



Masterarbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science in Public Health

Stellenwert der Impfungen gegen Humane Papillomviren (HPV) zur Prävention des Zervixkarzinoms in ressourcenarmen Ländern

Eingereicht von
Nobila Jean Marc Ouedraogo
Matrikel 1748681

Bielefeld, September 2009

Erstgutachter: Dr. Ansgar Gerhardus

Zweitgutachter: Prof. Dr. Alexander Krämer

Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungs-, Anhangs- und Tabellenverzeichnis	v
1 Einleitung, Fragestellung und Struktur der Arbeit	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Fragestellung	4
1.3 Struktur der Arbeit.....	4
2 Hintergrund.....	6
2.1 Einführung zu ressourcenarmen Länder	6
2.1.1 Begrifflichkeit	6
2.1.2 Soziodemographische und gesundheitliche Aspekte	8
2.2 Zervixkarzinom und HPV-assoziierte Erkrankungen	11
2.2.1 Häufigkeit und Erkrankungsalter	11
2.2.2 Humane Papillomaviren (HPV)	12
2.3 Diagnoseverfahren	21
2.4 Behandlung.....	21
2.5 Primäre und sekundäre Prävention.....	22
2.6 Impfungen	25
2.6.1 Daten zur klinischen Entwicklung, Zulassung und Impfschemata.....	25
2.6.2 Daten zur Wirksamkeit.....	27
2.6.3 Daten zur Nutzen und Kosteneffektivität	29
3. Methodik und Datenquellen.....	32
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Das Impfversorgungssystem der ressourcenarmen Länder	35
4.1.1 Impfprogramme in den ressourcenarmen Ländern.....	35
4.1.2 Akteure von Impfprogrammen in den ressourcenarmen Ländern.....	36
4.1.3 Prozesse.....	40

4.2 Stellenwert des Zervixkarzinoms aus der Public Health Perspektive.....	45
4.2.1 Krankheitslast in ressourcenarmen Ländern	46
4.2.2 Lokale Perspektive: Tansania	56
4.3 Finanzierung und Nachhaltigkeit.....	59
4.4 Umsetzbarkeit der HPV-Impfung in ressourcenarmen Ländern.....	64
4.5 Kosteneffektivität der HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern	67
4.6 Zuverlässigkeit der Daten in ressourcenarmen Ländern.....	70
5 Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen	72
5.1 Krankheitslast des Zervixkarzinoms	72
5.3 Kosteneffektivität, Nachhaltigkeit und Umsetzbarkeit	76
5.3 Effekt der HPV-Impfungen	79
5.4 Datengrundlage	81
6 Zusammenfassung und Ausblick.....	83
Literaturverzeichnis	86
Anhang.....	97
Erklärung	100

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Alliance for Cervical Cancer Prevention
AGOTA	Association of Gynecologists and Obstetricians of Tanzania
AMCs	Advance Market Commitments
ART	antiretrovirale Therapie
CCA	Cervical Cancer Action
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
DALY	Disability-Adjusted-Live-Years
DCVMN	Developing Country Vaccine Manufacturers Network
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIMDI	Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPT	Diphtheria-Pertussis-Tetanus
DSW	Deutsche Stiftung für Weltbevölkerung
ECBS	Expert Committee on Biological Standardization
EPI	Expanded Program of Immunization
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSP	Financial Sustainability Plan
FTF	Financing Task Force of the Global Alliance for Vaccines and Immunization
Future	Females United to Unilaterally Endo/Ectocervical Disease
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunization
GBD	Global Burden of Diseases
GCC	Gulf Cooperation Council
GDP	gross domestic product
GNI	Gross national income
GSK	GlaxoSmithKline
HPV	Human Papillomviren
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
IAVI	International Aids Vaccine and Initiative
ICER	Incremental cost-effectiveness ratios

ICESCC	International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer
ICTV	International Committee on the Taxonomy of Viruses
IFFIm	International Finance Facility for Immunization
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations
IVB	Immunization, Vaccines and Biologicals
IVR	Initiative for Vaccine Research
MHSW/TC	Ministry of Health and Social Welfare – Tanzania Coastal District
MHSW/TM	Ministry of Health and Social Welfare – Tanzania Mainland
NGO	Non Governmental Organization
ODA	Official Development Assistance
PAHO	Pan American Health Organization
PATH	Program for Appropriate Technology in Health
PATRICIA	PApilloma TRIal to prevent Cervical Cancer In young Adults
PCR	Polymerase Chain Reaction
QALY	Quality-Adjusted-Live-Years
QSS	Quality Safety and Standard
RKI	Robert Koch Institut
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on vaccines and immunization
UICC	International Union against Cancer
UNICEF	United Nations International Children’s Emergency Fund-UNICEF
UNIFEM	United Nations Development Fund for Women
USAID	United States Agency for International Development
VLPs	Virus like particles
WHO	World Health Organization
WHO/ICO	Information Centre on HPV and Cervical Cancer

Abbildungs-, Anhangs- und Tabellenverzeichnis

1 Abbildungen

Abbildung 1: Karzinogene des Zervixkarzinoms	19
Abbildung 2: Akteure innerhalb der GAVI	38
Abbildung 3: WHO-Empfehlungsetappen von Impfstoffen.....	41
Abbildung 4: WHO-Vorprüfungsetappen von Impfstoffen.....	43
Abbildung 5: Allgemeine Krankheitslast in den ressourcenarmen Ländern 2004	47
Abbildung 6: Auswahl häufigster Todesursachen in den ressourcenarmen Ländern 2004....	49
Abbildung 7: Anteil der häufigsten Erkrankungen an der DALYs 2004	53
Abbildung 8: Auswahl häufigster Erkrankungen in ressourcenarmen Ländern 2030.....	55
Abbildung 9: Vergleich der staatlichen Ausgaben pro Kopf für Gesundheitsversorgung 2006 in 58 ressourcenarmen Ländern mit den HPV-Impfungspreisen	68

2 Anhang

Anhang 1: Verteilung der GAVI-antragberechtigten Länder nach WHO-Regionen.....	97
Anhang 2: Bevölkerung und Krankheitslast in ressourcenarmen Ländern 2004.....	98
Anhang 3: Zusammenfassung der Prävalenz der Hochrisiko HP-Virustypen in invasiven Zervixkarzinomen	98
Anhang 4: Datensätze aus dem WHO-Register "Global Burden of Disease" (GBD)	98
Anhang 5: Weltweite Krankheitslast des Zervixkarzinoms 2004.....	99
Anhang 6: Globale und zervixkarzinomsspezifische Krankheitslast 2030 (WHO- Grundszenario).....	99
Anhang 7: Verlorene Lebensjahre aufgrund des Zervixkarzinoms nach Bruttoinlandsprodukt der Länder 2004	99

3 Tabellen

Tabelle 1: Zervixkarzinom und weitere HPV-assoziierte Erkrankungen weltweit.....	12
Tabelle 2: Management der präinvasiven Läsionen.....	22
Tabelle 3: Früherkennungsuntersuchungen: Spezifität und Sensitivität	23
Tabelle 4: Impfschemata, Zulassungsstand weltweit, Vermarktung und WHO-Vorprüfung der HPV-Impfungen.....	27
Tabelle 5: Die 10 häufigsten Krebserkrankungen in der unteren Kategorie Länder mit mittlerem Einkommen 2004.....	51
Tabelle 6: Die 10 häufigsten Krebserkrankungen in den Ländern mit niedrigem Einkommen 2004.....	52
Tabelle 7: Die 10 häufigsten Krebserkrankungen in den Ländern mit niedrigem Einkommen 2030.....	56

1 Einleitung, Fragestellung und Struktur der Arbeit

1.1 Einleitung

Gesundheit wird von Schwefel (2006) als soziales Gut bezeichnet, das allen Menschen zusteht, unabhängig davon, wo sie leben und wie ihre soziale und ökonomische Situation ist. Diese Vorstellung von Gesundheit ist aber offenbar von der Realität weit entfernt, denn Gesundheit und Krankheit sind nach Angaben von Razum et al. (2006) ungleich zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen innerhalb eines Landes sowie auch zwischen den Bevölkerungen verschiedener Länder verteilt, wobei die Bevölkerungen ärmerer Länder in besonderem Maße darunter leiden. In dieser Hinsicht verweist Prüss-Üstün et al. (2006) darauf, dass die Risiken für Erkrankungen überwiegend in Entwicklungsländern konzentriert sind, so dass die allgemeine Krankheitslast in diesen Ländern höher als in den wohlhabenden Ländern ist. In diesem Zusammenhang vermitteln die meisten vorhandenen Darstellungen der Krankheitslast des Gebärmutterhalskrebses in den ressourcenarmen Ländern¹ den Eindruck, dass diese Erkrankung in diesen Regionen ein viel ernsthafteres Gesundheitsproblem darstellt. So weisen Wissenschaftler darauf hin, dass etwa 80% der Gebärmutterhalskrebsfälle sowie Sterbefälle aus den armen Ländern stammen. Dieser Anteil wird bis 2030 sogar auf mehr als 90% steigen (Parkin & Bray, 2006). Die WHO schätzt den Unterschied der Inzidenzraten zwischen den Regionen bzw. Ländern der Welt auf eine Spannbreite von 1 bis 50 Fälle pro 100.000 Frauen. Diese Inzidenzrate ist insbesondere in Lateinamerika, in der Karibik, Subsahara Afrika, Melanesia sowie in Zentralasien Süd und Südostasien sehr hoch (WHO, 2009c). Die *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) beschrieb das Zervixkarzinom als eine Erkrankung, die die globale Gesundheitsungleichheit zwischen armen und reichen Ländern illustriert. GAVI zufolge sind von dieser Disparität die armen Länder mehr als die reichen Länder betroffen (GAVI, 2008).

Ausgehend von dieser Perspektive lässt sich eine Reihe von Initiativen zur Förderung der Prävention des Zervixkarzinoms in den so genannten Entwicklungsländern aufzählen. So starteten die *Internationale Union gegen Krebs* (UICC), die *Cervical Cancer Action* (CCA) und das *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH) eine gemeinsame Aktion, nämlich „*the Global Call to Stop Cervical Cancer*“. Hierbei wurden über drei hundert neunzig Schreiben von Regierungen, Nichtregierungsorganisationen, Frauenorganisationen, etc. weltweit zusammengetragen sowie über tausend zwei hundert individuelle Unterschriften von Vertretern aus etwa sieben hundert Organisationen gesammelt,

¹ Zur Definition siehe Kapitel 2

die für die Prävention des Zervixkarzinoms und bessere Früherkennungsuntersuchungen sowie Impfungen für Frauen in armen Ländern plädieren (PATH, CCA & UICC, 2009). Dies kann als ein Zeichen der hohen Brisanz des Themas Prävention des Zervixkarzinoms in der Öffentlichkeit gesehen werden. Es stellt sich nun aber die Frage danach, welche Strategie der Prävention des Zervixkarzinoms in den ressourcenarmen Ländern erfolgreich umgesetzt werden kann. In diesem Zusammenhang schrieben beispielsweise Peckham & Hann (2008) folgendes: *„Any programme that reduces cervical cancer incidence and mortality rates in low-income and lower middle-income countries is clearly to be welcomed”* (Peckham & Hann, 2008: 490). Die seit 2006 und 2007 verfügbaren HPV-Impfungen (Gardasil®, Cervirax®)² bieten eine Möglichkeit, die mit HPV-Infektionen assoziierten Erkrankungen, insbesondere das Zervixkarzinom zu vermeiden und somit die Krankheitslast des Zervixkarzinoms zu verringern. Es wird sogar postuliert, dass *„the HPV vaccine will affect cervical cancer mortality mainly in developing countries”* (Michels & zur Hausen, 2009: 269). Bereits im März 2008 hatten Gardasil® und Cervarix® eine Zulassung in jeweils 98 und 44 Ländern der Welt bekommen. Diese Zulassung an sich bedeutet aber nicht, dass der Impfstoff dort schon in den öffentlichen Gesundheitsdiensten zugänglich war, sondern, dass Verhandlungen über Regelungen (z. B. Preisverhandlungen, Beschaffung etc.) für die Aufnahme dieser Impfungen in die nationalen Immunisierungsprogramme durchgeführt werden können. In vielen Industrieländern wurde dieser Schritt bereits getan. So hatten etwa 15 Länder bei einer Bestandsaufnahme im Januar 2008 die HPV-Impfungen in ihre nationalen Immunisierungsprogramme aufgenommen, die meisten dieser Länder gehören zu den Ländern mit hohem Einkommen pro Kopf (Koulova et al., 2008). Infolge der Aufnahme der Impfungen in den reichen Ländern intensiviert sich diese Auseinandersetzung mit der Frage zur Aufnahme und Bereitstellung dieser Impfungen in die nationalen Immunisierungsprogramme der ressourcenarmen Länder (Brabin et al., 2008). Diese Fragen betreffend lässt sich aber feststellen, dass die Sichtweisen sehr unterschiedlich sind.

