direkten medizinischen Kosten errechnet, um aufzuzeigen, dass auch für eine kleine Kohorte – die Zielpopulation der 10 bis 19 jährigen Mädchen in den Kantonen Graubünden und Glarus – eine HPV-Impfung langfristig kosteneffektiv sein kann. Als Datengrundlage dienen der Volkszensus des Jahres 2000 sowie die Inzidenz- und Mortalitätsstatistiken der Vereinigung der Schweizerischen Krebsregister, resp. die Daten aus dem Krebsregister der Kantone Graubünden und Glarus. Da ein Modellansatz gewählt wird, darf ein methodologischer Fehler – bedingt durch die nicht ganz aktuellen Zahlen des Zensus 2000 und die Statistiken bis 2005 – in Kauf genommen werden. Die Vermischung mit den aktuelleren Zahlen aus dem Institut für Pathologie wird das Resultat nur unwesentlich verzerren, da die durchschnittliche Anzahl an Konisationen der letzten Jahre hochgerechnet wird. Die Controllingdaten entsprechen dem Stand Dezember 2008.

3.2. HPV und Vakzine

Humane Papillomaviren sind DNA-Viren, die das Risiko an einer Krebsvorstufe zu erkranken um den Faktor 7 erhöhen. Derzeit sind ca. 100 verschieden Subtypen bekannt, die vorwiegend zu Urogenitalerkrankungen in Zusammenhang stehen. Während genitale Warzen zu 90% durch die HPV-Typen 6 und 11 bedingt sind, ist das Zervixkarzinom, bzw. seine Vorstufen mit den Hochrisiko-Typen 16 und 18 assoziiert. Entscheidend ist die Beobachtung, dass bei negativem HPV-Status nahezu kein Risiko besteht an einer Krebsvorstufe, einer CIN zu erkranken. Somit ist es nahe liegend, die etablierten Screeningprogramme durch eine Impfung zu ergänzen und damit auch von einer sekundären zu einer primären Prävention überzugehen [16].

Gardasil (Merck), ein quadrivalenter Impfstoff gegen die HPV-Typen 6,11,16 und 18 kam 2006 auf den Markt. 2007 folgte das bivalente Cervarix (GlaxoSmithKline) gegen die HPV-Typen 16 und 18. Die Effektivität der Impfung wird bei jungen Frauen um 96 – 100% angenommen, eine Impfung vor dem ersten Sexualkontakt vorausgesetzt. Kreuzimmunsation gegen andere HPV-Subtypen werden erwartet. Lebenslange Immunität nach korrekter Impfung wird zumindest teilweise angenommen,

wobei aufgrund fehlender Langzeiterfahrungen derzeit sowohl Überlegungen zur Kosten-Nutzen-Effektivität als auch zum prospektiven Impfschutz noch hypothetischer, modellhafter Natur sind.

3.3. Kosteneffektivitätsüberlegungen

Die Kosten einer Impfung werden zwischen CHF 500.- bis 800.- angegeben [4]. Eine dreimalige Impfung (inkl. Booster) im Kanton Graubünden ist laut Kantonsarzt Dr. M. Mani nach KVG mit minimal CHF 477.- anzusetzen. Fakt ist, dass die tatsächlichen Auswirkungen einer neuen Impfung ausserhalb von kontrollierten Studien erst nach Jahrzehnten eingeschätzt werden können.

So sind derzeit verschiedene Modellierungen zugänglich, die Kosten-Effektivitätsabschätzungen einer HPV-Immunsierung darzulegen [2, 5, 6, 9, 13, 14, 15]. Für die kantonalen Entscheidungsträger gilt dabei immer im Auge zu halten, ob die Ansätze der publizierten Hypothesen und Modelle auch auf die lokalen Gegebenheiten herunterzubrechen sind. Zur Kostenanalyse (cost-effectiveness analysis, CEA) sind vor allem auch inkrementelle Kostenraten (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) zu beachten. Neben dynamischer Modelle stützen sich die meisten Untersucher zur Entscheidungsanalyse auf ein Markov Modell [10, S. 293ff, 13] und auf eine hypothetischen Kohorte der potentiellen Zielpopulation ab. Damit verbunden sind aber nicht unwesentliche Unschärfen [14]. Ein Impfprogramm wird die Population auch sensibilisieren und möglicherweise die Infektionsrate reduzieren, da Promiskuität und Sexualverhalten beeinflusst werden können. Die Eligibilität für eine Markov- Kohorte beginnt mit der Geburt und endet beim Tod, was für die Zielpopulation der 11 – 19 jährigen Mädchen nicht vorbehaltlos zutrifft. Die Latenz zwischen Infektion und Manifestation der Krebserkrankung ist gross und individuell hohen Schwankungen (20 bis 40 Jahre) unterworfen. Die Modell-Annahme legt zugrunde, dass verschiedene Gesundheitszustände durchlaufen werden, die zeitlich in gleich grosse Intervalle geteilt werden können. Für die CIN III, resp. die Persistenz der HPV-Infektion und einer möglichen Progression oder eines Rezidives der Erkrankung kann kaum angenommen werden, dass der Verlauf einem standardisierten Kontinuum entspricht. Markov-Prozesse vermögen diese Unschärfen teilweise konzeptionell und Software-bedingt auffangen. Für die persistierende HPV-Infektion mit der potentiellen Gefahr der Krankheitsprogression muss teilweise aber auch die Markov-Bedingung, dass Uebergangswahrscheinlichkeiten nur vom aktuellen Zustand abhängen („Gedächtnislosigkeit bezüglich der Geschichte“) ausgeblendet werden.

In der vorliegenden Arbeit werden im Rahmen der Modellierung der direkten medizinischen Kosten die Rezidivkrankungen (d.h. erneute CIN nach vollständig operierter Präkanzerose) sowie die rezidierten HPV-Infektionen nach Konisation nicht berücksichtigt. Demzufolge die Kosten einer Zweitoperation sowie die Kosten einer HPV-Typisierung nach Konisation nicht zusätzlich hochgerechnet.

Für jede individuelle Krankengeschichte wird nur eine Konisation und je Inzidenzfall pro Jahr nur eine Operation kostenrelevant berücksichtigt.

3.4. Methodik

3.4.1. Literaturrecherche

Literaturdatenbanken wurden nach relevanten Artikeln zur HPV-Immunisierung durchsucht. Als entscheidende Suchbegriffe sind „cost-effectiveness“, „HPV“, „vaccination“, „CIN“, „health“ sowie „economic“ in Kombination sowie als solitärer Suchbegriff verwendet worden. Neben „google“ wurde vor allem auf „medline“, „ovid“ und die „cochrane library“ zugegriffen. Nach einem ersten Screening der in Frage kommenden Literatur wurde der Zeitraum auf die Jahre nach 2005 eingegrenzt, resp. im Besonderen das Jahr 2008 für die Arbeiten zu Kosten-Effektivität herangezogen. Der „Impact factor“ der Zeitschriften wurde nicht berücksichtigt. Nur Artikel in Englischer und Deutscher Sprache gingen in die Endauswahl ein. Besonderes Augenmerk galt dem Anspruch, Übersichten zu Kosteneffektivitäts-Überlegungen in ruralen, industrialisierten und Entwicklungsländer zu erhalten.

Um die publizierten Resultate auch mit lokalen Besonderheiten in den Kantonen Graubünden und Glarus zu vergleichen, resp. die Modelle auf die Situation in Graubünden und Glarus zu übertragen, wurden die Inzidenz- und Mortalitätsstatistik aus dem Krebsregister GR/GL herangezogen und die modellierten Hypothesen zusammen mit Controllingdaten aus dem Kantonsspital Graubünden aufgearbeitet. Diese Zahlen sollen in einem zweiten Schritt im Sinne eines Modelles für eine mögliche Kosten-Nutzen-Evaluation für die Entscheidungsträger der Gesundheitsämter in den Kantonen Graubünden und Glarus dargestellt werden.

Die durch die Literaturrecherche gewonnen Erkenntnisse werden in Relation mit den regional üblichen direkten medizinischen Kosten bewertet und ein mutmasslicher monetärer Nutzen gegen die ermittelten direkten Kosten aufgerechnet.

