Maria Blümel

Gesundheitsökonomische Aspekte der HPV-Impfung als Leistung der Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland

Diplomarbeit

GRIN

BEI GRIN MACHT SICH IHR
WISSEN BEZAHLT

- Wir veröffentlichen Ihre Hausarbeit,
  Bachelor- und Masterarbeit

- Ihr eigenes eBook und Buch -
  weltweit in allen wichtigen Shops

- Verdienen Sie an jedem Verkauf

Jetzt bei www.GRIN.com hochladen
und kostenlos publizieren

GRIN

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.dnb.de/ abrufbar.

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

Impressum:

Copyright © 2009 GRIN Verlag
ISBN: 9783656211358

Dieses Buch bei GRIN:

https://www.grin.com/document/195392

Maria Blümel

Gesundheitsökonomische Aspekte der HPV-Impfung als Leistung der Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland

GRIN Verlag

GRIN - Your knowledge has value

Der GRIN Verlag publiziert seit 1998 wissenschaftliche Arbeiten von Studenten, Hochschullehrern und anderen Akademikern als eBook und gedrucktes Buch. Die Verlagswebsite www.grin.com ist die ideale Plattform zur Veröffentlichung von Hausarbeiten, Abschlussarbeiten, wissenschaftlichen Aufsätzen, Dissertationen und Fachbüchern.

Besuchen Sie uns im Internet:

http://www.grin.com/

http://www.facebook.com/grincom

http://www.twitter.com/grin_com

Diplomarbeit

Zur Erlangung des akademischen Titels Diplom-Gesundheitsökonomin (FH)

Gesundheitsökonomische Aspekte der HPV-Impfung als Leistung der Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland

vorgelegt von

Maria Blümel

Hochschule Niederrhein
Fachbereich Wirtschaftsingenieurwesen und Gesundheitswesen
Studiengang Gesundheitswesen – Technische Medizinwirtschaft

Sommersemester 2009

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund, dass humane Papillomaviren benigne Genitalwarzen, zervikale Krebsvorstufen und Gebärmutterhalskrebs verursachen, wurde eine Impfung zur primärpräventiven Prophylaxe entwickelt. Im Herbst 2006 erfolgte die Zulassung des ersten Impfstoffs gegen humanpathogene Papillomaviren. Ziel dieser Impfung ist die Senkung der Häufigkeit von Morbidität und Mortalität der HPV-assoziierten Krankheiten. Darüber hinaus soll der Impfstoff die erheblichen volkswirtschaftlichen Kosten reduzieren, die im Rahmen dieser Erkrankungen durch Sekundärvorsorge, Diagnostik und therapeutische Maßnahmen entstehen. Die bisher vorliegenden Studienergebnisse sind sehr vielversprechend und belegen die hohe Wirksamkeit der HPV-Impfung. Aufgaben für die Zukunft müssen sein, bisher ungeklärte Sachverhalte und Fragestellungen zu klären sowie die öffentliche Wahrnehmung und gesellschaftliche Akzeptanz dieses Impfprogramms zu stärken.

Summary

Considering the background that human papilloma virus causes benign genital verrucas, cervical cancer pre-stages and cervical carcinoma, a vaccination for primary preventative prophylaxis was designed. The permission for the first anti-human papilloma virus immunisation has been carried out in autumn 2006. The intention of the vaccination is to decrease the frequency of morbidity and mortality HPV-associated diseases. Furthermore should the inoculant reduce the substantial economic costs which result in the context of the disease in secondary provision, diagnostics and therapeutic measures. Until now the existing study results show promise and prove the high efficiency of HPV vaccination. Duties and responsibilities for the future should be clarification of unknown circumstances and problems of the case as well as the fortification of public perception and social acceptance for this immunisation schedule.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **II**
Abbildungsverzeichnis ..... **IV**
Tabellenverzeichnis ..... **V**
Abkürzungsverzeichnis ..... **VI**
1 Einleitung 1
1.1 Das humane Papillomavirus 3
1.1.1 Epidemiologie der HPV-Infektion 3
1.1.2 Molekularbiologie 5
1.1.3 Übertragung und Verlauf der humanen Papillomavirusinfektion 8
1.2 Methoden der HPV Diagnostik 13
1.2.1 Hybrid Capture Assay (Flüssig-Hybridisierung) 13
1.2.2 In situ Hybridisierung 13
1.2.3 Polymerase-Kettenreaktion 14
1.2.4 Southern-Blot- und Dot-Blot- Hybridisierungen 14
2 Hintergrund 15
2.1 Das Zervixkarzinom 15
2.1.1 Epidemiologie 15
2.1.2 Einteilung und Prognose des Zervixkarzinoms 18
2.2 Zellveränderungen und Krebsvorstufen 20
2.2.1 Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen 23
2.2.2 Behandlung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien 28
2.3 Therapie des Zervixkarzinoms 30
2.3.1 Chirurgische Therapie 30
2.3.2 Strahlentherapie 31
2.3.3 Radiochemotherapie 33
2.3.4 Postoperative Strahlentherapie oder kombinierte Radiochemotherapie 33
2.3.5 Chemotherapie 34
3 Prävention 37
3.1 Screening 37
3.1.1 Ziele der Krebsvorsorge 37
3.1.2 Zervixkarzinomscreening in Deutschland 38
3.1.3 Zervixkarzinomscreening International 39
3.1.4 Probleme und Schwächen des Screenings 40