Eine dieser Sichtweisen wird von einer Vielzahl von Organisationen wie die Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), United Nations International Children’s Emergency Fund (UNICEF), die Weltgesundheitsorganisation (WHO) etc. vertreten, deren Zielsetzung es in erster Linie ist, den großen Unterschied im Zugang zu Impfstoffen zwischen reichen und armen Ländern abzuschaffen. In diesem Zusammenhang teilte GAVI am 25. Juni 2008 bei der Vorstellung ihrer zuletzt fünf-jährigen Schutzimpfungsstrategie mit, dass der Fokus auf sieben besondere Erkrankungen gelegt wird, darunter der Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom),

² Markenzeichen der Impfstoffe zur Prävention der Erkrankung an Zervixkarzinom

der als ein bösartiger Tumor des Gebärmutterhalses (*Latein: Cervix uteri*) bezeichnet wird (Jahn et al., 2007). Die oben genannten Erkrankungen, wie die GAVI weiter ausführlich erklärt, lassen sich effektiv nur durch Impfungen bekämpfen (GAVI, 2009b).

In Bezug auf den Gebärmutterhalskrebs heißt dies konkret, dass sich GAVI in den kommenden Jahren darum bemühen wird, den breiten Zugang zu Gardasil® und Cervarix® in den armen Ländern zu ermöglichen. Die „*Strategic Advisory Group of Experts on vaccines and immunization*“ (SAGE) der WHO schloss sich offenbar dieser Sichtweise an. Sie empfiehlt in ihrer Stellungnahme vom April 2009 die Aufnahme der HPV-Impfungen weltweit in Immunisierungsprogramme. Sie nannte aber dabei als Voraussetzungen für die Aufnahme der Impfungen folgende Punkte: die Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms und weiterer HPV-assoziiierter Erkrankungen, das Vorhandensein nachhaltiger Finanzierung, die Kosteneffektivität sowie die Umsetzbarkeit der HPV-Impfungen in den betroffenen Ländern. Was die WHO darunter meint, wurde nicht genauer in ihrer Empfehlung erwähnt. Neben diesen Voraussetzungen lässt sich feststellen, dass immer noch in Industrieländern grundlegende Fragen diskutiert werden wie beispielsweise die Wirksamkeit und Effektivität der genannten HPV-Impfungen sowie der Notwendigkeit einer Auffrisch-Impfung. Dies sorgt deshalb auch im Fall der ressourcenarmen Länder für Unsicherheit. Diese Unsicherheit lässt sich mit einer weiteren Sichtweise zur Frage der Aufnahme der HPV-Impfungen in Immunisierungsprogramme verknüpfen. Vertreter dieses Standpunkts plädieren für einen sorgfältigen Umgang mit dieser Frage. So vertraten Andrus et al. (2008) die Auffassung, dass „*a critical initial step in the cascade of activities necessary for HPV vaccine introduction, [...] should be the creation of an informed policy decision making process that is grounded in the best available information at the national level*“ (Andrus et al., 2008: 90). In diesem Zusammenhang brachten Yang et al. (2004) einige Jahre vor der Zulassung der HPV-Impfungen den folgenden Standpunkt in die öffentliche Diskussion ein. „*The importance of cervical cancer as a cause of loss of life needs to be considered in relation to other diseases among populations that reside in developing countries in order to appreciate the time and resources that should be expended on control strategies*“ (Yang et al., 2004: 419). So stellt sich die Frage danach, ob die ressourcenarmen Länder sich die HPV-Impfungen leisten können zusätzlich zu den Fragen der Priorität der Intervention und dem Vorhandensein erforderlicher Daten für Entscheidungsträger, denn dabei wird eben erkannt, dass „*the HPV vaccines are likely to be expensive for developing countries. They are likely to be many times more expensive than traditional EPI vaccines [...]. They could well be more expensive than the “underused” vaccines such as DTP-hepB-Hib which UNICEF offers at 3.65 US-Dollar per dose*“ (Saxenian, 2006: 2).

Für den Fachbereich Public Health, der sich mit dem angemessenen Management und Bewältigung kollektiver Gesundheitsprobleme unter Einsatz kulturell und medizinisch angemessener, wirksamer, ethisch und ökonomisch vertretbarer Mittel befasst (Schwartz, 2003), sind die oben genannten Fragestellungen von großer Relevanz.

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Masterarbeit hat zum Ziel einen Beitrag zur Verbesserung der Datengrundlage für den Entscheidungsprozess über die Aufnahme der HPV-Impfungen in die Immunisierungsprogramme ressourcenarmer Länder zu leisten.

Die Zentrale Fragestellung der Arbeit lautet: Welchen besonderen Stellenwert haben die aktuell verfügbaren HPV-Impfungen in den ressourcenarmen Ländern? Dabei wird der Stellenwert dieser Impfungen einerseits mit Blick auf die von der WHO in ihrer Empfehlung genannten Voraussetzungen (Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms, Verfügbarkeit nachhaltiger Finanzierung, die Kosteneffektivität und Umsetzbarkeit der Impfungen) eingeschätzt. Andererseits wird die Fragestellung aus der Perspektive des Effekts dieser Impfungen in ressourcenarmen Ländern bearbeitet.

1.3 Struktur der Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in sechs Kapitel.

Das erste Kapitel leitet das Thema ein und stellt die Fragestellungen sowie die Gliederung der Arbeit vor.

Das zweite Kapitel setzt sich mit der Begrifflichkeit bezüglich ressourcenarmer Länder auseinander und vermittelt einen kurzen Überblick über relevante soziale, demographische und gesundheitliche Aspekte. Weiterhin enthält dieses Kapitel eine kurze Zusammenfassung wesentlicher Aspekte HPV-assoziiierter Erkrankungen, insbesondere in Bezug auf das Zervixkarzinom: Häufigkeit der Erkrankung und Erkrankungsalter, Ursachen (Human Papillomviren und Einflussfaktoren), Diagnose sowie Therapieverfahren, die sekundäre und primäre Prävention (insbesondere die prophylaktische Prävention mit den aktuellen verfügbaren HPV-Impfungen).

Das dritte Kapitel beschreibt die methodische Vorgehensweise der Arbeit sowie die Datenquellen.

Das vierte Kapitel unterteilt sich in mehrere Unterkapitel: Das erste Unterkapitel geht der Frage des Stellenwerts und Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms und HPV-assoziierten Erkrankungen in den ressourcenarmen Ländern genauer nach.

Dabei wird die Krankheitslast allgemein und insbesondere die des Zervixkarzinoms in unterschiedlichen Blickwinkeln dargestellt. Diese Beschreibung nimmt einerseits Bezug auf die Situation in diesen Ländern insgesamt und andererseits auf das Beispielland Tansania.

Das zweite Unterkapitel gibt einen einführenden Überblick in das Impfversorgungssystem ressourcenarmer Länder. Dabei wird das „*Expanded Program of Immunization*“ (EPI) mit Fokus auf die hier angesprochenen Länder dargestellt. Danach werden die unterschiedlichen Akteure dieses Impfprogrammes sowie deren Implikationen in den verschiedenen Prozessen (Vorprüfung der Impfung, Empfehlung, Preisbestimmung, Beschaffung, Finanzierung) vorgestellt. Dieses Unterkapitel soll zur Diskussion darüber beitragen, ob die aktuellen prophylaktischen HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern finanziert und umgesetzt werden können. Die Behandlung der Frage nach der Kosteneffektivität der HPV-Impfungen schließt dieses Kapitel ab.

Im fünften Kapitel werden die unterschiedlichen Problemfelder aus den Ergebnissen diskutiert und Schlussfolgerungen gezogen.

Anschließend fasst **das sechste Kapitel** die Ergebnisse der Arbeit zusammen und gibt einen Ausblick auf mögliche Handlungsfelder.

2 Hintergrund

Dieses Kapitel soll grundlegende erforderliche Kenntnisse zur Auseinandersetzung mit der Fragestellung vermitteln. Zunächst wird der hierbei verwendete Begriff „*ressourcenarme Länder*“ erläutert und ein kurzer Überblick über diese Länder gegeben. Der darauf anschließende Punkt wird ein Verständnis über die wesentlichen biomedizinischen Grundlagen HPV-assoziiierter Erkrankungen (Ursachen, Therapie und Prävention) sowie der HPV-Impfungen (Klinische Studien, Wirksamkeit, Kosteneffektivität) vermitteln.

2.1 Einführung zu ressourcenarmen Länder

2.1.1 Begrifflichkeit

Die Auseinandersetzung mit der Frage nach der Aufnahme der HPV-Impfungen in einem ressourcenarmen Kontext wird durch eine Vielzahl von Begrifflichkeiten geprägt wie Entwicklungsländer, ressourcenarme Länder, Länder mit mittlerem und niedrigem Einkommen, GAVI-antragberechtigte Länder etc. Es zeigt sich aber, dass diese Begriffe unterschiedliche Gruppierungen bezeichnen und daher absolut nicht als gleichbedeutend gesehen werden dürfen. Aus diesem Grund bedarf es der Klärung des zentralen Begriffs, der in dieser Arbeit verwendet wird nämlich „*ressourcenarme Länder*“.

Ein oft im Zusammenhang mit der Problematik des Zervixkarzinoms verwendeter Terminus ist der Begriff Entwicklungsländer (developing countries). Dieser Begriff wird von einigen Organisationen als Sammelbegriff betrachtet, der Länder zusammenfasst, die unter anderem ein deutliches geringeres Sozialprodukt pro Kopf, eine geringe Arbeitsproduktivität, eine hohe Analphabetenquote und einen hohen Anteil landwirtschaftlicher Erwerbstätigkeit aufweisen (Pollert et al., 2004). Eine genaue Festlegung beispielsweise der Grenze des Bruttoinlandsprodukts lässt sich aber nicht aufspüren. Insofern kann festgehalten werden, dass was unter diesem Begriff verstanden werden kann allgemein nicht gültig ist, so dass dieser Begriff für die vorliegende Fragestellung nicht genutzt werden kann. Die Unterteilung der Länder nach Pro Kopf Einkommen bei der Weltbank stellt sich als eine bessere begriffliche Annäherung dar. Dabei werden Länder mit einem jährlichen Pro-Kopf Einkommen für das Jahr 2000 bis 755 US-Dollar als Länder mit niedrigem Einkommen auch als ressourcenarme Länder definiert. Bei den Ländern mit mittlerem Einkommen wird eine untere (756 bis 2995 US-Dollar) und eine obere (2996 bis 9265 US-Dollar) Einkommenskategorie unterschieden.

Mit 9266 US-Dollar und mehr gehört ein Land zu den Ländern mit hohem Einkommen (Pollert et al., 2004). Unter dem Begriff ressourcenarmen Länder werden in diesem Zusammenhang die untere Kategorie der Länder mit mittlerem Einkommen sowie Länder mit niedrigem Einkommen zusammengefasst. Hierbei lässt sich die Einstufung vieler Länder von der Weltbank als ressourcenarm, kritisch betrachten. Am Beispiel von Ländern wie die Demokratische Republik Kongo, Nigeria, Liberia etc. zeigt sich, dass diese Länder eigentlich über große Rohstoffressourcen verfügen. Insofern verschleiert dieser Begriff eine gewisse Realität.