3.4.2 Kosteneffektivität

Die rohe Inzidenz des Zervixkarzinomes ist in den Kantonen Graubünden und Glarus mit Zahlen unter 15 pro Jahr wenig eindrücklich. Die Hochrechnung auf eine europäische Standardpopulation zu 100'000 belegt zwischen 2002 und 2005 eine Perioden-Standardrate von 7,63 Fällen pro 100'000 Einwohner (Gesamtschweizerisch 5,49, Deutschweiz 5,76) [7]. Um ein besseres Abbild der Kosteneffektivitätsüberlegungen zu erhalten, werden die schwergradigen Dysplasien, resp. deren Anzahl pro

Jahr, welche einer operativen Therapie (Konisation) zugeführt wurden, mit in die Modellierung einbezogen.

Um eine brauchbare Schätzung vornehmen zu können, werden die aus der Literaturrecherche gewonnenen Kennzahlen und Modellhypothesen aufgearbeitet, dabei die gängigen Konzepte der Kosten-Nutzwert-Analysen berücksichtigt. Um möglichst breit abgestützte Analysenresultate aufarbeiten zu können, werden einerseits Screening-Schemata der Länder verglichen, andererseits versucht entscheidende makroökonomische Informationen aus den gesichteten Modellen herauszuschälen und für einen Kontextvergleich für die Schweiz, resp. die Kantone Graubünden und Glarus zusammenzutragen. Dabei wird im Besonderen versucht Informationen zu den gängigen Konzepten wie der inkrementellen Kostenraten (ICER), der qualitätsbereinigten Lebensjahre (QALY), zu Parametern wie gewonnenen Lebensjahren (LYG) mit und ohne Berücksichtigung des Brutto Inland Produktes BIP (per capita) zusammenzutragen.

5. Resultate

Als eine der entscheidenden Arbeiten erweist sich die Modellierung von Szucs et al [13]. Die Autoren konnten zeigen, dass auch für die Schweiz ein Impfprogramm kosteneffektiv sein wird. Basierend auf einem Markov-Modell wird die HPV Infektion auf die Schweizer Gegebenheiten adaptiert, wobei eine Kohorte von 41'200 elfjähriger Mädchen zugrundegelegt wird. Epidemiologische und ökonomische Parameter wurden der Literatur entnommen, da eigene Daten derzeit in der Schweiz nicht zur Verfügung stehen. Verglichen wurden zwei Strategien. Einerseits die zytologische Abstrichuntersuchung allein und andererseits die Abstrichuntersuchung zusammen mit einer vorausgegangenen Impfung gegen HPV. Als grundlegende Annahmen wurden eine Impfbeteiligung von 80% und ein lebenslanger Impfschutz gesetzt. Für die Evaluation wurden nur die direkten medizinischen Kosten berücksichtigt. Gemäss den Autoren kann die HPV-Impfung - gefolgt von Screeninguntersuchungen - 62% der Zervixkarzinome und entsprechend assoziierte Todesfälle verhindern. Entscheidend scheint vor allem die Erwartung, dass über 40% der Vorläuferläsionen CIN II und CIN III verhindert werden könnten. Die inkrementellen Kostenraten (ICER) wurden auf CHF 45'008.- pro gewonnenem Lebensjahr (LYG) und auf CHF 26'005.- pro gewonnenem qualitätsbereinigten Lebensjahr (QALY) geschätzt.

Die Studie von Szucs et al erlangt zusätzlich Relevanz, wenn Beobachtungen zugrundegelegt werden, dass HPV-Impfprogramme nur oder vor allem in Ländern mit hohem BIP per capita kosteneffektiv sind [14]. Gemäss WHO [16] sind Interventionen dann kosteneffektiv, wenn die Kosten pro krankheitsadjustiertem Lebensjahr (DALY) drei mal weniger hoch sind als das per capita BIP des entsprechenden Landes. Dieser Studie liegt gleichermassen die Annahme zugrunde, dass ein mindestens

10 jähriger oder lebenslanger Impfschutz besteht. Eine Impfbeteiligung von mindestens 70% wird vorausgesetzt. Grundsätzlich darf anstatt des Parameters DALY auch QALY approximativ zur Berechnung verwandt, da deren Werte auf ähnlich hohem Niveau liegen [10, S.135; siehe auch bei Sassi et al 2006]. Eine solche Hypothese, dass die HPV-Impfung nur in Ländern kosteneffektiv ist, deren BIP per capita über \$ 8'500 liegt, schliesst eigentlich ein Vorsorge-Programm für Drittweltländer nahezu aus. Allerdings ist gerade in Regionen mit ungünstigen wirtschaftlichen Verhältnissen die Krankheitsbelastung hoch und ein Vorsorge-Screening bislang nicht durchgeführt. Hier müssen andere Berechnungen und Entscheidungsgrundlagen etabliert werden, um länderspezifische Präventionsprogramme rechtfertigen zu können. Insbesondere wenn die Beobachtung mitberücksichtigt wird, dass in Entwicklungsländern andere HPV-Varianten mit zervikalen high grade Krebsvorstufen assoziiert sind [11].

Für die Schweiz lassen sich mehrheitlich alle vorgestellten Hypothesen [5, 6, 14] modellieren, da einerseits die Screening-Intervalle vergleichsweise enger gestaffelt sind, andererseits die Kosten in Relation zu BIP und Konsumentenindizes die kritische Schwelle von einem Drittel (s.o.) nicht überschreiten [5, 14].

Eine mögliche Effektivitätsbeurteilung hängt natürlich auch davon ab, welche Modelle der Sekundärprävention in den Ländern üblich sind. In der Schweiz wird in 3-Jahresintervallen ein PAP-Abstrich empfohlen, sofern die Untersuchungsergebnisse unauffällig sind. Eine durch zytologische oder histologische Diagnose verifizierte schwergradige Dysplasie (CIN III) kann in der Regel durch eine Kegel-ausschneidung (Konisation) ausreichend therapiert werden. Eine zytologische oder histologische Untersuchung mit HPV-Typisierung kann der Konisation vor- oder bei Kontrolle nach Konisation nachgeschaltet werden. Dagegen ist in Holland eine zytologische Untersuchung nur alle 5 Jahre (zwischen 30 - 60 Jahre, also 6 Abstrichuntersuchungen) vorgesehen [5]. In Australien werden alle sexuell aktiven Frauen zwischen 18 und 69 Jahre alle 2 Jahre gescreent. Daraus ergeben sich deutliche Unterschiede der potentiellen kumulierten Kosten der ärztlichen Untersuchung und Abstrichbeurteilung, wenn von einer Einzelleistung zwischen CHF 73.- und 250.- ausgegangen wird (abhängig vom Versicherungsstatus und individuellen fallbezogenen Aufwendungen). Solche Überlegungen müssen natürlich auch in eine Kosteneffektivitätsabschätzung einfließen. Ein Land wie Holland wird daher bei einem voraussichtlichen Preis für den Impfstoff von EUR 375.- eine zumindest kostenbezogen ungünstigere Ausgangslage haben als die Schweiz [5].

Die direkten medizinischen Kosten der Vorsorgeuntersuchung relativieren sich jedoch, sobald eine schwergradige Dysplasie (CIN III) mittels einer Konisation behandelt werden muss. Die Hospitalisationskosten (inkl. Honorare und Pathologieleistung) bewegen sich im Kanton Graubünden um CHF 7'554.-, darin enthalten sind CHF 4'679.- der öffentlichen Hand.