3.2 Die HPV-Impfung 42
3.2.1 Impfstoffe und Markteinführung 44
3.2.2 Wirksamkeit der Impfung 47
3.2.3 Verträglichkeit 53
3.2.4 Offene Fragen 54
4 Gesundheitsökonomische Aspekte 58
4.1 Gesundheitsökonomische Evaluation 58
4.1.1 Grundbegriffe 59
4.1.2 Perspektiven 61
4.1.3 Analyseformen 62
4.1.4 Entscheidungsanalytische Verfahren 66
4.2 Kostenbewertungen 70
4.2.1 Kosten der Behandlung HPV-assoziierter Erkrankungen 71
4.2.2 Kosten der Sekundärprävention 72
4.2.3 Kosten für ein HPV-Impfprogramm 75
4.3 Effektivität der HPV-Impfung 76
4.3.1 Analyse mathematischer Modelle 77
4.3.2 Zusammenfassung der Modelle 85
5 Number Needed to Vaccinate 87
5.1 Definition 87
5.2 Berechnungen für die HPV-Impfung 88
6 Diskussion 90
7 Literaturverzeichnis 94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.1a: Prozentualer Anteil der verschiedenen Hochrisiko-HPV-Typen **4**

Abbildung 1.1.1b: Schematischer Verlauf einer HPV-Infektion **5**

Abbildung 1.1.2: Graphische Darstellung der HPV-Genomstruktur **6**

Abbildung 1.1.3: Verlauf der HPV-Infektion **9**

Abbildung 2.1.1a: Zervixkarzinom **16**

Abbildung 2.1.1b: Altersspezifische Inzidenz des Zervixkarzinoms **17**

Abbildung 2.1.1c: Altersspezifische Erkrankungsraten **17**

Abbildung 2.2: Entwicklung und Progression von Präneoplasien der Zervix **21**

Abbildung 2.2.2: Konisation der Cervix uteri **29**

Abbildung 2.3: Therapeutische Optionen **35**

Abbildung 3.2: Erwartete Effekte nach der HPV-Impfung **44**

Abbildung 4.1.3a: Gesundheitsökonomische Analysearten **63**

Abbildung 4.1.3b: Ermittlung der QALYs **65**

Abbildung 4.1.4a: Markov-Modell **68**

Abbildung 4.1.4b: Einfacher Entscheidungsbaum **69**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.3: Natürlicher Verlauf der Zervixdysplasie **12**

Tabelle 2.1.2: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms **19**

Tabelle 2.2a: Nomenklaturen der CIN **21**

Tabelle 2.2b: Spontaner Verlauf der Zervixdysplasie **23**

Tabelle 2.2.1a: Internationale Nomenklatur kolposkopischer Befunde **25**

Tabelle 2.2.1b: Münchener Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik **26**

Tabelle 2.3: Stadienadaptierte Therapie des invasiven Zervixkarzinoms **32**

Tabelle 3.1.3: Screeningmodalitäten des Zervixkarzinoms **39**

Tabelle 3.2.1: Prophylaktische Impfstoffe **46**

Tabelle 3.2.2a: Wirksamkeit von Gardasil **50**

Tabelle 3.2.2b: Wirksamkeit von Cervarix **52**

Tabelle 3.2.3: Nebenwirkungen der HPV-Impfung **54**

Tabelle 4.1.1: Durchschnittliche versus inkrementelle Kosteneffektivität **61**

Tabelle 4.1.3: League-Table **67**

Tabelle 4.2.1: Kosten der Diagnostik und Therapie **71**

Tabelle 4.2.2: Abrechnungsfähige Leistungen **74**

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
ACS	American Cancer Society
AIS	Adenocarcinoma in situ
AS04	Adjuvant System 04
ASCUS	atypical squamous cells of undetermined significance, *dt.:* veränderte (atypische) epitheliale Zellen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BzGA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CBA	cost-benefit-analysis, *dt.:* Kosten-Nutzen-Analyse
CEA	cost-effectiveness-analysis, *dt.:* Kosten-Effektivitäts-Analyse
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CMA	cost-minimisation-analysis, *dt.:* Kosten-Minimierungs-Analyse
CUA	cost-utility-analysis, *dt.:* Kosten-Nutzwert-Analyse
Destatis	Statistisches Bundesamt Deutschland
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA / DNS	Desoxyribonukleinsäure
ds	double stranded
E1-E4, E5, E7	Produkte der frühen (early) Gene von HPV
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKIF	Eidgenössische Kommission für Impffragen
EMEA	European Medicines Agency, *dt.:* Europäische Arzneimittelagentur
ER	early region
FDA	Federal Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d´Obstétrique
FUTURE	Females United To Unilaterally Reduce Endo & Ecto cervival disease
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKFU	gesetzliche Krebsfrüherkennungsuntersuchung