Ein Einblick in die aktuelle Diskussion über die Aufnahme der HPV-Impfungen in die ressourcenarmen Länder zeigt jedoch, dass ein Fokus insbesondere auf die so genannten GAVI-antragberechtigten Länder (*GAVI eligible countries*) gelegt wird. Von daher muss diese Ländergruppierung näher beschrieben und der Zusammenhang mit den ressourcenarmen Ländern hergestellt werden. Im Rahmen ihres Finanzierungsmodells definierte GAVI Kriterien für den Zugang zu GAVI-Mitteln. Ein grundlegendes Kriterium dabei ist das Bruttonationaleinkommen (*Gross national income = GNI*). Dies ist der gesamte Wert des Bruttoinlandsproduktes und anderer Einkommen (Zinsen und Dividende), die das Land von anderen Ländern erhält abzüglich ähnlicher Leistungen anderen Ländern gegenüber. GAVI-antragberechtigt sind Länder deren Bruttonationaleinkommen pro Kopf 2003 höchstens 1,000 US-Dollar betrug (GAVI, 2009b). Das Berechtigungskriterium von GAVI ist ausschließlich wirtschaftlich. Gemäß diesem Kriterium waren insgesamt zwischen 2000-2005, 75 Länder berechtigt. Bei der Aktualisierung dieser Liste 2006 wurde ein Land (Kiribati) neu integriert und 4 (Albanien, China, Bosnie und Herzegowina sowie Turkmenistan) wurden ausgeschlossen, so dass momentan diese Liste 72 Länder weltweit umfasst. Hierbei lässt sich feststellen, dass die GAVI-antragberechtigten Länder alle Länder mit niedrigem Einkommen und einen kleinen Teil der Länder mit mittlerem Einkommen pro Kopf nach Einteilung der Weltbank umfassen. So gehören nur 18% (13 Länder) der GAVI antragberechtigten Länder (darunter Angola) nicht zu den Länder mit niedrigem Einkommen, sondern zu der unteren Kategorie der Länder mit mittlerem Einkommen, die von der Weltbank festgelegt wurde (Techakehajib & Feldman, 2008). Von daher kann abgeleitet werden, dass der Begriff „GAVI-antragberechtigte Länder“ als eine besondere Gruppierung von ressourcenarmen Ländern gesehen werden kann.

Ein Einblick über die Verteilung dieser Länder in den unterschiedlichen WHO-Regionen zeigt, dass die Hälfte (36) der GAVI antragberechtigten Länder zur WHO-Region Afrika gehört, die meisten dieser Länder befinden sich in der Region Sub-Sahara Afrika. Die andere Hälfte verteilt sich auf die fünf WHO-Regionen: Region Amerika (6), Region Ost Mediterrane (6), Region Europa (8), Region Südostasien (9) und Westpazifik Region (7) (Anhang 1).

Damit lässt sich feststellen, dass die Mehrheit der ressourcenarmen Länder, die in dieser Arbeit angesprochen werden zu der Region Sub-Sahara Afrika gehört. Um die Übersicht nicht zu verlieren, werden in dieser Arbeit die beiden Begriffe „GAVI-antragberechtigte Länder“ und „ressourcenarme Länder“ verknüpft und „synonym“ verwendet.

2.1.2 Soziodemographische und gesundheitliche Aspekte

Nachdem gezeigt wurde, dass GAVI-antragberechtigte Länder zum großen Teil Länder mit niedrigem Einkommen sind, können nun einige charakteristische Aspekte dieser Länder genannt werden. Neben dem Berechtigungskriterium von GAVI zeichnen weitere soziodemographische sowie gesundheitspolitische Aspekte die ressourcenarmen Länder aus, welche für die hierbei diskutierten Fragen von großer Relevanz sind.

Ein erster für die vorliegende Diskussion relevanter Aspekt ressourcenarmer Länder ist eng mit den hohen Bevölkerungszahlen und der hohen Kinder- bzw. Säuglingssterblichkeit verbunden. Etwa fünf Milliarden (4,8) der etwa sechs anderthalb (6,4) Milliarden Menschen, die schätzungsweise 2004 auf der Erde lebten, waren Einwohner ressourcenarmer Länder (WHO, 2009d). Im Verhältnis bedeutet dies, dass mehr als 75% der Weltbevölkerung in den ressourcenarmen Ländern leben (Anhang 2). Daraus ergibt sich die Frage, ob die Erkrankungs- und Sterbefälle des Zervixkarzinoms in diesen Regionen mit dem Anteil der Bevölkerung, der in diesen Regionen lebt, verbunden sind. Auf diese Frage wird im kommenden Kapitel eingegangen.

Die Säuglings- und Kindersterblichkeit betreffend zählten die 20 Länder mit der höchsten Säuglings- und Kindersterblichkeit zu den ressourcenarmen Ländern, darunter lag der überwiegende Teil in Afrika (Prüss-Üstün et al, 2006). So starben laut Angaben der Deutschen Stiftung Weltbevölkerung 2008 noch 163, 133 und 132 Säuglinge pro Tausend jeweils in Afghanistan, Liberia und Sierra Leone gegenüber 49 Säuglinge pro Tausend weltweit (DSW, 2009). Verknüpft mit den hohen Kindersterblichkeitsziffern ist die Lebenserwartung in eben diesen Ländern dagegen gering. So variiert die Lebenserwartung in den GAVI-antragberechtigten Ländern zwischen 36 Jahren in Lesotho und 77 Jahren in Kuba. Auch hierbei lässt sich feststellen, dass die Lebenserwartung in etwa 10 GAVI-antragberechtigten Ländern sehr gering (≥ 45 Jahre) ist (DSW, 2009). Im Zusammenhang mit der geringen Lebenserwartung in den ressourcenarmen Ländern und dem Alter der Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs (etwa 50 Jahre), kann trotz der hohen prozentualen Anteil der Erkrankungs- und Sterbefälle in diesen Ländern ausgegangen werden, dass ein großer Anteil der Frauen vor dem Erkrankungsalter an Zervixkarzinom sterben.

Ein zweites relevantes Charakteristikum ressourcenarmer Länder ist der hohe Anteil der unter 15-jährigen. In diesen Regionen liegt dieser Anteil beispielsweise bei 14% in der Ukraine und 49% in Uganda. In mehr als der Hälfte der 72 GAVI-Länder liegt der Anteil der 15-jährigen bei über 40% (DSW, 2009). Die WHO schätzte die Zahl der Mädchen der Altersgruppe von 4 bis 14 Jahren, die 2004 in diesen Regionen lebten (d.h. die im Augenblick potenziellen Empfängerinnen der HPV-Impfungen) auf etwa 486 Millionen (WHO, 2009d). Dies entspricht einem Anteil von etwa 82% der aktuellen Empfänger der HPV-Impfungen. Saxenian (2007) stellte ebenfalls fest, dass „*the largest group of girls that could benefit from an HPV vaccine is in developing countries*“ (Saxenian, 2007: 9). Diese Verhältniszahl kann aus unterschiedlichen Perspektiven interpretiert werden. Autoren wie Batson et al. (2006) vertreten zwar den Standpunkt, dass Impfstoffhersteller in den ressourcenarmen Ländern wenig verdienen (Batson et al., 2006). Aufgrund des erheblichen Anteils der HPV-Impfungsempfänger in den ressourcenarmen Ländern darf aus wirtschaftlicher Perspektive jedoch absolut nicht ignoriert werden, dass diese Länder trotzdem einen Marktanteil darstellen. Aus der Perspektive der ressourcenarmen Länder und Hilfsorganisationen wie GAVI bedeutet der hohe Anteil der Zielgruppe für diese Impfungen eine Herausforderung in Bezug auf finanzielle Leistungen und Strategien. Zusätzlich zeigen sich Unterschiede bezüglich des Anteils der Bevölkerung der Altersgruppe 9 bis 16 Jahren innerhalb der ressourcenarmen Länder. Während die Zielgruppe der Impfungen (9 bis 16 Jahre) in einigen dieser Länder wie Ukraine als gering eingeschätzt werden kann, wird dieser Anteil beispielsweise in Uganda sehr groß sein. Insofern kann vermutet werden, dass die Erreichbarkeit einer Impfdeckungsrate von 70% wahrscheinlich mit unterschiedlichem Aufwandsniveau und Zeitspanne verbunden sein wird.

Ein drittes Charakteristikum der ressourcenarmen Länder, das ebenfalls bei der Frage des Stellenwerts der aktuellen HPV-Impfungen in diesen Regionen eine Rolle spielen könnte, hat mit dem allgemeinen Krankheitsspektrum dort zu tun. So gelten viele ressourcenarme Länder als so genannte „*disease endemic countries*“ (Milstien et al., 2005). Dies ist ein Begriff, der im Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke definiert wird als Gegend in der eine heimische Krankheit wie z.B. Malaria einen größeren Anteil der Bevölkerung regelmäßig erfasst. Die Relevanz dieses Aspekts für die vorliegende Fragestellung ergibt sich aus folgender Feststellung von Milstien et al. (2005): „*The risk-benefit calculation of vaccines is affected by additional conditions that influence response to the vaccines. In disease-endemic countries, factors such as anemia and vitamin A deficiency can modulate responses to both vaccines and diseases. Diseases may interact with each other*“ (Milstien et al., 2005: 723).

Nach Angaben der WHO ist Anämie beispielsweise ein allgemeines Gesundheitsproblem weltweit, das aber überwiegend die ärmsten Regionen der Welt betrifft, in denen die Ernährungssituation der Menschen schlecht ist sowie Erkrankungen wie Malaria öfter vorkommen (WHO, 2009b).

Zu der Ernährungssituation in den ressourcenarmen Ländern lässt sich nach Angaben der Deutschen Stiftung für Weltbevölkerung feststellen, dass einer von vier Menschen in vergangenen Jahren in mehr als ein Drittel der 72 GAVI-antragberechtigte Länder an Unterernährung litt (DSW, 2009). Die Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) stufte die meisten GAVI-Länder als Länder mit Ernährungsdefiziten für das Jahr 2009 ein. Der Hunger hat 2009 einen historischen Höhepunkt erreicht und hat weniger mit weltweit schlechten Ernten zu tun, sondern mit Weltwirtschaftskrise, die zu geringen Einkommen und steigender Arbeitslosigkeit führte (FAO, 2009). Diese Situation lässt die Frage aufnehmen, welche Konsequenzen sich für die Immunantwort der Menschen auf die HPV-Impfungen in diesen Regionen daraus ergeben.

Ein weiteres Charakteristikum der ressourcenarmen Länder, das für die hierbei aufgeworfene zentrale Fragestellung sehr relevant ist, sind die Ressourcen, die der Gesundheitsversorgung der Menschen in diesen Ländern zu Verfügung stehen. Die Deutsche Stiftung Weltbevölkerung schätzte die Ausgaben Pro-Kopf für die Gesundheitsversorgung in diesen Ländern für das Jahr 2003 auf etwa 30 US-Dollar. Das ist nur knapp die Hälfte dessen, was laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) für ein angemessen leistungsfähiges Gesundheitssystem notwendig wäre“ (DSW, 2009). Überraschenderweise schätzte die Weltgesundheitsorganisation, dass diese Ausgaben für das Jahr 2006 bei 22 US-Dollar Pro-Kopf lagen (WHO, 2009e). Abgesehen davon, dass die Einschätzungen sich unterscheiden ist aber zunächst das Faktum zu erkennen, dass die finanziellen Ressourcen für die Gesundheitsversorgung sehr gering sind. Vergleicht man weiterhin die aktuellen Preise (10, 25 und 50 US-Dollar) der HPV-Impfungen (Goldie et al., 2008), so fällt auf, dass viele GAVI-Länder weniger als diese Summe für die Gesundheitsversorgung pro-Person ausgeben. Aus diesem Grund wird wahrscheinlich niemand bestreiten, dass es dringend notwendig ist, mehr in die Gesundheitsversorgung und -systeme armer Länder zu investieren. Die Frage danach, welche Intervention dabei prioritärer Weise finanziert werden soll, kann aber umstritten sein.

2.2 Zervixkarzinom und HPV-assoziierte Erkrankungen

2.2.1 Häufigkeit und Erkrankungsalter

Die Gebärmutter (Uterus) zählt zu den inneren weiblichen Geschlechtsorganen. Sie ist birnenförmig und liegt hinter der Harnblase und vor dem Mastdarm. In ihrer Lage wird die Gebärmutter durch elastische Bänder, die von allen Seiten dieses Organes zur Beckenwand ziehen, gehalten. Sie ist sieben bis zehn Zentimeter lang, vier bis fünf Zentimeter breit und zwei bis drei Zentimeter dick. Man gliedert dieses Organ in zwei Abschnitte, die durch den etwa ein Zentimeter lang *Isthmus uteri* getrennt werden: Der obere Abschnitt (zwei Drittel des Uterus) bildet den Gebärmutterkörper (*Corpus uteri*) und der untere Abschnitt (ein Drittel des Uterus) den Gebärmutterhals (*Cervix uteri*). Der Gebärmutterhals übernimmt die Funktion eines Verschlussapparats für die inneren Geschlechtsorgane. Er verhindert aufsteigenden Infektionen sowie einen vorzeitigen Abgang des Foetus (Buchta & Sönnichsen, 2003).