Nicht messbar sind indirekte Kosten, Kosten die die Patienten selber aufbringen müssen, um die ärztliche Behandlung in Anspruch nehmen zu können (Wegpauschalen, Arbeitsproduktivitätsausfall u.a.). Darüberhinaus ist die psychologische Belastung nicht in monetären Werten aufzuwiegen. Zwischen der Verdachtsdiagnose einer schwergradigen Dysplasie und der histologischen Verifizierung durch die Pathologie (Ausschluss des invasiven Karzinomes!) vergehen mehrere Tage und gelegentlich Zeitspannen bis zu einer Woche. Zudem ist eine Zweitoperation im Intervall (notwendige Staging-Operation bei bewiesenem invasivem Karzinom) nicht nur kostenintensiv, sondern auch physisch und psychisch belastend für die Patientinnen. In Geldwerten sind weitere CHF 9'500.- aufzuwenden. So kostet die Behandlung der CIN III und des invasiven Zervixkarzinomes in den Kantonen Graubünden und Glarus ca. CHF 550'000.- pro Jahr (idealtypische Annahme von 50 Konisationen, und durchschnittlich ca. 12 Staging-Operationen, inkl. vorausgehender Screeninguntersuchungen). Nicht berücksichtigt sind hierbei Fallkomplikationen, die sich auch monetär niederschlagen. So kann ein komplizierter Verlauf (z.B. postoperativer Wundinfekt oder verlängerte Hospitalisation wegen Polymorbidität) die Fallkosten verdoppeln. Durchschnittlich ist pro Jahr mit einem komplikationsbehafteten Fall zu rechnen, wobei aus den Controllingdaten alleine die Ursache für die vermehrten Kosten nicht vorbehaltlos ablesbar ist.

Für die Impfung der jungen Frauen zwischen 10 und 19 Jahre, ist eine modellhafte hypothetische Kohorte in Graubünden von 11262 (Zensus 2000) Personen anzunehmen. Bei einer erwarteten Impfbeteiligung von 70% (in Analogie zur Hepatitis Impfung) können Impfkosten im ersten Jahr auf CHF 3,78 Mio geschätzt werden. In der Annahme einer ähnlich stark repräsentierten Kohorte, dürften im Kanton Glarus die Kosten um den Faktor 4,5 geringer (CHF 0,8 Mio) anzusetzen sein. Wird weiterhin die idealtypische Annahme zugrundegelegt, dass ein lebenslanger Impfschutz besteht und ca. 60% der invasiven Karzinome, resp. CIN III verhindert werden können, darf geschätzt werden, dass aus diesen Jahrgängen prospektiv – nicht wie bisher 50 (bis 60) Konisationen p.a. – sondern lediglich noch um die 20 Eingriffe zu erwarten wären. Idealtypisch wären dann prospektiv aus dieser Kohorte 250 Operationen zu verhindern, deren Kosten um CHF 2 Mio. anzunehmen wären. Kumulierte Kosten für die Screeninguntersuchungen (ohne Impfung in 3 Jahresintervallen) betragen pro Person annäherungsweise CHF 1'500.- (ausgeschlossen sind kritische wiederholungsbedürftige/unklare Befunde, deren Kosten höher anzusetzen sind – bis CHF 250.-). Für die Kohorte dieser 11262 jungen Frauen darf eine Lebenserwartung von weiteren 60 Jahren angenommen werden. Somit wären idealtypisch noch pro Person 20 Screeninguntersuchungen anzurechnen.

Modellhaft würden nach der kostenintensiven "catch-up Impfung" in den Folgejahren ca. 1'000 Impfungen p.a. in Graubünden und Glarus à CHF 477.- gegen die direkten (bei erwartetem Impferfolg

nicht mehr nötigen) Behandlungskosten von gut CHF 0,5 Mio p.a. und den damit verbundenen Sekundärkosten aufzurechnen sein.

4. Schlussteil/Diskussion

Wegen der initial erforderlichen „catch-up“ Impfungen [4] werden primär sehr hohe Kosten entstehen, die sich erst im Intervall wieder abfangen lassen. Die Impfkosten werden ab dem zweiten Jahre bereits wesentlich tiefer sein, da nur noch jeweils ein Jahrgang geimpft werden muss. In den Kantonen Graubünden und Glarus dürfte dies ca. CHF 0,5 Mio. entsprechen. Weiterhin ist aufgrund der erwarteten Verschiebung der Alterspyramide mit einer weiteren Reduktion zu rechnen. Dem steht allerdings der vorerst noch anstehende „Überhang“ an zu erwartenden und nicht vollumfänglich erfassten Krebsvorstufen (CIN II und CIN III) gegenüber.

Die Markov Modellierung, wie sie von Szucs et al [13] vorgeschlagen wird kann den langfristig positiven Nutzen der HPV-Impfung für die Schweiz aufzeigen. Bevölkerungsentwicklung und Krebsmorbidity in den Kantonen Graubünden und Glarus dürfte sich nur unwesentlich von der Gesamtschweiz unterscheiden. Aufgrund der gering höheren Inzidenz in der Deutschweiz [7] und in beiden Gebirgskantonen (GR/GL) könnte der positive Effekt noch etwas verstärkt erwartet werden.

Der Nutzen der HPV-Impfung wird erst langfristig wirksam werden. Insbesondere werden sich dann auch Überlegungen aufdrängen, das Screeningregime anzupassen und allenfalls auf längere Intervalle (fünf bis sechs Jahre) auszuweiten. Bis genügend Langzeiterfahrungen (20 bis 30 Jahre) vorliegen, müssen die engmaschigeren Vorsorgeuntersuchungen aber aufrechterhalten werden.

Durch alleinige zytologische Untersuchung muss mit gut 5-10% falsch positiven high-grade Befunden pro Jahr gerechnet werden, die dazu führen könnten, dass in Graubünden und Glarus derzeit durchschnittlich zwei bis vier Patientinnen durch eine Konisation übertherapiert werden. Zusätzlich zur psychischen und physischen Belastung der Patientinnen werden dadurch CHF 15'000.- bis 30'000.- p.a. an unnötigen Krankenhauskosten generiert.

Die HPV-Impfung ist sehr wirksam gegen die Zieltypen des Humanen Papillomavirus. Kreuzreaktionen sind zu erwarten und können das Spektrum erweitern. Genitale Warzen, invasive Karzinome der Vagina und des äusseren Genitale sowie aus dem ORL-Bereich und anderen Körperregionen (u.a. Lunge) können durch die Impfung positiv beeinflusst werden. Dadurch potenziert sich der zu erwartende positive Nutzen weiter. Inwieweit er sich monetär niederschlagen wird, ist nach derzeitigen Untersuchungen nicht sicher einzuschätzen. Aber die Tatsache, dass auch sehr kostenintensive

Erkrankungen wie der Speiseröhrenkrebs davon betroffen sind, ist nach ersten Untersuchungen anzunehmen.

Die Impfstrategie und die Bereitschaft des Teilnehmerkreises werden den Präventiveffekt massgeblich bestimmen. Es bestehen Erwartungen, dass bei einer Impfbeteiligung von 50% das Zervixkarzinom von 5/100'000 auf 1/100'000 [7] zu senken ist. Eine Impfbeteiligung von 90% könnte bedeuten, dass das Zervixkarzinom praktisch nicht mehr vorkommen wird. Ein solch optimistisches Szenario kann aber erst abschliessend beurteilt werden, wenn die erste Kohorte (s.o) in 60 Jahren immer noch karzinomfrei sein wird.

Die eingangs gestellten zentralen Fragen, ob sich die HPV-Impfung lohnt, und ob die medizinischen Behandlungskosten signifikant zu senken sind, lassen sich klar positiv beantworten. In welchem Umfang und Zeithorizont der Benefit direkt messbar sein wird, lässt sich derzeit noch nicht abschliessend feststellen, da keine Erfahrungswerte vorliegen. Die vorgestellten Modelle (z.B. Szucs et al) sowie die dargestellte modellhafte Kosten-Minimierungsanalyse lassen ein optimistisches Szenario erwarten. Mitentscheidend wird allerdings werden, wie hoch die Impfbeteiligung in den Kantonen Graubünden und Glarus sein wird.