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
Gy	Gray, Symbol für die Einheit der Dosis radioaktiver Strahlung
HC2	Hybrid Capture II
HDR	high-dose-rate
HE	Hysterektomie
HPV	Humane Papillomaviren
HR-HPV	high risk humanes Papillomavirus
Hrsg.	Herausgeber
HSIL	high-grade squamos intraepithelial lesion
HSV	Herpes Simplex Viren
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Classification of Diagnosis-10
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
IFCPC	International Federation of Cervical Colposcopy
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT-Gruppe	Intention-To-Treat-Gruppe
Jg.	Jahrgang
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KVG	Krankenversicherungsgesetz der Schweiz
L1, L2	Produkte der späten (late) Gene von HPV
LCR	long-control region
LK	Lymphknoten
LR	late region
LR-HPV	low risk humanes Papillomavirus
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
LYG	life year gained, *dt.:* gewonnenes Lebensjahr
MeV	Mega-Elektronenvolt
MPL	Monophospholipid A
NCR	non-coding region

NHS	National Health Service
NNV	number needed to vaccinate
No.	number
o. V.	ohne Verfasser
PAP	Papanicolaou
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPE-Gruppe	Per-Protocol-Efficacy-Gruppe
pRb	Retinoblastomprotein
pTNM	pathologic TNM
PV	Papillomviren
QALY	quality adjusted life year, *dt.:* qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RKI	Robert Koch-Institut
RLV	Regelleistungsvolumen
RNA	Ribonukleinsäure
SF-36	Short Form-36
SIL	plattenepitheliale intraepitheliale Läsion
SiR	Schutzimpfungsrichtlinie
SPMSD	Sanofi Pasteur MSD
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
vgl.	vergleiche
VLPs	virus-like particles
Vol.	volume
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

In Deutschland wird seit März 2007 für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren die Impfung gegen humane Papillomaviren von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut empfohlen. Das primäre Ziel der Impfung ist die Reduktion von HPV-assoziierten Genitalwarzen und zervikalen Läsionen sowie von Gebärmutterhalskrebs in der Gesamtbevölkerung. Derzeit stehen für Vakzinierungsprogramme zwei alternative Impfstoffe von unterschiedlichen Pharmaunternehmen zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um die Präparate Gardasil und Cervarix – sie dienen der Primärprophylaxe gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, ein therapeutischer Effekt konnte für beide bisher nicht belegt werden.

Die genitale HPV-Infektion bezeichnet eine sehr weit verbreitete und durch eine extrem hohe Ansteckungsrate gekennzeichnete Erkrankung. In den meisten Fällen verläuft die Erkrankung unbemerkt und wird folgenlos vom Immunsystem eliminiert. Die Problematik stellen persistierende Infektionen dar, da sie dysplastische Veränderungen mit unterschiedlichen Schweregraden und im gravierendsten Fall sogar Gebärmutterhalskrebs auslösen können. Vor rund 30 Jahren beschrieb der Wissenschaftler Prof. Dr. Harald zur Hausen, dass zwischen einer Infektion mit dem spezifischen Typen des Papillomavirus und der Entstehung des Zervixkarzinoms ein Zusammenhang besteht. Weltweit erkranken jährlich etwas eine halbe Million Frauen an einem Karzinom der Cervix uteri. Es tritt, verglichen mit anderen Tumorarten relativ früh auf und trifft so besonders Frauen mittleren Alters. Entscheidend für die Prognose dieses Karzinoms ist das Stadium der Erkrankung, das heißt je weiter fortgeschritten es ist, desto schlechter die Heilungschancen. Dabei handelt es sich beim Zervixkarzinom um einen gut präventierbaren und durch Gebärmutterhalskrebsvorsorge vermeidbaren Krebs. Dies liegt vor allem daran, dass sich diese Krebsart über einen langen Zeitraum entwickelt – zervikale Läsionen können somit frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden. Das zytologische Screening mittels Pap-Abstrich, eingeführt im Jahr 1971, gilt auch heutzutage noch als Goldstandard in der Sekundärprävention. Nach Einführung dieser Untersuchungsmethode konnte eine Halbierung der Zervixkarzinomfälle verzeichnet werden. Mittlerweile jedoch stagnieren die Morbiditäts- und Mortalitätszahlen. In Bezug auf das Adenokarzinom bei jungen Frauen ist sogar ein Anstieg der Inzidenz zu vermerken. Einerseits liegen die Gründe hierfür in den generellen Schwachpunkten dieser