Im Mittelpunkt der Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs steht eine Infektion mit „*humanen Papillomviren*“ (HPV), deren kumulative Lebenszeit-Inzidenz bei Frauen bis zu 80% geschätzt wird (Hillemanns, 2009). Vorstufen und Frühformen der Erkrankungen werden überwiegend bei Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren festgestellt (Frank et al., 2005). Das mittlere Erkrankungsalter am Gebärmutterhalskrebs beträgt 50,4 Jahre und liegt damit ca. 19 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für alle Krebserkrankungen (Jahn et al., 2007), d.h., dass diese Krebserkrankung früher auftritt als die meisten anderen Krebses bei Frauen (z.B. Brustkrebs, Krebserkrankung des Gebärmutterkörpers oder der Ovarien). Die Chancen, nach der Feststellung der Diagnose nach fünf Jahren noch zu leben, liegen unter 50% in den armen Ländern. So wird die standardisierte Überlebensrate fünf Jahre nach der Diagnose beispielsweise in Zimbabwe auf etwa 40%, in Gambia auf etwa 20% sowie in Uganda auf etwa 17% geschätzt (Sankaranarayanan, 2009b). In den reichen Ländern dagegen werden die Chancen auf 66% eingeschätzt (Trottier & Franco, 2006). Wichtigster prognostischer Indikator für die Überlebenszeiten in allen Fällen ist das klinische Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose (Siebert et al., 2003).

Bezogen auf die HP-Virentypen 16 und 18 schätzt die WHO in ihrem *Background Paper* zu HPV-Impfungen, dass die Anzahl der Gebärmutterkrebsfälle, die auf eine Infektion mit den HP-Virustypen 16 und 18 zurückzuführen sind auf 435.000. Zusätzlich verursachten die HPV 16/18 insgesamt etwa 69.000 weitere Krebsfälle an der Vulva-, Vaginal-, Anal-, Penisbereiche, sowie an der Oropharynx (WHO, 2008)(Tabelle 1).

Tabelle 1: Zervixkarzinom und weitere HPV-assoziierte Erkrankungen weltweit

Lokalisation	Jährliche Krebsfälle	HPV DNA Prävalenz in %		HPV 16/18 verursachte Fälle
		HPV 16	HPV 18	
Cervix	492 800	54	16	345 000
Vulva	26 600	32	4	9 600
Vagina	13 300	57	7	8 500
Anus	30 400	73	5	23 700
Penis	26 300	33	7	10 500
Oropharingx	52 100	31	1	16 700
Total	641 500			414 000

Datenquelle: WHO, 2008

Neben den mit HPV-assoziierten krebsartigen Erkrankungen können ebenfalls spitze Kondylome oder Feigwarzen (gutartige Tumore) bei einer HPV-Infektion im Anogenitalbereich beobachtet werden (Höpfl et al., 2001). Erkrankungen infolge HPV-Infektionen sind überwiegend ein weibliches Gesundheitsproblem. Männer können Träger von HP-Viren sein und diese somit weiter übertragen. Infolge der Infektion mit diesen HP-Viren treten aber bei denen nur Warzen häufiger auf (GAVI, 2008).

2.2.2 Humane Papillomviren (HPV)

- Klassifikation

Das „*International Committee on the Taxonomy of Viruses*“ (ICTV) ordnet Papillomviren (HPV) der Virenfamilie „*Papillomaviridae*“ zu (Villiers et al., 2004). Papillomaviridae werden als „*kleine unbehüllte doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure beschriebene (DNA)-Viren*“ (Hengge, 2004: 841). Die taxonomische Klassifikation der HP-Viren erfolgt Henge (2004) zufolge mittlerweile durch Vergleich der DNA Sequenz der Viren. Wissenschaftler gehen davon aus, dass es etwa 200 Papillomvirentypen gibt (Prado et al., 2005) von denen 118 bis Anfang 2004 vollständig beschrieben wurden (de Villiers et al., 2004). Die Nummerierung entspricht der Reihenfolge der Isolierung. Aufgrund dieses Erbgutformats sind Veränderungen (Mutationen, Rekombination) des Genoms bei den Papillomviren selten im Vergleich zu Viren, deren Genom aus Ribonukleinsäuren besteht (Villiers et al., 2004).

Man unterscheidet bei HP-Viren zwischen Hochrisiko und Niedrigrisiko-Typen. Hochrisikotypen kommen häufig in hochgradigen *Cervical intraepithelial neoplasia* (CIN)-Läsionen und in Zervixkarzinomen vor. Nach Angaben von zur Hausen können Hochrisiko HP-Virentypen in 95% aller Fälle von Zervixkarzinom nachgewiesen werden. Als Hochrisiko HP-Viren gelten folgende Typen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 (Hengge, 2004). Zu den Niedrigrisikotypen zählen die Typen 6, 11, 40, 42 und 44. Diese werden häufig in niedriggradigen CIN und selten in Zervixkarzinomen gefunden (Hengge, 2004), so dass die Vermutung nach liegt, dass diese fast nie direkt an der Entwicklung eines Zervixkarzinoms beteiligt sind. Eine weitere Zuordnungsmöglichkeit von HP-Viren bezieht sich auf den sogenannten Tropismus (Affinität bzw. Fähigkeit eines Virustyps in bestimmte Organe, Gewebe oder Zellen einzudringen und sich dort zu vermehren) dieser Viren. In dieser Hinsicht kann man zwischen Schleimhaut- (z.B. HPV 16 und 18 etc.) und Kutane (Haut) (z.B. HPV 2, 6, 11 etc.) Virentypen unterscheiden. Höpfl et al. (2001) zufolge korreliert die genotypische Klassifikation HP-Virentypen gut mit klinischen Krankheitsbildern, so dass HP-Virentypen am gleichen Ast des Stammbaums ähnlichen Tropismus oder vergleichbares erkrankungserzeugendes Potenzial zeigen. In der Auseinandersetzung mit der globalen Verteilung der HP-Virentypen entsteht der Eindruck, dass das Erbgut bei der HPV 16 oder 18 beispielsweise in den unterschiedlichen Regionen identisch ist.

Dennoch verweisen Calleja-Macias et al.(2004) darauf, dass „*it is well known that the genomes of HPV types differ geographically because of evolution linked to ethnic groups separated in prehistoric times*” (Calleja-Macias et al., 2004: 315). In einer früheren wissenschaftlichen Veröffentlichung vertraten ebenfalls Berumen et al. (2001) diese These: „*Human papillomavirus 16 (HPV16) has a number of variants, each with a different geographic distribution and some that are associated more often with invasive neoplasias*” (Berumen et al., 2001:1325). Dies lässt einen Unterschied im Erbgut der HPV 16/18 von einer Region zu einer anderen vermuten. So weisen diese Autoren auf die Existenz sogenannter europäischer, afrikanischer sowie nativer amerikanischer Varianten der HPV 16, 31, 35 in einer Untersuchung der mexikanischen Bevölkerung hin (Calleja-Macias et al., 2004).

- Epidemiologie

Die epidemiologische Darstellung fokussiert auf die HPV-Hochrisikotypen, da nur diese Virentypen an der Entstehung vieler HPV-assoziierten Erkrankungen bei Menschen beteiligt sind. Ein besonderer Wert wird auf die Typen 16 und 18 gelegt, weil diese Virustypen in den beiden HPV-Impfungen enthalten sind.

Zu der globalen sowie regionalen Häufigkeit der HPV 16/18 weichen die unterschiedlichen Angaben voneinander ab. So wird die Prävalenz der HPV 16 und 18 weltweit von Pagliusi (2004) auf 65% eingeschätzt (Pagliusi, 2004). Die WHO dagegen gibt 70% an (WHO, 2009c). Auf regionaler Ebene gibt das Zentrum zur Berichterstattung über die HP-Viren und das Zervixkarzinom (Information Centre on HPV and Cervical Cancer) (WHO/ICO) beispielsweise an, dass die Prävalenz der HP-Virentypen 16 und 18 zusammen bei diagnostizierten Gebärmutterhalskrebsfällen in Ozeanien bei 77,5%, in Europa bei 73,7%, in Amerika bei 70,7%, in Afrika bei 70%, und in Asien bei 66,9% liegt (WHO/ICO, 2009). Dieses Zentrum ist ein Zusammenschluss der Abteilung der WHO „Immunization, Vaccines and Biologicals“ (IVB) sowie der Datenerfassungseinheit des Instituts „Catalá d’Oncologia“ (ICO) mit der Zielsetzung, die Entwicklung und Einführung von Impfungen gegen Infektionen mit HP-Viren in den Ländern, in denen die Krankheitslast Gebärmutterhalskrebs erheblich ist, zu unterstützen. Die Zahlen, die von diesem Zentrum veröffentlicht werden, stammen aus den offiziellen Berichten der WHO, der internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer/IARC), der Vereinten Nationen, der Weltbank und sonstigen Literaturquellen (WHO/ICO, 2009). Die Methode der Identifizierung der HP-Virentypen in den unterschiedlichen Datenquellen des Informationszentrums über HP-Impfungen wurde nicht angegeben.

Die Zusammenfassung der Daten aus der Metaanalyse von Clifford et al. (2003) zeigt ebenfalls, dass der HP-Virustyp 16 der häufigste ist, der in invasiven Zervixkarzinomen in allen Regionen der Welt nachgewiesen wird. Die Häufigkeit dieses Virustyps variiert dabei zwischen 43,4 % in Asien und 56% in Europa. An zweiter Stelle kommt der Virustyp 18 mit einer Häufigkeit von 10,6 % in Süd- und Zentralamerika sowie 22,1% in Nordamerika und Australien. Beide Virustypen werden in absteigender Reihenfolge in Nordamerika und Australien (77%), in Europa (73,5%), in Afrika (64,3%), in Süd- und Zentralamerika (62,3%) und in Asien (58,7%) der Gebärmutterhalskrebsfälle nachgewiesen. Der Studie von Clifford et al. (2003) zufolge werden die HP-Virentypen 16 und 18 insgesamt in etwa 67,3% der nachgewiesenen Gebärmutterhalskrebsfälle weltweit festgestellt (Anhang 3).

Hierbei fällt auf, dass die Inzidenz der HP-Virentypen 16 und 18 zwischen den Weltregionen in den diagnostizierten Zervixkarzinomen leicht unterschiedlich ist. In Asien, Süd- und Zentralamerika sowie in Afrika liegt die Prävalenz von HPV 16 und 18 unter den 70%, die von dem Informationszentrum über HPV und den Zervixkarzinom der WHO (WHO/ICO) angegeben werden. Zahlen aus den Berichterstattungen dieses Zentrums sind deutlich höher als die von Clifford et al., (2003). Zusätzlich lassen beide Quelle feststellen, dass die Prävalenz der HP-Virentypen 16 und 18 in Asien und Afrika geringer ist als in Europa oder in Nordamerika.

Eine Erklärung, warum die meisten Gebärmutterhalskrebs- und Sterbefälle aus diesen Regionen stammen scheint aber außer Reichweite zu sein.

Auf Länderebene weist der globale Bericht 2007 zu HPV und Zervixkarzinom auf die Variation der Prävalenz der HPV 16 und 18 zwischen den Ländern hin. So gibt es beispielsweise eine sehr niedrige Prävalenz der beiden HP-Virentypen in Bolivien (insgesamt 38,8%) und eine sehr hohe Prävalenz in Äthiopien (insgesamt 90,2%). In Bezug auf die ressourcenarmen Länder lassen sich mehr als zehn Länder aus der Region Sub-Sahara Afrika aufzählen, in denen die Prävalenz der HPV 16 und 18 bei diagnostizierten Zervixkarzinomen höchstens 50,5% beträgt. Weltweit lassen sich etwa zwanzig ressourcenarme Länder aufzählen, in denen die Prävalenz der HPV 16/18 unter 70% liegt (Castlellsagué et al., 2007).

- Übertragungswege

Wichtig für gezielte Präventionsarbeit bei einer Erkrankung ist die Kenntnis der vorherrschenden Ausbreitungswege (Falkenhorst, 2001). Als sexuell übertragbare Erkrankung wird eine HPV-Infektion per Definition über sexuelle Kontakte übertragen. So werden HP-Viren laut verschiedenen Untersuchungen überwiegend durch sexuelle Kontakte mit einem HP-Virussträger übertragen. Höpfl et al. (2001) schätzen, dass *„die HPV-Infektion zu Beginn der sexuellen Aktivität ihren Höhepunkt erreicht, die punktuelle Prävalenz der Infektion mit zunehmenden Alter jedoch steil abfällt“* (Höpfl et al., 2001:840). Die Frage danach, wie genau häufig HP-Viren über diesen sexuellen Weg übertragen werden, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit anhand der ausgewerteten Literatur nicht beantworten. Man vermutet dennoch, dass die Wahrscheinlichkeit, eine HPV-Infektion über den sexuellen Weg zu bekommen durch frühen ersten Geschlechtsverkehr, häufigen Partnerwechsel und mangelnde Hygiene erhöht wird. Die Strategic Advisory Group of Experts on vaccines and immunization der WHO ging ebenfalls in ihrer Stellungnahme zur Aufnahme der HPV-Impfungen in die nationalen Immunisierungsprogramme weltweit von dieser Feststellung aus und begründete damit die Empfehlung der HPV-Impfungen: *„HPVs are highly transmissible, and most sexually active men and women will acquire an HPV infection at some time in their lives. [...] Both vaccines are intended to be administered to females before the onset of sexual activity – that is, before first exposure to HPV infection“* (WHO, 2009c: 119 & 122).