Im Vergleich zu den direkten medizinischen Kosten der Behandlung einer CIN oder des invasiven Karzinomes erweist sich die HPV-Impfung langfristig als kosteneffektiv und entspricht damit einer sinnvollen Ressourcen-Allokation. Die Impfung als solche ist nicht nur billiger, sondern hilft auch das Risiko an einem Zervixkarzinom zu erkranken, deutlich zu reduzieren. Zudem werden die Frauen auch psychologisch entlastet, da langfristig die Vorsorgeuntersuchung mit der Abstrichentnahme nicht mehr nötig sein wird. Auch im Hinblick eines Ausbaues der Prävention und Gesundheitsförderung in den beiden Gebirgskantonen darf diese Massnahme aus ökonomischer und psychologischer Sicht als sinnvoll erachtet werden.

Aufbauend auf den Erwartungen, dass die Nebenwirkungen gering sein werden, darf für die gezeigte Modellierung eine monetäre Bewertung von Impfnebenwirkungen ausgeschlossen werden. Wenn derzeit auch eine Impfung von Knaben nicht in Frage kommt (potentielle Kosteneffektivität einer solchen Ausweitung der Impfkampagne ist nicht nachzuweisen), können die Beobachtungen allenfalls dahingehend erweitert werden, dass eine Re-Evaluation im Hinblick auf eine Prävention von Karzinomen des ORL-Bereiches und der Speiseröhre wieder in Erwägung gezogen werden muss, wenn sich zeigt, dass nicht nur der Gebärmutterhalskrebs sowie seine Vorstufen, sondern bei den Frauen in Zukunft auch die ORL-Karzinome und die genitalen Warzen weniger häufig festzustellen sind. Wenn sich zeigen lässt, dass diese Krebsarten ebenfalls durch die Impfung verhindert werden können, erge-

ben sich weitgreifende Möglichkeiten, deren monetäre und medizinische Vorteile für Männer und Frauen neu beurteilt werden müssen.

Zusammenfassend darf festgehalten werden, dass trotz der hohen Einführungskosten, eine HPV-Impfung in jedem Falle auch für eine kleine Kohorte wie die Bevölkerung der Kantone Graubünden und Glarus langfristig kosteneffektiv sein wird. Direkte medizinische Kosten können deutlich reduziert werden. Ein genereller Strategie-Wechsel von der Sekundär- zu einer Primärprävention ist unter public health Gesichtspunkten zudem zu unterstützen.

Somit ist eine Aufnahme des Impfprogrammes in den Kantonen Graubünden und Glarus klar zu befürworten. Die primär hohen finanziellen Auslagen werden sich mittelfristig (möglicherweise schon innerhalb von 10 Jahren) auszahlen, wenn die Anzahl an behandlungsbedürftigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien sowie des invasiven Zervikarzinom rückläufige Tendenz zeigen wird. Bei den hohen Fallkosten von CHF 7554.- bis 9500.- je Hospitalisation (ohne Einbezug der indirekten Kosten), wird sich eine Impfung zu CHF 477.- zweifelsfrei lohnen. Eine Lockerung der Screeningintervalle auf fünf oder mehr Jahre wird zusammen mit der Chance, diese langfristig ganz fallen lassen zu können, die monetär positive Bewertung einer Impfstrategie zusätzlich bekräftigen.

5. Abkürzungsverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

BIP	Brutto Inland Produkt (GDP)
CIN	cervical intraepithelial neoplasia (zervikale intraepitheliale Neoplasie)
DALY	disability adjusted life years
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HPV	humane Papillomaviren
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
LYG	life year gained
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde)
PAP	Papanicolaou Test zur Screeninguntersuchung
QUALY	quality adjusted life year

Abb.1: BIP per capita weltweit

Abb.2: Bevölkerungspyramide Kanton Graubünden, Zensus 2000

Abb.3: Inzidenz des Zervixkarzinomes in den Kantonen GR/GL

Abb.4: Inzidenz des Zervixkarzinomes im Kanton GR

Abb.5: Inzidenz des Zervixkarzinomes im Kanton GL

Abb.6: Mortalität des Zervixkarzinomes in den Kantonen GR/GL

Abb.7: Inzidenz des Zervixkarzinomes in der Schweiz

Abb.8: Mortalität des Zervixkarzinomes in der Schweiz

Abb.9: Inzidenz des Zervixkarzinomes im regionalen Vergleich (CH, Vorarlberg, Tirol)

6. Anhang

Source: International Monetary Fund, as of April 2008

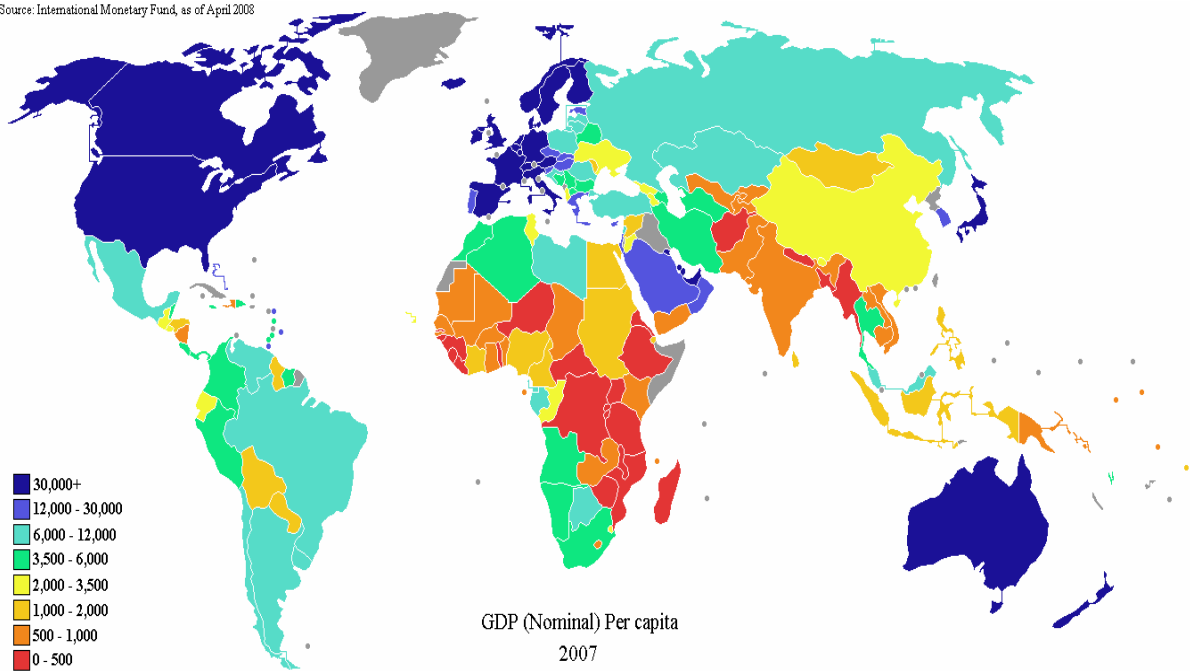


Abb.1: Darstellung des BIP per capita; Quelle www.wikipedia.org

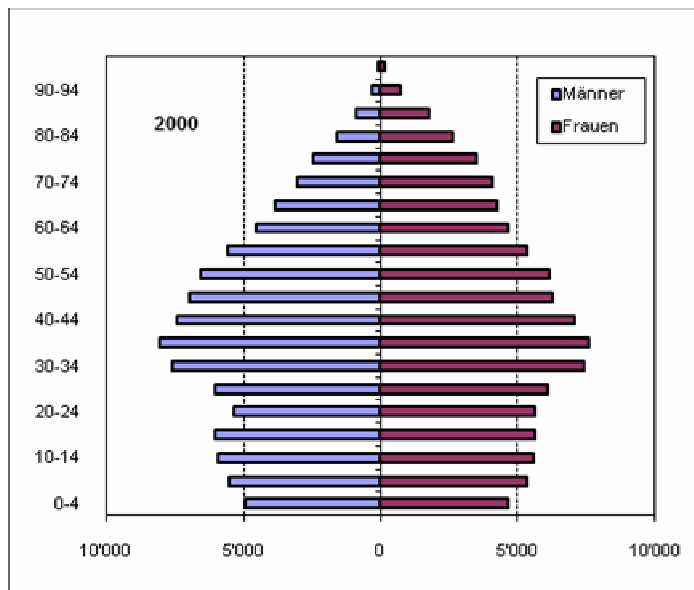
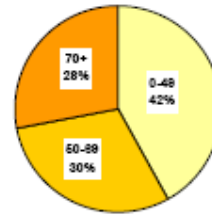


Abb.2: Zensus 2000; Alterspyramide des Kantones Graubünden. Quelle: INet_GRIZ_2007

Number of new cases - three last periods

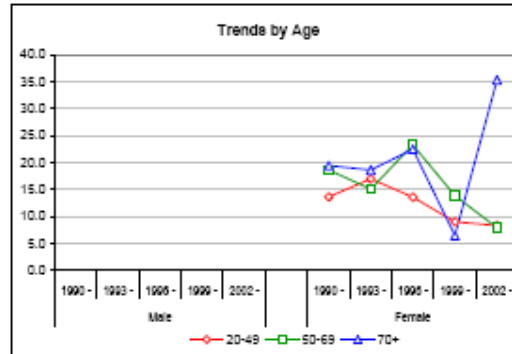
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Female	1996 - 1998	20	16	10	46	16
	1999 - 2001	13	10	3	26	8
	2002 - 2004	12	6	17	35	12
Total	Total	46	32	30	107	12



Crude rates by age-group & mean annual trends

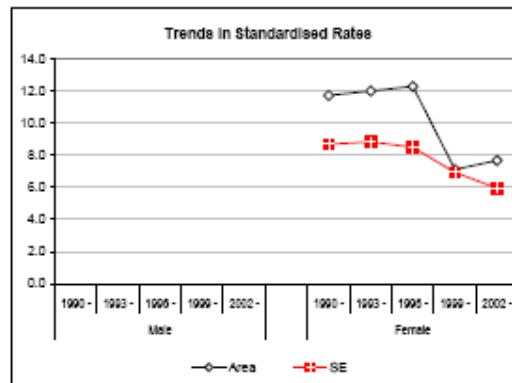
*, **: Significant variations of Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	Age group			
		0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	0.00	13.67	16.62	19.44
	1993 - 1995	0.00	17.00	15.10	16.64
	1996 - 1998	0.00	13.61	23.32	22.60
	1999 - 2001	0.00	9.01	13.87	6.50 *
	2002 - 2004	0.00	8.36	7.95	35.32 **
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)		0.922	0.836	1.078



European standardized rate by period

Sex	Period	Area	SE	C.I. 95% of Area	
				Lower	Upper
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	11.71	8.68	8.19	16.20
	1993 - 1995	11.98	8.83	8.59	16.26
	1996 - 1998	12.28	8.49	8.88	16.53
	1999 - 2001	7.11	6.93	4.58	10.51
	2002 - 2004	7.67	5.94	5.21	10.83
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)	0.924	0.942		
Area	Grisons & Glarus				
SE	Swiss estimates				



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1999 - 01	2002 - 04	1999 - 01	2002 - 04
0-			0.0	0.0
5-			0.0	0.0
10-			0.0	0.0
15-			0.0	0.0
20-			0.0	0.0
25-			0.0	4.8
30-			22.0	16.1
35-			10.7	11.0
40-			4.0	11.2
45-			13.3	4.2
50-			13.9	4.5
55-			31.9	4.9
60-			6.1	17.3
65-			0.0	6.4
70-			6.9	47.7
75-			0.0	30.1
80-			10.6	39.4
85+			10.8	19.9
Crude rate			7.6	10.2

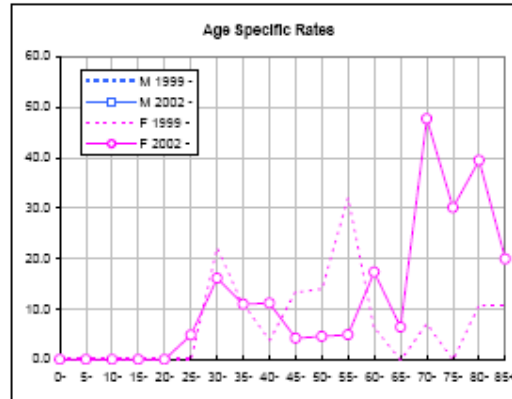
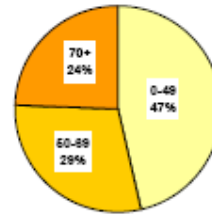


Abb.3: Inzidenz des Zervixkarzinomes in den Kantonen GR/GL; Quelle: www.vskr.ch

Number of new cases - three last periods

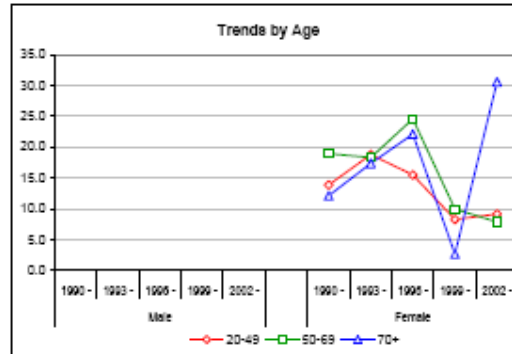
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Female	1996 - 1998	19	14	8	41	14
	1999 - 2001	10	6	1	17	8
	2002 - 2004	11	5	12	28	8
Total	Total	40	25	21	86	10



Crude rates by age-group & mean annual trends

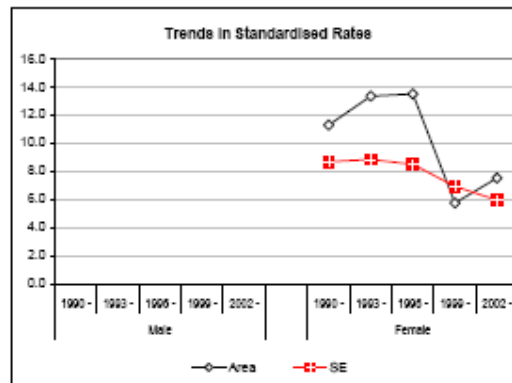
*, **: Significant variations of Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	0.00	13.89	18.98	12.14
	1993 - 1995	0.00	18.81	18.33	17.36
	1996 - 1998	0.00	15.50	24.58	22.15
	1999 - 2001	0.00	8.30	9.98	2.66 *
	2002 - 2004	0.00	9.19	7.90	30.59 **
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)		0.916	0.828	1.055



European standardized rate by period

Sex	Period	Area	SE	C.I. 95% of Area	
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	11.29	8.68	7.52	16.27
	1993 - 1995	13.34	8.83	9.39	18.36
	1996 - 1998	13.49	8.49	9.57	18.44
	1999 - 2001	5.76	6.93	3.32	9.26
	2002 - 2004	7.52	5.94	4.86	11.05
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)	0.907	0.942		
Area	Grisons				
SE	Swiss estimates				



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1999 - 01	2002 - 04	1999 - 01	2002 - 04
0-			0.0	0.0
5-			0.0	0.0
10-			0.0	0.0
15-			0.0	0.0
20-			0.0	0.0
25-			0.0	5.7
30-			21.9	19.0
35-			8.6	13.2
40-			4.8	9.0
45-			10.6	5.1
50-			5.5	5.4
55-			25.4	5.8
60-			7.3	13.7
65-			0.0	7.7
70-			8.3	33.4
75-			0.0	27.6
80-			0.0	36.3
85+			0.0	24.6
Crude rate			6.0	9.9

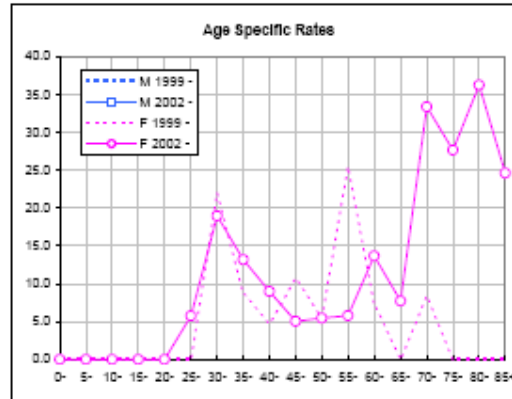
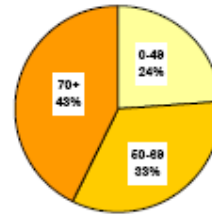