Nach aktuellem Kenntnisstand ist allerdings auch ohne Sexualkontakt eine Infektion mit HP-Viren möglich.

Diese Idee stand schon zur Diskussion als Syrjanen & Puranen (2000) den Standpunkt vertraten, dass „*the possibility that HPV infection has been acquired earlier in life through the oral mucosa or respiratory tract cannot be ruled out*“ (Syrjanen & Puranen, 2000: 259). So zeigen Studien bei Haushaltsmitgliedern ebenfalls, dass soziale und familiäre Alltagskontakte zur Übertragung von HPV-Viren führen können. Diese These wird unter anderem damit begründet, dass Infektionen mit unterschiedlichen HP-Virentypen bei Müttern und deren Kindern nachgewiesen wurden. Dieser Unterschied zwischen HP-Virentypen, mit denen Mütter und ihre Kinder infiziert waren, ließen Rombaldi et al. (2008) die Schlussfolgerung ziehen, dass diese Kinder die HP-Viren von ihren Müttern nicht bekommen haben. Ebenfalls wird die Hypothese der Übertragung der HP-Viren von der Mutter auf das Kind vertreten. Ein erster Hinweis auf diesen Übertragungsweg hat mit dem Befund von HPV-DNA bei sexuell inaktiven Frauen und Mädchen an der Zervix zu tun (Höpfl et al., 2001). In einer prospektiven Querschnittstudie an 71 schwangeren Frauen aus Grande de Sul (Brasilien), die etwa 3 Jahre (2005-2007) beobachtet wurden, bestätigt Rombali et al. (2008), dass eine Übertragung von HP-Viren von der HPV-positiven schwangeren Mutter zu dem Kind durch die Plazenta bei etwa 12,2% der Fälle möglich ist. Diese Übertragungsart der HPV-Viren kann laut dieser Studie unter folgenden Umständen erfolgen: entweder unmittelbar während der Entbindung (Durchgang des Fötus durch den Geburtskanal, Kontakt mit Körperflüssigkeiten der Mutter bei Kaiserschnitt oder beim Platzen der Fruchtblase), mittelbar durch Kontakt mit kontaminierten Gegenstände oder sogar während der Befruchtung (z.B. kontaminierte Spermien bei latenter HPV-Infektion). Im Zusammenhang mit diesen Übertragungsmöglichkeiten vertraten Mammas et al. (2009) die Ansicht, „*dass the recently introduced HPV vaccination is expected to prevent HPV-related cervical cancer in adulthood; however, HPV infection will continue to affect children*“ (Mammas et al., 2009: 267).

In den ressourcenarmen Ländern konnten keine spezifischen Studien zu der Frage der sexuellen Übertragung von HPV-Infektionen ermittelt werden. Die Frage nach dem Effekt dieser Erkenntnisse für die prophylaktische Prävention der Infektion mit HP-Viren im oberen erwähnten Kontext kann aber von großer Relevanz sein.

- Pathogenese und histologische Klassifikation

Der kausale Zusammenhang zwischen HP-Viren und dem Zervixkarzinom wurde vor etwa 36 Jahren postuliert (zur Hausen, 2009). Gegenwärtig ist die Erkenntnis etabliert, dass diese Erkrankung die schwerste Erkrankung darstellt, die mit einer HPV-Infektion zusammenhängt.

Laut Höpfl et al. (2001) werden insgesamt in 95-99% der Gebärmutterhalskrebsfälle HPV-Hochrisikotypen nachgewiesen, wobei die zwei häufigsten HP-Virentypen (16 und 18) 60-80% der positiven HPV-Befunde ausmachen. Diese Aussage wurde von zur Hausen (2009) bestätigt. Sie fügten aber hinzu, dass „*although more than 95% of cervical cancer biopsies contain high risk HPV genomes, this figure does not necessarily imply that all of these tumors are caused by these infections*“ (zur Hausen, 2009:261). Diese Einsicht kann als eine Relativierung der Aussage über den kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Viren und dem Zervixkarzinom gesehen werden. Dieser kausale Zusammenhang wird zwar nicht in Frage gestellt, dennoch scheinen Angaben über den Anteil der Zervixkarzinome, die auf die HPV-Infektionen zurückzuführen sind, bisher ungenau.

Nach vorliegenden Erkenntnissen gibt es zwei Verlaufsmöglichkeiten nach der Ansteckung mit HP-Viren. Dem Position Paper der WHO zufolge: „*most HPV infections are transient and benign, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of anogenital precancers and cancers*“ (WHO, 2009c: 119). Mit anderen Worten bedeutet dies für die Alltagspraxis, dass HPV-Infektionen überwiegend unauffällig oder beschwerdefrei verlaufen, wobei Rombaldi et al. (2008) der Ansicht sind, dass die unbemerkte Regression Monate bis Jahre dauern kann. Der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2008) zufolge sind HP-Viren nach einem Zeitraum von ca zwölf Monaten bei 60-80% der HPV-Infizierten molekularbiologisch nicht mehr nachweisbar. Die Ausscheidung der Viren aus dem Organismus nach den meisten HPV-Infektionen innerhalb von zwei Jahren wurde von Michels & zur Hausen (2009) mit dem maximalen Anteil (80%), der in den Schätzungen der DKG und der DGGG (2008) genannt wurde, bestätigt. In einigen (20-40%) Fällen persistieren die Infektionen mit einer weiteren möglichen Entwicklung zu Krebsvorläuferläsionen und zuletzt zum Zervixkarzinom. Eine persistente Infektion mit einem oder mehreren Hochrisikotypen stellt aber die notwendige Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms und teilweise für die Karzinomentstehung an anderen Lokalisationen (Vulva, Vagina, Anus) dar (DKG & DGGG, 2008). Zwei Umstände können das dauerhafte Bestehen der Infektionen begünstigen: Alter (ältere Menschen sind mehr gefährdet), Zustand des Immunsystems (Menschen mit beeinträchtigtem Immunsystem tragen die Infektion länger) (Michels & zur Hausen, 2009).

Mittlerweile dauert die Zeit zwischen der initialen Ansteckung und dem Erleben der Erkrankung am Gebärmutterhalskrebs Schätzungen zufolge etwa 20 Jahre (WHO, 2009c). Henge (2004) fasste die Physiopathologie der Entstehung der Krebsvorläuferläsionen und des Zervixkarzinoms folgendermaßen zusammen.

Nach der Infektion gelangen die HP-Viren zunächst über Mikroverletzungen in die unteren Schichten des Epithels und infizieren die undifferenzierten teilungsfähigen Zellen des Stratum basale. Dieser Phase folgt die Absorption, Aufnahme und Transport der Virionen zum Zellkern. Dort finden die Enthüllung der viralen DNA sowie die virale Genexpression statt. Die Genexpression führt zu einer verstärkten Proliferation und lateralen Ausbreitung der HPV-infizierten Basalzellen. Im darauf folgenden Schritt erfolgen die Replikation der viralen DNA, die Transkription und der Transport der Virusproteine. Reife Virionen werden mit den abschilfernden Zellen freigesetzt. Die HP-Viren bleiben außerhalb der Wirtszellen lange stabil und infektiös. Ein weiterer physiopathologischer Aspekt der HPV-Infektionen, besteht in dem strikt epithelialen Lebenszyklus der HP-Viren, welcher diesen Viren einen minimalen Kontakt zum Immunsystem ermöglicht (Henge, 2004). Die infolge einer Infektion mit HP-Viren entstehenden Läsionen lassen sich ihrer Lokalisation entsprechend in Läsionen der Plattenepithelien der Haut und Läsionen der Schleimhäute (genital und extragenital) unterteilen. Die HPV- Infektionen im Extragenitalbereich betreffen die Mundschleimhaut, die laryngeale Schleimhaut, die Schleimhaut der Nasennebenhöhlen, des Übergangsepithels der harnableitenden Organe, des respiratorischen Epithels der Lunge, der oropharyngealen und ösophagalen Schleimhaut (Höpfl et al., 2001). Zu den anogenitalen HPV-Infektionen zählen die vulväre, penile, perianale und anale, vaginale sowie zervikale Ansteckung. Die infolge einer persistierenden Infektion mit HP-Viren entwickelten Krebsvorläsionen lassen sich ihrer Lokalisation entsprechend folgendermaßen einteilen (Höpfl et al., 2001):

- vulvare intraepithelial neoplasia (VIN) = Vulväre intraepitheliale Neoplasien,
- penile intraepithelial neoplasia (PIN) = Penile intraepitheliale Neoplasien (PIN)
- perianale/anale intraepithelial neoplasia (PAIN/AIN) = Perianale/anale intraepitheliale Neoplasien
- vaginale intraepithelial neoplasia (VAIN) = Vaginale intraepitheliale Neoplasien
- cervical intraepithelial neoplasia (CIN) = Zervikale intraepitheliale Neoplasien

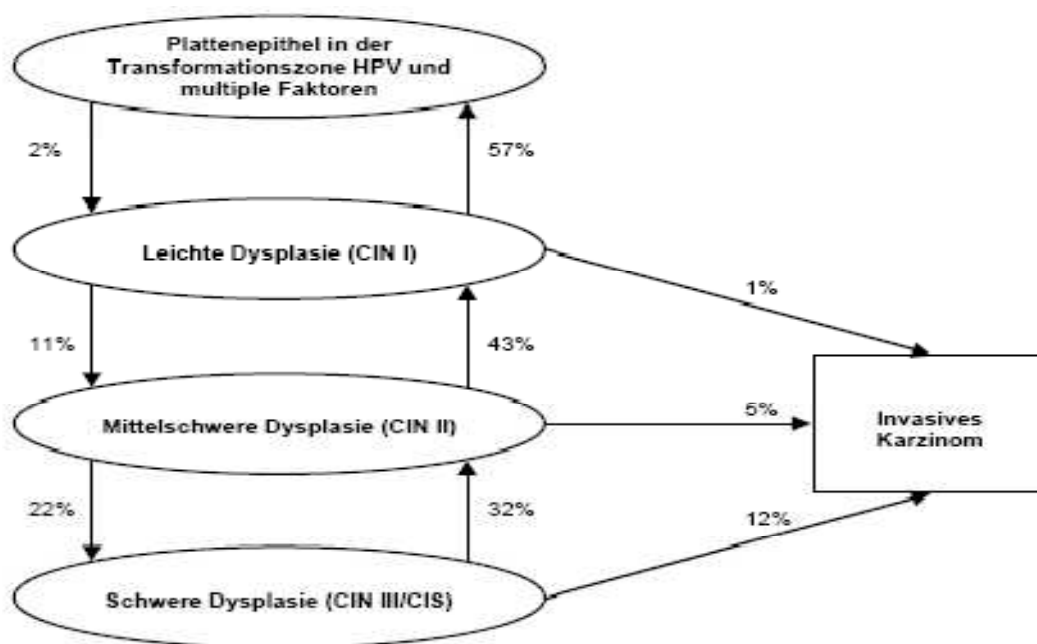
Der WHO zufolge sind vulväre, vaginale, penile, perianale und anale Krebsvorläuferläsionen sowie die daraus folgenden Krebsarten selten und werden bei über 50-jährigen Erwachsenen diagnostiziert (WHO, 2009c). Krebsvorläuferläsionen im zervikalen Bereich werden dagegen viel häufiger diagnostiziert und können sich zum Zervixkarzinom entwickeln. Die Stadieneinteilung der Krebsvorläsionen und des Zervixkarzinoms kann ihrem Schweregrad gemäß nach unterschiedlichen Klassifikationsmodellen erfolgen: Cervical Intraepithelial Neoplasia Classification System (WHO), Bethesda Klassifikation, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) und Münchner Nomenklatur II.