Abb.4: Inzidenz des Zervixkarzinomes im Kanton GR; Quelle: www.vskr.ch

Number of new cases - three last periods

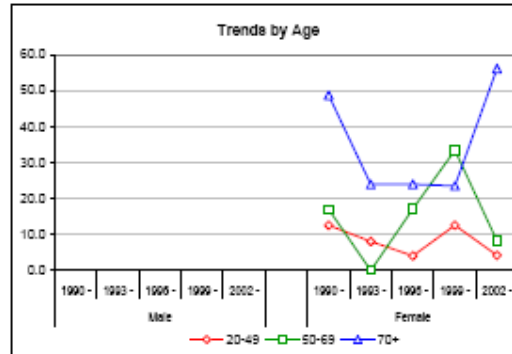
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Female	1996 - 1998	1	2	2	5	2
	1999 - 2001	3	4	2	9	3
	2002 - 2004	1	1	5	7	2
Total	Total	6	7	9	21	2



Crude rates by age-group & mean annual trends

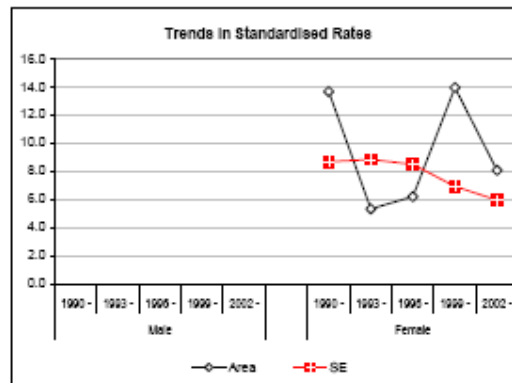
*, **: Significant variations of Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	Age group			
		0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	0.00	12.59	16.99	48.76
	1993 - 1995	0.00	8.07	0.00	23.92
	1996 - 1998	0.00	4.10	17.14	24.02
	1999 - 2001	0.00	12.61	33.50	23.64
	2002 - 2004	0.00	4.20	8.20	56.16
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)		1.004	0.884	1.152



European standardized rate by period

Sex	Period	Area	SE	C.I. 95% of Area	
				Lower	Upper
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	13.68	8.68	5.44	27.33
	1993 - 1995	5.32	8.83	1.32	13.90
	1996 - 1998	6.19	8.48	1.68	15.10
	1999 - 2001	13.94	6.93	5.84	27.37
	2002 - 2004	8.06	5.94	2.91	17.21
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)	1.045	0.942		



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1999 - 01	2002 - 04	1999 - 01	2002 - 04
0-			0.0	0.0
5-			0.0	0.0
10-			0.0	0.0
15-			0.0	0.0
20-			0.0	0.0
25-			0.0	0.0
30-			22.4	0.0
35-			20.5	0.0
40-			0.0	21.6
45-			26.1	0.0
50-			58.0	0.0
55-			65.2	0.0
60-			0.0	37.0
65-			0.0	0.0
70-			0.0	111.5
75-			0.0	41.1
80-			56.5	53.5
85+			57.7	0.0
Crude rate			15.4	12.0

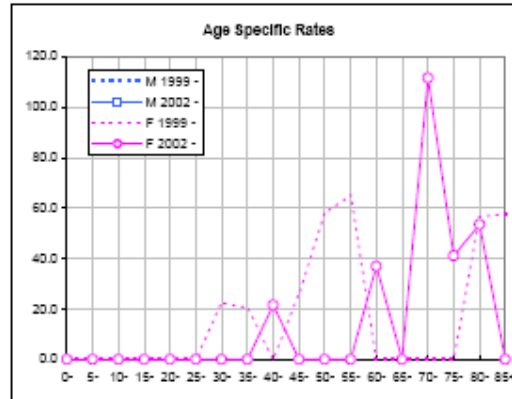
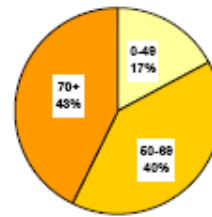


Abb.5: Inzidenz des Zervixkarzinomes im Kanton GL; Quelle: www.vskr.ch

Number of deaths - three last periods

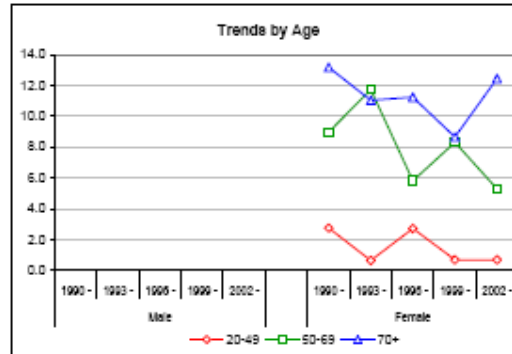
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1996 - 1998					
	1999 - 2001					
	2002 - 2004					
Female	1996 - 1998	4	4	5	13	4
	1999 - 2001	1	6	4	11	4
	2002 - 2004	1	4	6	11	4
Total	Total	6	14	16	36	4



Crude rates by age-group & mean annual trends

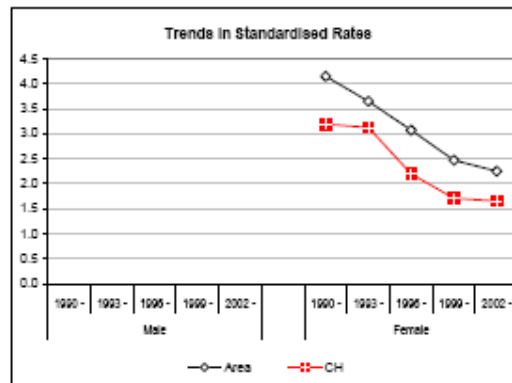
*, **: Significant variations of Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

Sex	Period	Age group			
		0-19	20-49	50-69	70+
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	0.00	2.76	8.98	13.20
	1993 - 1995	0.00	0.65	11.75	11.04
	1996 - 1998	0.00	2.72	5.83	11.25
	1999 - 2001	0.00	0.69	8.32	8.67
	2002 - 2004	0.00	0.70	5.30	12.46
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)		0.797	0.984	1.017



European standardized rate by period

Sex	Period	Area	CH	C.I. 95% of Area	
				Lower	Upper
Male	1990 - 1992				
	1993 - 1995				
	1996 - 1998				
	1999 - 2001				
	2002 - 2004				
Female	1990 - 1992	4.15	3.19	2.23	6.98
	1993 - 1995	3.65	3.13	1.84	6.37
	1996 - 1998	3.07	2.19	1.53	5.41
	1999 - 2001	2.47	1.71	1.13	4.60
	2002 - 2004	2.25	1.65	1.04	4.16
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)	0.949	0.954		
Area	Grisons & Glarus				
CH	Switzerland				



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1999 - 01	2002 - 04	1999 - 01	2002 - 04
0-			0.0	0.0
5-			0.0	0.0
10-			0.0	0.0
15-			0.0	0.0
20-			0.0	0.0
25-			0.0	0.0
30-			0.0	0.0
35-			3.6	0.0
40-			0.0	0.0
45-			0.0	4.2
50-			0.0	0.0
55-			21.2	9.7
60-			0.0	0.0
65-			13.0	12.8
70-			0.0	13.6
75-			0.0	7.5
80-			42.6	9.9
85+			0.0	19.9
Crude rate			3.2	3.2

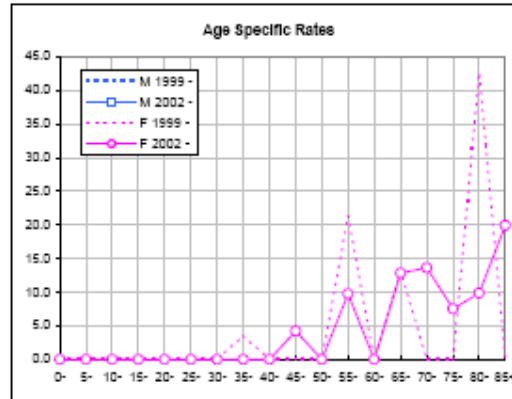
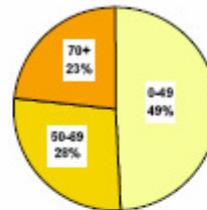


Abb.6: Mortalität des Zervixkarzinomes in den Kantonen GR/GL; Quelle: www.vskr.ch

Number of new cases - three last periods

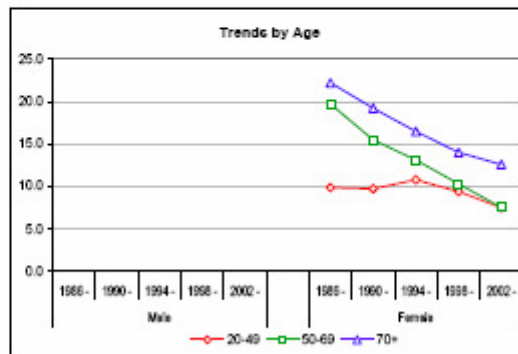
Gender	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1994 - 1997					
	1998 - 2001					
	2002 - 2005					
Female	1994 - 1997	682	402	304	1'388	347
	1998 - 2001	591	333	272	1'196	299
	2002 - 2005	482	256	257	996	249
Total	Total	1'756	990	833	3'579	298



Crude rates by age-group & mean annual trends

*, **: Significant variations of Mantiel-Haenszel test (95%, 99%)
Signification of mean annual trends not computed

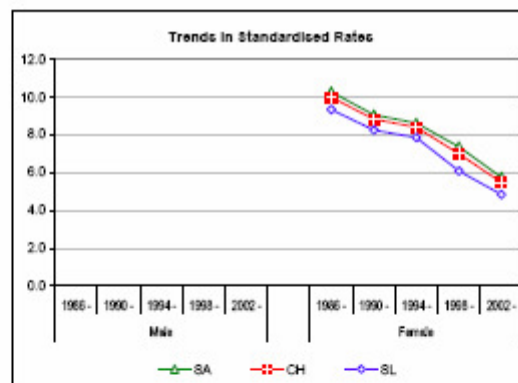
Gender	Period	Age group			
		0-19	20-49	50-69	70+
Male	1986 - 1989				
	1990 - 1993				
	1994 - 1997				
	1998 - 2001				
	2002 - 2005				
Female	1986 - 1989	0.00	9.88	19.71	22.22
	1990 - 1993	0.00	9.73	15.49 **	19.21
	1994 - 1997	0.00	10.79	13.12 *	16.50
	1998 - 2001	0.04	9.40 **	10.30 **	14.02 *
	2002 - 2005	0.04	7.51 **	7.52 **	12.59
Male	Annual trend				
Female	Annual trend (3 last periods)		0.956	0.933	0.967



European standardized rate by period

Gender	Period	SA	CH	SL	C.I. 95% of CH	
Male	1986 - 1989					
	1990 - 1993					
	1994 - 1997					
	1998 - 2001					
	2002 - 2005					
Female	1986 - 1989	10.28	10.00	9.34	7.86	12.26
	1990 - 1993	9.06	8.83	8.26	7.03	10.73
	1994 - 1997	8.63	8.41	7.86	6.76	10.15
	1998 - 2001	7.37	7.00	6.09	5.58	8.50
	2002 - 2005	6.76	6.49	4.84	4.27	6.79
Male	Annual trend					
Female	Annual trend (3 last periods)	0.951	0.948	0.941		

SA Alemannic Switzerland
CH Switzerland
SL Latin Switzerland



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1998 - 01	2002 - 05	1998 - 01	2002 - 05
0-			0.0	0.0
5-			0.0	0.0
10-			0.0	0.0
15-			0.1	0.1
20-			0.4	0.7
25-			4.8	3.2
30-			8.6	6.9
35-			11.9	10.5
40-			14.5	11.1
45-			13.9	9.9
50-			8.1	7.9
55-			12.0	6.2
60-			9.8	7.5
65-			11.9	8.9
70-			12.3	10.6
75-			14.0	14.0
80-			15.2	11.2
85+			15.7	15.2
Crude rate			8.2	6.6

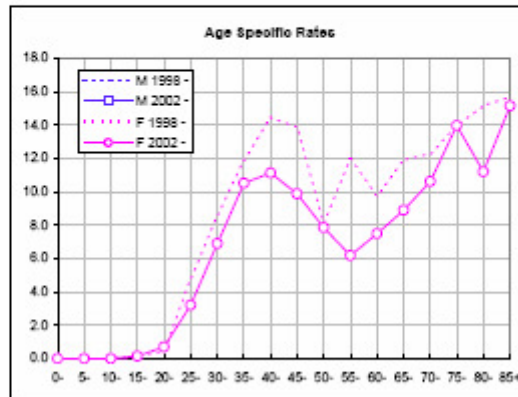
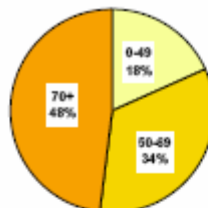


Abb.7: Inzidenz des Zervixkarzinomes in der Schweiz; Quelle: www.vskr.ch

Number of deaths - three last periods

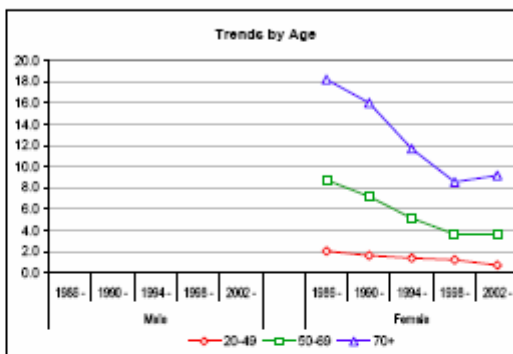
Gender	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1994 - 1997					
	1998 - 2001					
	2002 - 2005					
Female	1994 - 1997	90	158	216	464	116
	1998 - 2001	78	118	166	362	91
	2002 - 2005	48	124	188	360	90
Total	Total	216	400	570	1186	99



Crude rates by age-group & mean annual trends

*, **: Significant variations cf. Mantel-Haenszel test (95%, 99%)
 Signification of mean annual trends not computed

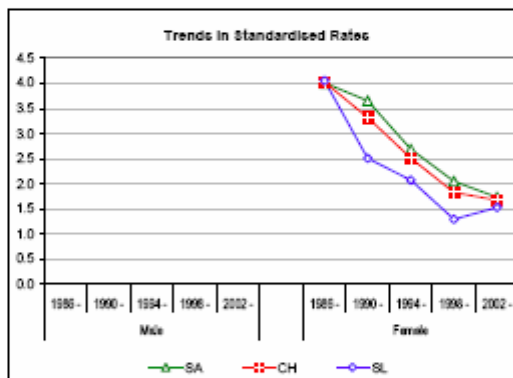
Gender	Period	Age group			
		0-19	20-49	50-69	70+
Male	1986 - 1989				
	1990 - 1993				
	1994 - 1997				
	1998 - 2001				
Female	1986 - 1989	0.00	2.07	8.77	18.23
	1990 - 1993	0.00	1.85	7.20 *	16.02
	1994 - 1997	0.03	1.41	5.17 **	11.70 **
	1998 - 2001	0.00	1.24	3.65 **	8.57 **
Female	2002 - 2005	0.00	0.75 **	3.64	9.20
	Annual trend		0.924	0.957	0.970
	Annual trend (3 last periods)				



European standardized rate by period

Gender	Period	SA	CH	SL	C.I. 95% of CH	
					Lower	Upper
Male	1986 - 1989					
	1990 - 1993					
	1994 - 1997					
	1998 - 2001					
Female	1986 - 1989	4.01	4.02	4.05	3.71	4.35
	1990 - 1993	3.65	3.32	2.51	3.05	3.62
	1994 - 1997	2.69	2.51	2.07	2.27	2.76
	1998 - 2001	2.05	1.83	1.29	1.63	2.04
Female	2002 - 2005	1.73	1.67	1.53	1.49	1.87
	Annual trend	0.947	0.951	0.963		
	Annual trend (3 last periods)					