In dieser Arbeit wird im Wesentlichen die WHO-Klassifikation verwendet. Dabei können die unterschiedlichen Stadien nach Angaben der DKG und der DGGG (2008) folgendermaßen interpretiert werden:

- CIN-1 = geringgradige Dysplasie
- CIN-2 = mäßiggradige Dysplasie
- CIN-3 = hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS)

Die Übergangswahrscheinlichkeit zwischen den Stadien in Abwesenheit von Behandlung ist unterschiedlich. Dabei ist zu unterscheiden zwischen einerseits einem direkten Übergang von den jeweiligen Stadien zum Zervixkarzinom und einem allmählichen Übergang vom niedrigen zum hohen Stadium bis zum Zervixkarzinom andererseits. Beim direkten Übergang entwickeln sich geringgradige Dysplasien nach Angaben von Siebert et al. (2003) selten (1%) direkt zum Zervixkarzinom. Im Vergleich zu den geringgradigen Dysplasien ist der - direkte Übergang von Mäßiggradigen Dysplasien zum Zervixkarzinom sowie von hochgradigen Dysplasien zum Zervixkarzinom höher. Der proportionale Anteil der Läsionen, die sich direkt zum Zervixkarzinom entwickeln können, liegt jeweils bei 5% und 12%. Beim allmählichen Übergang nimmt der proportionale Anteil der Läsionen, die von einem Stadium zu dem nächsten übergehen, beim steigenden Grad zu (Abbildung 1).

Abbildung 1: Karzinogene des Zervixkarzinoms



Quelle: Siebert et al., 2003:49

Dieser proportionale Anteil wird beim Übergang zwischen niedrigem und mittlerem Stadium sowie zwischen mittlerem und hohem Stadium jeweils auf 11% und 22% geschätzt. Auch Läsionen in all diesen Stadien sind Siebert et al. (2003) zufolge rückbildungsfähig. So können 32% aller Läsionen im hohen Stadium sowie 43% aller Läsionen im mittleren Stadium in das jeweilige untere Stadium zurückgehen.

In zeitlicher Perspektive entwickeln sich Krebsvorläsionen des Zervixkarzinoms nach Angaben von Höpfl et al. (2001) in hohen Stadien langsamer als im niedrigen Stadium. Folglich heißt es, dass die Dauer des Übergangs zwischen dem ersten und zweiten Stadium kürzer als die Dauer zwischen dem dritten Stadium und dem Zervixkarzinom ist. Genaue Angaben zur Dauer der Übergänge zwischen den unterschiedlichen Stadien liegen offenbar nicht vor. Die Bedeutung der längeren Übergangsdauer zwischen dem dritten Stadium und dem Zervixkarzinom für die sekundäre Prävention ist von großer Relevanz, da die Wahrscheinlichkeit Läsionen selbst im hohen Stadium an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmenden Frauen zu entdecken als hoch eingeschätzt werden kann.

- Einflussfaktoren

Infektionen mit HP-Viren stellen die Hauptursache für die Entstehung HPV-assoziiertes - Erkrankungen (insbesondere des Zervixkarzinoms) dar. Der Krankheitsverlauf nach der Infektion kann zusätzlich aber von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden wie weitere Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten (Chlamydien oder Herpes Simplex Viren), ein frühes Erleben der Sexualität, vielfältige sexuelle Partner, das sexuelle Verhalten des Partners, eine Langzeiteinnahme von oralen Antikonzeptiva, Tabakkonsum, Immunsuppression, erhöhte Geburtenanzahl sowie Ernährungsmangel (Vitamine C, β -Karatene) (Jastreboff & Cymet, 2002; Trottier & Franco, 2006).

Die Hypothese, dass das Rauchen einen Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms darstellt wurde in den achtziger Jahren postuliert (Kapeu et al., 2008). Untersuchungen belegen, dass Raucherinnen, die mit Hochrisiko HP-Virentypen infiziert sind, ein höheres Erkrankungsrisiko gegenüber Frauen besitzen, die ebenfalls mit Hochrisiko HP-Virentypen infiziert sind, aber nie geraucht haben. Das Risiko ist offenbar abhängig von der Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten und dem Alter, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde. Dieses Risiko besteht auch bei ehemaligen Raucherinnen weiter. Zusätzlich bleiben HPV-Infektionen bei Raucherinnen länger bestehen, so dass es hier öfter zu persistierenden Infektionen kommt (ICESCC, 2006; Berrington de Gonzalez et al., 2007).

2.3 Diagnoseverfahren

Symptomatische sowie asymptomatische HPV-Infektionen können durch verschiedene Diagnoseverfahren nachgewiesen werden. Als klinische Untersuchungen, die beispielsweise bei symptomatischen Patienten notwendig sind, gelten die Inspektion der Vagina und Portio uteri durch Spiegeleinstellung bei der gynäkologischen Untersuchung, die bimanuellen vaginalen und die rektovaginalen Untersuchungen (Beckmann et al., 2005). Zu den Laboruntersuchungen zählen beispielsweise der Nachweis oder Typisierung der HPV-DNA. Viele von diesen Diagnoseverfahren sind entweder aufgrund ihrer Kosten oder struktureller Anforderungen bisher in ressourcenarmen Ländern schwer einsetzbar.

2.4 Behandlung

Die Behandlung des Zervixkarzinoms sowie der Vorstufen richtet sich nach den Stadien der Erkrankung. Siebert et al. (2003) zufolge gibt es für die Therapie der Vorläsionen des Zervixkarzinoms keine international übereinstimmenden Leitlinien. Neben dem histologischen Schweregrad spielt bei der Therapieentscheidung z. B. die klinische Ausdehnung und Lage eine Rolle. Die stadienabhängige Therapie und Management (Tabelle 2) der Vorstufen des Zervixkarzinoms den überarbeiteten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008) zufolge können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Niedriges Stadium (CIN-1): Wenn Befund auf die Ektozervix (gesichert durch Kolposkopie) beschränkt ist, Kontrolle im Abstand von 6 Monaten. Bei Persistenz und ektozervikalem Sitz Biopsie, CO₂-Laservaporisation möglich. Bei endozervikalem Sitz großzügige Indikation zur Konisation
- Mittleres Stadium (CIN-2): Im Abstand von 6 Monaten kolposkopische und zytologische Kontrolle, bei Persistenz über ein Jahr Therapie wie CIN-3
- Hohes Stadium (CIN-3): Operative Entfernung mittels Loop-Exzision oder Konisation, bei ektozervikaler Läsion gegebenenfalls Laservaporisation, endozervikale Kürettage (ECC). Bei R1-Resektion eines CIN 3 in Abhängigkeit von der individuellen Situation (z.B. Kinderwunsch) Nachresektion diskutieren.

Die Behandlung des Zervixkarzinoms kann durch operative Maßnahmen, Chemo- oder mit Radiotherapie erfolgen. Diese operativen Therapien des Gebärmutterhalskrebses sind zwar erprobte Behandlungsstrategien, sind aber nicht ohne Risiko zu sehen.

Laut Hillemanns (2009) geht jeder operative Eingriff am Muttermund (z.B. Konisation) mit einem erhöhten Risiko für Zervixinsuffizienz und Frühgeburt einher (Hillemanns, 2009). Die Chemotherapie erweist sich als effektiv mit Cisplatin, Carboplastin und Ifosfamid in Kombination mit Anthracyclinen, Mitomycin, Bleomycin oder Taxanen.

Tabelle 2: Management der präinvasiven Läsionen

Läsion	Management	OP-Verfahren	Konservatives Management
CIN-1	kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate	Schlingenkonisation, Laser (bei Befundpersistenz)	bis zu 24 Monaten
CIN-2	kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate	Schlingenkonisation, Laser	bis zu 12 Monaten
CIN-3	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	in graviditate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	bei CIN 1 möglich

Quelle: DKG & DGGG, 2008

Eine kurative Wirkung der Chemotherapie ist bisher nur in der Kombination mit einer gleichzeitigen Radiotherapie nachgewiesen. Die primäre Radiotherapie oder Radiochemotherapie besteht in der Regel aus der Kombination einer intrakavitären Kontaktbestrahlung mit einer perkutanen Hochvoltbestrahlung (Beckmann et al., 2005). Die Heilungsaussichten sind ebenfalls abhängig von den Stadien der Erkrankung sowie der Art und Qualität der Behandlung. Es lässt sich vermuten, dass die mit den Therapien verbundenen möglichen Komplikationen in den ressourcenarmen Ländern als in den reichen Ländern wahrscheinlich höher und die Heilungschancen geringer einzuschätzen sind, da die Feststellungen der Diagnose dort oft später erfolgen und die Therapiemöglichkeiten eingeschränkt sind.

2.5 Primäre und sekundäre Prävention

Gegenwärtig stehen unterschiedliche Strategien für die primäre sowie sekundäre Prävention des Gebärmutterhalskrebses zur Verfügung. Außer Impfungen kann eine primäre Prävention des Zervixkarzinoms durch eine Vermeidung der Risikofaktoren (Rauchen, häufiger Partner-

wechsel etc.) sowie durch Vermeidung bzw. Verringerung der Anzahl von genitalen Kontakten geschehen (DKG & DGGG, 2008). In diesem Zusammenhang erwähnten Rutgers & Verkuyl (2000) die Möglichkeit des Ansatzes folgender Strategien in ressourcenarmen Ländern wie Zimbabwe: sexuelle Abstinenz, Verzögern des Beginns sexueller Beziehungen, durchgängige und gegenseitige Monogamie, die konsequente Verwendung von Kondomen sowie die qualitative und quantitative Verbesserung der Familienplanungsdienste (Rutgers & Verkuyl, 2000). Die Ansicht, dass die konsequente Nutzung von Kondomen das Übertragungsrisiko einer zervikalen und vulvovaginalen HPV-Infektion zwischen Mann und Frau vermindert, wird ebenfalls von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vertreten. Sie stellt aber weiter fest, dass Kondome keinen absoluten Schutz vor Infektionen mit HP-Viren gewährleisten (DKG & DGGG, 2008). Auch die Frage, ob Beschneidung bei Männern die Übertragung von HPV-Viren von Männern zu den Frauen vermindern kann, wird diskutiert (Van Howe & Storms, 2009; Gray, 2009)

Zu den Strategien der sekundären Prävention des Zervixkarzinoms gehören Früherkennungsuntersuchungen wie der Pap-Abstrich, der HPV DNA Test, die Kolposkopie sowie visuelle Kontrolle mit Hilfe von Ethansäuren (Naked eye visual inspection with 3-5% acetic acid) (VIA) oder Jodpräparaten (Visual inspection with lugol's iodine) (VILI) etc. Sie ermöglichen die Entdeckung von Krebsvorstufen, die bei einer entsprechenden Behandlung nicht den Grad des tödlichen Malignoms erreichen. Diese Früherkennungsuntersuchungen zeichnen sich durch unterschiedliche Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass der Test gesunde richtig als gesund identifiziert) und Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, dass der Test, tatsächlich HPV-Erkrankte als krank erkennt) (Tabelle 3) aus.

Tabelle 3: Früherkennungsuntersuchungen: Spezifität und Sensitivität

Test	Sensitivität	Spezifität
Zytologischer Abstrich (Pap Test)	31-78%	91-99%
HPV-DNA Test (HPV testing)	61-90%	62-94%
Visual inspection with acetic acid (VIA)	50-96%	44-97%
Visual inspection with lugol's iodine (VILI)	44-93%	75-85%

Quelle: Sankaranarayanan, 2009b

Eine seit vielen Jahren häufig verwendete Methode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms ist der Pap-Test. Diese Methode wurde von dem Anatomen George Papanicolaou entwickelt und wird deswegen auch Papanicolaou-Abstrich-Test genannt.