SA Alemannic Switzerland
 CH Switzerland
 SL Latin Switzerland



Age specific rates - last periods compared

Age	M		F	
	1998 - 01	2002 - 05	1998 - 01	2002 - 05
0-			0.0	0.0
5-			0.0	0.0
10-			0.0	0.0
15-			0.0	0.0
20-			0.0	0.0
25-			0.4	0.1
30-			0.8	0.5
35-			1.7	1.0
40-			1.9	0.9
45-			2.3	1.7
50-			2.4	2.6
55-			3.5	3.1
60-			3.6	4.9
65-			5.8	4.5
70-			5.2	7.3
75-			6.5	5.5
80-			12.2	11.5
85+			13.2	14.6
Crude rate			2.5	2.4

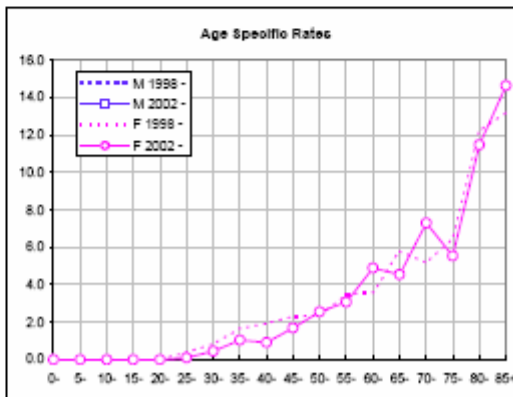
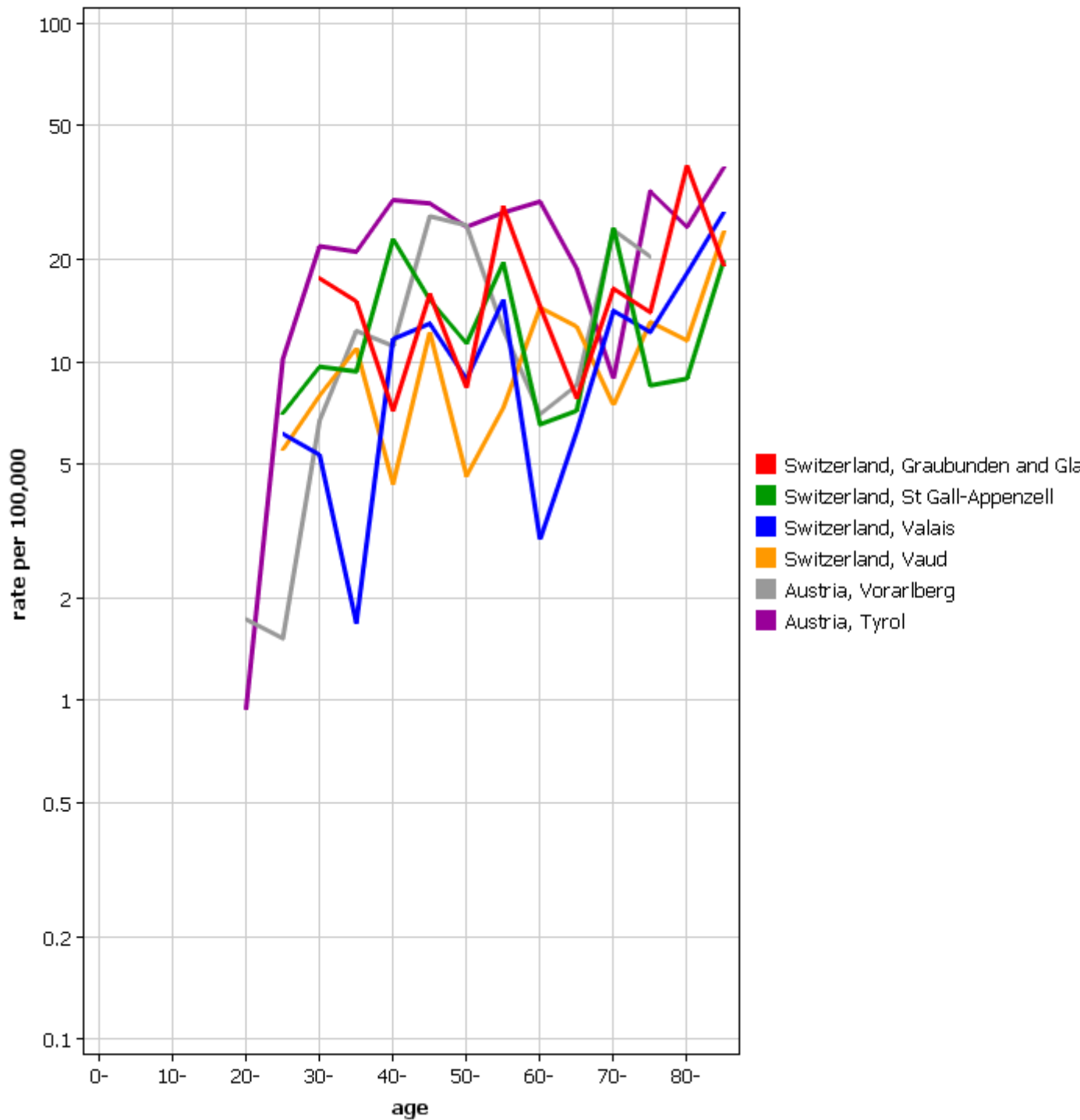


Abb.8: Mortalität des Zervixkarzinomes; Quelle: www.vskr.ch

Cervix uteri



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 4.1.2009

Abb.9: Inzidenz der Zervixkarzinomes im regionalen Vergleich 1998 - 2002

Quelle: <http://www-dep.iarc.fr/CI5-IX/Age-specific-curves>

7. Literaturverzeichnis

1. Bergeron, C. et al. Cost-effectiveness analysis of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(1):10-9.
2. Cutts, F.T. et al. Human papillomavirus and HPV vaccines : a review. *Bulletin of the WHO* 2007 September; 85(9):719-726.
3. Hampl, M. Benefits of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: the cervix and beyond. Data presented at the 7th Eurogin Congress, 2007, Oct 4-6, Monaco.
4. Heinzl, S. HPV-Vakzination. *Schweiz Med Forum* 2008;8(11):210-213.
5. Kim, JJ. Et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* 2008;26S:K76-K86.
6. Kim, JJ., Goldie, SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the united states. *N Eng J Med* 2008;359:821-832.
7. Lutz, JM., Pury P., Frick, H. Statistische Auswertungen zur Krebsinzidenz und –Mortalität. www.vskr.ch, confidential area, besucht am 15.11.2008.
8. Myers, E. et al. The current role of screening in the era of HPV vaccination. *Gynecologic Oncology* 2008;109:31-39.
9. Russel, L.B. et al. Cost-effectiveness analysis as a guide to ressource allocation in health : roles and limitations. In: Gold, M.R. Siegel, J.E. Russel, L.B. Weinstein, M.C. (eds) *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996. 3-26.
10. Schöffski, O., von den Schulenburg, Graf J.M. (Hrsg). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, 3. Aufl. Berlin – Heidelberg: Springer; 2008.
11. Sichero, L. et al. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18. *Int J Cancer* 2007;120:1763-1768.
12. Spicher, V. Impfung gegen humane Papillomaviren, die Zervixkarzinome verursachen: Ein Diskussionsbedarf? *Schweizerische Ärztezeitung* 2008;89(46):1988-1991.
13. Szucs, T.D., et al. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1473-1483.
14. Techakehakij, W. Feldman, R.D. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with PAP smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine* 2008;26:6258-6265.
15. Usher, C. et al. Cost-effectiveness of human papilloma virus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine* 2008;26:5654-5661.

16. WHO: Human papillomavirus and HPV vaccines: Technical information for policy-makers and health professionals. WHO/IVB/07.05.

17. Zur Hausen, H.: Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30

18. Zur Hausen, H. Papillomaviruses in human cancer. *Appl Pathol* 1987;5:19-24..