Die Sinnhaftigkeit seiner Verwendung gilt als unbestritten (Frank et al., 2005). Den oben genannten Angaben zur Spezifität und Sensitivität zufolge zeichnet sich dieser Test durch eine niedrige Sensitivität und eine hohe Spezifität aus, wobei Sankaranarayanan (2009) bezüglich des Ansatzes von Früherkennungsuntersuchungen in ressourcenarmen Ländern hinweist, dass *„high sensitivity is an important requirement for early detection in low resource settings“* (Sankaranarayanan, 2009a). Dies bedeutet, dass der Pap-Test zur Früherkennung von Vorstufen des Zervixkarzinoms in ressourcenarmen Ländern wenig geeignet ist. Die WHO empfiehlt die Teilnahme von Frauen beim Vorhandensein guter organisierter Früherkennungsprogramme ab dem Alter von 25 Jahren. Bei neu eingeführten Programmen sollten in erster Linie Frauen über 30 Jahren berücksichtigt werden. In der Altersgruppe von 25-49 sollten soweit möglich die Untersuchungen im Abstand von 3 Jahren erfolgen. Bei Frauen über 50 Jahren reichen Untersuchungen in Abstand von 5 Jahren aus. Sollte eine Frau in der Lage sein nur einmal in ihren Leben an einer Früherkennungsuntersuchung teilzunehmen, empfiehlt sich diese zwischen dem 35 und 45. Lebensjahr zu tun. Nach dem 65. Lebensjahr ist die Teilnahme an Früherkennungsprogrammen nicht erforderlich, wenn die zwei letzten Früherkennungsuntersuchungen negativ waren (WHO, 2006). Mit diesen Strategien wäre es in den Ländern, die über effektiv organisierte Früherkennungsprogramme verfügen möglich Krebsvorstufen und Krebs im früheren Stadium festzustellen und konsequent zu therapieren. Dadurch konnten mehr als 80% der Gebärmutterhalskrebsfälle vermieden werden, so der WHO zufolge (WHO, 2009c). In Bezug auf die lange Dauer zwischen der initialen HPV-Infektion und dem Erreichen des Zervixkarzinomstadiums (etwa 20 Jahre) (WHO, 2009c) kann vermutet werden, dass die Vorstadien des invasiven Zervixkarzinoms rechtzeitig bei einer planmäßigen Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen erkannt und behandelt werden können.

In den meisten ressourcenarmen Ländern beispielsweise auf dem afrikanischen Kontinent könnten die Voraussetzungen effektiver Früherkennungsprogramme bisher nicht geschaffen werden. *„Given the complex organisation of screening programmes, no organised national cervical cancer screening programme exists in Afrika. Reasons for this include lack of good quality cytology services, difficulty of long term follow up in many communities, lack of education and lack of postal facilities and infrastructure“* (Sitas et al., 2006: 293). So stellt man immer wieder fest, dass ein überwiegender Anteil der Gebärmutterhalskrebsfälle bei Frauen auftritt, die sich keiner Früherkennungsuntersuchung entsprechend der WHO Empfehlung unterzogen haben (Trottier et Franco, 2006). Eine zusätzliche sekundäre Präventionsmöglichkeit besteht in der Anwendung von Kondomen selbst bei vorliegenden Vorläsionen des Zervixkarzinoms. So vertreten Wissenschaftler die Ansicht,

dass spontane Regressionen bestehender CIN I/II und HPV-Infektionen bei Kondomnutzern häufiger als bei Nichtnutzern stattfindet (Hogewoning et al., 2003). Insofern erweisen sich Kondomsanwendungen bei bestehenden HPV-Infektionen ebenfalls als Hilfsmittel für die sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms. Ferner erwähnten Jastreboff & Cymet (2002) sowie GAVI (2008), dass gute Ernährung mit beispielsweise Obst und Gemüse das Risiko persistierender HPV-Infektionen verringern kann.

2.6 Impfungen

2.6.1 Daten zur klinischen Entwicklung, Zulassung und Impfschemata

Zu den Methoden der primären Prävention gehören ebenfalls die zwei neu zugelassenen Impfstoffe Gardasil® und Cervarix®. Die Entwicklung dieser prophylaktischen Impfstoffe zum Schutz vor Infektionen mit HP-Viren begann bevor sich die Erkenntnis für eine Kausalität zwischen diesen Viren und Zervixkarzinomen allgemein durchgesetzt hatte (Löning et al., 2007). Bördlein (2005) zufolge lieferten australische Wissenschaftler im Jahr 1991 einen Grundstock für die Vakzineentwicklung, als sie zwei der acht HPV-Gene exprimieren konnten und damit die Erbinformationen für die Strukturproteine L1 und L2 entschlüsselten. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cervarix® und Gardasil® wurden jeweils in der PATRICIA-Studie (PAPilloma TRial to prevent Cervical Cancer In young Adults) und in den Future (Females United to Unilaterally Endo/Ectocervical Disease) II und III-Studien untersucht. Die Teilnehmerinnen dieser Studien kamen aus verschiedenen Kontinenten: Lateinamerika, Europa und Nordamerika sowie Asien (WHO, 2008). Bezüglich der biologischen Struktur bestehen sowohl der Impfstoff Gardasil® als auch Cervarix® aus Virus-ähnlichen Partikeln (virus like particles = VLPs) von HPV 16 und HPV 18“ (Löning et al., 2007). D.h., dass diese Impfstoffe aus HP-Virenteilen bestehen, die aber kein genetisches oder lebendes biologisches Material enthalten und deshalb in den Zellen sich weder vermehren noch eine Infektion verursachen können (WHO, 2008). Aufgrund dieser Eigenschaften zählen die HPV-Impfungen zu den sogenannten Totimpfstoffen.

Der vom Pharmahersteller Merck entwickelte Impfstoff Gardasil® enthält Viruspartikel der HP-Virentypen 6, 11, 16 und 18 (WHO, 2008) und richtet sich deshalb spezifisch gegen Infektionen, die von diesen Virentypen hervorgerufen werden. Dieser Impfstoff erhielt 2006 eine initiale Zulassung durch die amerikanische Zulassungsbehörde „*Food and Drug Administration*“ (FDA) (Casper & Carpenter, 2008). Der Impfstoff Cervarix® dagegen enthält Viruspartikel der HP-Virentypen 16 und 18 und bietet ebenfalls den Schutz gegen Infektion mit diesen beiden Virentypen.

Dieser Impfstoff wurde vom Hersteller GlaxoSmithKline entwickelt und erhielt die Zulassung 2007. Paavonen et al. (2007) Angaben zufolge ergaben Untersuchungen weiterhin, dass eine Kreuz-protektion gegen nahverwandte HPV-Typen der HPV 16/18 wie die HPV 45, 31 und 33 besteht, die im Impfstoff nicht enthalten sind, allerdings mit etwas geringerer Wirksamkeit als gegenüber HPV 16/18. Die beiden Impfungen werden für den prophylaktischen Schutz vor HP-Viren-Infektionen empfohlen und können deshalb bei vorliegenden Kontakten mit HP-Viren keinen Schutz gewährleisten. Die Grundimmunisierung soll deshalb bereits vor den ersten Kontakten mit den HP-Viren erfolgen. ferner setzt die Immunisierung den Erhalt von drei Dosen des jeweiligen Impfstoffs voraus. Ausgehend von der Annahme, dass die HPV-Viren vorwiegend über sexuelle Kontakte erworben werden, empfiehlt die WHO die Impfung für Mädchen in der Altersgruppe 9 bzw. 10 bis 15 Jahren. Bezugnehmend auf Studienergebnisse des Impfstoffs Gardasil® schloss die WHO die Notwendigkeit eines Tests zur Feststellung des Infektionsstatus der Impffempfänger vor der Impfung aus. Dabei argumentiert die WHO, dass die potenziellen Impffempfängerinnen bei der Impfung selten bereits mit allen Impfungsrelevanten HP-Virentypen in Kontakt gewesen sind. Der Erhalt der Impfung würde insofern vor Infektionen mit den anderen HP-Virentypen schützen, zu der die Impffempfängerinnen keinen Kontakt bis zu der Impfung gehabt haben (WHO/IVB, 2007).

Zu der Schutzdauer der HPV-Impfungen weichen bisher die Angaben voneinander ab. Michels & zur Hausen (2009) zufolge ist ein lebenslanger Schutz nach einer effektiven Grundimmunisierung unwahrscheinlich. Hillemanns geht davon aus, dass Die Wirksamkeit der HPV-Impfungen bisher für über sieben Jahren belegt wurde (Hillemanns, 2009). Den WHO-Angaben entsprechend liegt die Schutzdauer gegen Infektionen mit den betreffenden HP-Virentypen bei sechseinhalb Jahren für Cervarix® und fünf Jahren für Gardasil® (WHO, 2009c). Verknüpft mit dem Fehlen einer lebenslangen Schutzdauer sehen Michels & zur Hausen die eventuelle Notwendigkeit von Auffrisch-Impfungen (Michels & zur Hausen, 2009). Obwohl der WHO bekannt ist, dass den HPV-Impfungen keine lebenslange Schutzdauer zugeordnet werden kann, und dass eine Schutzdauer, die über zehn Jahre hinaus geht erforderlich ist, um eine substantielle Ergebnis zu erreichen, sah sie in ihrer Empfehlung nicht die Notwendigkeit einer Auffrisch-Impfung: *„Models predict that vaccination programmes for young adolescent females [...] will substantially reduce the incidence of cervical cancers associated with vaccine-related HPV types if [...] and vaccine induced protection lasts for ≥ 10 years”* (WHO, 2009c:127).

Die empfohlenen Impfschemata sind sehr ähnlich. Die dreimalige intramuskuläre Gabe der Impfdosen soll innerhalb von sechs Monaten erfolgen,

wobei das zeitliche Intervall zwischen den drei Dosen von einem Impfstoff zu dem anderen sich unterscheidet. Das zeitliche Intervall zwischen der ersten und zweiten Dosis soll bei ein (Cervarix®) und zwei (Gardasil®) Monaten liegen. Dementsprechend soll die dritte Dosis nach vier (Gardasil®) und fünf Monaten (Cervarix®) erhalten werden (WHO, 2008). Gardasil® war bis Mai 2008 in 98, Cervarix dagegen in 44® Ländern der Welt zugelassen (Koulova et al., 2008).

Tabelle 4: Impfschemata, Zulassungsstand weltweit, Vermarktung und WHO-Vorprüfung der HPV-Impfungen

	Gardasil®	Cervarix®
Hersteller	Merck	Glaxo Smith Kline
Impfschemata: drei Dose innerhalb sechst Monate jeweils im folgenden Zeitintervall	Zwei Monate zwischen erster und zweiter Dosis; 6 Monate zwischen erster und dritter Dosis.	Ein Monat zwischen erster und zweiter Dosis; sechst Monate zwischen erster und dritter Dosis
Zulassung weltweit (Stand Mai 2008)	98 Länder	44 Länder
Vorprüfung durch die WHO	Bestanden im Mai 2009	Bestanden im Juli 2009

Quelle: WHO, 2008; Koulova et al., 2008; Merck & Co, 2009; GSK, 2009 (eigene Darstellung)

Die oben genannten Strategien der primären Prävention (Impfungen und andere Methoden) richten sich zwar an die bisher als hauptsächliche Übertragungswege der HP-Viren in reichen Ländern mit besserer organisierter Gesundheitsversorgung (z.B. Schwangerschaftsvorsorge, hygienische Maßnahme bei der Geburt etc.). Mit Blick auf die allgemeinere schlechtere Gesundheitsversorgung in den ressourcenarmen Ländern kann die Frage nach dem Ausmaß der nichtsexuellen Übertragung von HP-Viren (z.B. Mutter-Kind) in diesen Ländern von großer Relevanz sein.

2.6.2 Daten zur Wirksamkeit

Einige der bisher sehr umstrittenen Aspekte der beiden Impfungen sind deren Wirksamkeit, Sicherheit sowie Wirtschaftlichkeit. Diese Aspekte der HPV-Impfung lassen sich jedoch nicht ausblenden, wenn man die Frage nach dem Stellenwert dieser Impfungen gerade in einem ressourcenarmen Kontext stellt.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs Gardasil® wurde in den Phase-3-Studien Future I und II untersucht (Garland et al., 2007; The FUTURE II Study Group, 2007).

In unterschiedlichen Populationen wurde eine Wirksamkeit zwischen 44% - 100% gegen Krebsvorstufen gefunden, die mit den beiden durch den Impfstoff erfassten Virentypen 16 und 18 assoziiert werden. Bis zu 100% war die Wirksamkeit in einer Gruppe von Mädchen und Frauen, die zu Beginn noch nicht mit den Typen 16 oder 18 infiziert waren, 44% betrug der Schutz gegen die Typen 16 und 18 in der unselektierten Studiengruppe von Mädchen und Frauen im Alter von 15-26 Jahren. Aus diesen Ergebnissen wurde von einigen Autoren geschlossen, dass die Wirksamkeit gegen Gebärmutterhalskrebs bei Mädchen und Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr bei etwa 70% liegen muss, da dieser Anteil mit den Virentypen 16 und 18 assoziiert wird.

Diese indirekte Schlussfolgerung wird von Wissenschaftlern – sowohl in Deutschland wie auch international in Frage gestellt (Sawaya MD, Smith-McCune K: HPV vaccination – more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1991–3; Haug CJ: Human papillomavirus vaccination – reasons for caution. *N Engl J Med* 2008; 359: 861-2; Gerhardus et al.: Wie wirksam ist die HPV-Impfung? *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(8): 330-4). Sie analysieren die Wirksamkeit der HPV-Impfungen auf Krebsvorstufen unabhängig von den HPV-Typen unter Betrachtung der Daten der FUTURE-Studien, der europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency/EMA*) und der FDA: In der unselektierten Studienpopulation lag die Wirksamkeit zwischen 7,8%-17%. Bei Mädchen und Frauen, die zu Beginn der Studie negativ für die Virentypen getestet wurden, lagen die Werte, je nach Zusammenstellung der Studien, zwischen 16,9% und 27% (Gerhardus et al. 2009).

Nachdem in der ursprünglichen Bewertung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut eine Reihe von Fehlern identifiziert wurden, gab sie im August 2009 ihre neue Bewertung der HPV-Impfungen heraus. Die STIKO wiederholte ihre ursprüngliche Empfehlung, Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren zu impfen, wies aber gleichzeitig auf den bestehenden Forschungsbedarf zu folgenden Fragen hin (STIKO, 2009):

- Dauer des Impfschutzes bzw. Notwendigkeit einer Auffrisch-Impfung
- Einfluss der Impfung auf die Reduktion der Krankheitslast an Gebärmutterhalskrebs
- Entstehen eines Replacement-Phänomens durch andere HPV-Typen
- Erreichen einer Herdenimmunität durch die Impfung junger Mädchen bzw. Klärung der Frage, unter welchen Voraussetzungen eine Impfung von Jungen sinnvoll sein könnte
- Wirksamkeit der zwei verschiedenen Impfstoffe hinsichtlich Verhinderung von CIN 2+, unabhängig vom HPV-Typ

- Sicherheit der Impfstoffe hinsichtlich seltener unerwünschter Wirkungen
- Einfluss der Impfung auf die Wahrnehmung und die Qualität von Früherkennungsuntersuchungen..

Zusammenfassend wird deutlich, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine endgültigen Ergebnisse bzgl. der Wirksamkeit und der Dauer des Impfschutzes vorliegen. Beide Parameter sind aber wichtig, um den Nutzen der Impfung beurteilen zu können.

2.6.3 Daten zur Nutzen und Kosteneffektivität

Siebert (2009) weiß darauf hin, dass die Kosteneffektivität einzelner Impfstoffe und -strategien sehr stark von der zu impfenden Population, den Impfstoffkosten, dem Impfschema, der Teilnahmerate und der Langzeitwirksamkeit abhängt. Die Kosteneffektivität einer Impfung kann insofern erst nach einer einzelnen kontextbezogenen Bewertung bestätigt werden. In diesem Zusammenhang lässt sich feststellen, dass die Wissenschaft zum Zweck der Bewertung der Kosteneffektivität von Interventionen im Gesundheitswesen in der letzten Zeit sich immer mehr der Kosteneffektivitäts-Studien bedient, wobei insgesamt eine zunehmende Verwendung von Konzepten wie dem „*Quality-Adjusted-Live-Years*“ (QALY) und „*Disability-Adjusted-Live-Years*“ (DALY)–Konzept zu beobachten ist. So nach Angaben von Siebert (2009) ist das QALY-Konzept ein übergreifendes Nutzenmaß, das beispielsweise bei Impfungen die positiven und negativen Impfeffekte auf Lebensdauer und Lebensqualität zusammenfassen kann. Das DALY-Konzept dagegen wird von Schöffski & Greiner, (2007) als ein Instrument bezeichnet, das im Umfeld der Weltbank und der WHO entwickelt wurde, um die Krankheitslasten zu ermitteln. So kombinieren die DALY die Zeit, die man mit einer Erkrankung lebt mit der verlorenen Zeit durch vorzeitigen Tod. Dieses Maß ermöglicht zum einen stark aggregierte Vergleiche zwischen den verschiedensten Ländern, wobei DALY als ein Maßstab für eine Art „*gross domestic product of health*“ verwendet wird. Zum anderen sollen DALY als ein Ergebnismaß in Kosteneffektivitäts-Analysen dienen, d.h. für die Prioritätensetzung genutzt werden. DALYs beziehen sich auf spezifische Erkrankungen und nicht wie QALY auf Gesundheits- und Lebensqualitätszustände (Schöffski & Greiner, 2007). Da die Fragestellung dieser Arbeit sich mit einer spezifischen Erkrankung (Zervixkarzinom) befasst, wäre das DALY-Konzept angebracht, um die Kosteneffektivität der HPV-Impfungen aus der Perspektive verschiedener Länder zu analysieren. In vielen Kosteneffektivitäts-Studien wurde aber das QALY verwendet, so dass hierbei dieses Konzept auch nicht ausgeschlossen werden kann.

Bezüglich der Kosteneffektivität der HPV-Impfungen bedeutet die oben genannte Aussage von Siebert (2009), dass diese unter anderem abhängig sein wird, wie die Zielpopulation der Impfungen, d.h. junge Mädchen erreicht werden. In Bezug auf diesen Faktor wies Löning et al. (2007) darauf hin, dass eine hohe Impfungsrate bei fehlenden Impfprogrammen im jugendlichen Alter sogar für Industrieländer wie Deutschland eine gesellschaftliche Herausforderung darstellt (Löning et al., 2007). An dieser Stelle stellt sich die Frage, inwiefern diese Impfdeckungsrate bezogen auf die oben genannte Zielgruppe in den ressourcenarmen Ländern erreicht werden kann.

Um die Komplexität der Frage bezüglich der Kosteneffektivität der HPV-Impfung kurz anzudeuten, kann man z.B. die vorhandenen Kosteneffektivitäts-Studien im Kontext der Industrienationen in Betracht ziehen. Bezugnehmend auf acht Studien zur Kosteneffektivität der HPV-Impfungen, die im Zeitraum 2001 bis 2006 durchgeführt wurden, kamen Techakehakij & Feldman (2008) zu dem Ergebnis, dass die Zunahme des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (*incremental cost-effectiveness ratios*)(*ICERs*) aus sechs ausgewerteten Studien zwischen 16.600 und 27.231 US-Dollar pro QALY liegt. Mit diesen Kosten-Nutzen-Verhältnissen und unter Berücksichtigung des Richtwerts der Kommission für Makroökonomie der WHO für Kosteneffektivität, waren die HPV-Impfungen weltweit nur in 46 Ländern (in denen das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf zwischen etwa 66.463 und 8.671 US-Dollar lag) kosteneffektiv. Diese Studien stützten sich auf eine Annahme über Kosten der HPV-Impfungen zwischen 15 und 377 US-Dollar sowie Annahme über eine Impfdeckung von 70-100% und eine Schutzdauer von mindestens zehn und länger. Zu der Frage der Kosteneffektivität der HPV-Impfungen in Entwicklungs- bzw. ressourcenarmen Ländern stellte der Autor fest, dass weitere Kosteneffektivitäts-Studien erforderlich sind. Bezugnehmend auf die Ergebnisse der Studie von Techakehakij & Feldman (2008) lassen sich die HPV-Impfungen beispielsweise in den Niederlanden mit einem Bruttoinlandsprodukt von etwa 35.184 US-Dollar als kosteneffektiv einstufen. Kok et al. (2009) kamen jedoch in einer landespezifischen Studie zu dem Ergebnis, dass „*in the Netherlands, HPV vaccination is not cost-effective even under favorable assumptions (example, that HPV vaccination provides lifelong protection against 70% of all cervical cancers). To become cost-effective, the vaccine price would have to be decreased considerably, depending on the effectiveness of the vaccine*“ (Kok et al., 2009: 1083).

Dieses Beispiel zeigt, wie unzuverlässig die Ergebnisse zu der Kosteneffektivität der HPV-Impfungen im Augenblick sein können. Obwohl die Frage nach Kosteneffektivität der HPV-Impfungen bezogen auf die ressourcenarmen Länder im zweiten Teil dieser Arbeit, aufgegriffen wird, scheint es hierbei notwendig festzuhalten, dass viele Kosten-Effektivitätsstudien in entscheidenden Punkten auf Annahmen basieren, die nicht zuverlässig geklärt sind.

Eine lebenslange Schutzwirkung, die oft unterstellt wird, wäre für einen Totimpfstoff eher ungewöhnlich. Bei den meisten derzeit verwandten Totimpfstoffen wird in Intervallen von 10 Jahren aufgefrischt. Dies würde bedeuten, dass die Aussagen über die Kosteneffektivität der HPV-Impfungen von Studien in ressourcenarmen Ländern, die eben von dieser Hypothese ausgehen, als fraglich angesehen werden können. Zum ähnlichen Fazit kamen die Autoren des deutschen HTA-Berichts: *„Da die Kosten-Nutzen-Relation der HPV-Impfungen maßgeblich von der Schutzdauer der Vakzine und damit von einer der unsichersten Variablen abhängig ist, kann auf Grundlage der derzeitigen ökonomischen Evidenz keine abschließende Beurteilung der Kosteneffektivität erfolgen (Damm et al., 2009: 7).*

Weiter oben wurde bereits die Frage der Wirksamkeit behandelt. Nach einer Recherche zu internationalen Kosteneffektivitäts-Studien fasst die schwedische HTA-Agentur die Problematik so zusammen: *„The relationship between cost and effect is influenced by several factors, among others, the price of the vaccine and the percentage of cancer cases that could be prevented by vaccination. All studies assumed the latter to be 70%. This assumption did not vary in any of these studies. The percentage of cancer cases that could be prevented by vaccination against HPV 16 and 18 might be lower. Hence, all of the model studies might have overestimated the effects of a general childhood vaccination.” (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care -SBU, 2008: 2)*

Sowohl die Aussage der oben erwähnten niederländischen Studie als die Schlussfolgerung des deutschen und des schwedischen HTA-Berichts verdeutlichen wie Frage nach der Kosteneffektivität der HPV-Impfungen im ressourcenarmen Kontext auch komplex sein kann. Weitere Einflussfaktoren der Kosteneffektivität einer Impfung, die von den oben genannten Autoren nicht berücksichtigt wurden, sind die Inzidenzrate sowie die Größe der unter Risiko stehenden die Bevölkerung. Ein Hinweis auf den Einfluss dieser Faktoren lässt sich in der Beobachtung von Goldie et al. (2008) nachlesen: *„Countries with moderate cervical cancer incidence rates and a large at risk populations had a greater number of DALYs averted than those with high cervical cancer incidence rates but fewer at risk women” (Goldie et al., 2008:4084).*

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Kosteneffektivität der HPV-Impfung in ressourcenarmen Ländern mit Blick auf folgende Faktoren analysiert werden soll: (1) Kosten der Impfung, (2) Erreichbarkeit einer hohen Impfungsrate, (3) Schutzdauer, (4) Bruttoinlandsprodukt pro Kopf der Länder, (5) Impfstrategien, (6) Inzidenz der Erkrankung, (7) Risikobevölkerung, Auswirkung auf das Teilnehmerverhalten an bestehenden Früherkennungsuntersuchungsprogramme etc.

3. Methodik und Datenquellen

Die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung basiert auf einer Literatur- sowie einer Datenanalyse. Die methodische Vorgehensweise zielt darauf ab, eine Antwort auf die einzelnen formulierten Unterfragen zu geben. Zunächst wurde in im ersten Schritt gezielt nach begrifflichen Erläuterungen in erster Linie aus Sicht der WHO von folgenden Begriffen gesucht: „*public health priority*“, „*sustainable financing of vaccine*“, „*cost effectiveness*“ and „*feasibility of vaccination programmatically*“.

Um die Frage bezüglich der Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms in ressourcenarmen Ländern aus Public Health Perspektive beurteilen zu können, wurde eine Literaturrecherche insbesondere in Datenbanken der WHO sowie spezifisch in Datenbanken ressourcenarmer Länder durchgeführt. Das Themengebiet dabei war vor allem „Burden of Disease“ (Krankheitslast). In die Auswertung des Datenmaterials wurden drei aktuell verfügbare Datensätze aus der WHO-Datenbank „Global Burden of Disease“ einbezogen. Alle drei Datensätze standen als Excel-Dateien frei zu Verfügung und können unter den angegebenen Internetadressen gelesen werden (Anhang 4). Die Analyse dieser Datensätze hat zum Ziel:

Erstens die Darstellung der aktuellen allgemeinen Krankheitslast sowie der spezifischen Krankheitslast bezüglich des Zervixkarzinoms: Dabei wurde der Datensatz zur Mortalität 2004 einbezogen. Der Datensatz zur Mortalität 2004 wurde zuletzt 2008 aktualisiert (WHO, 2009d) und ist nach Ebenen strukturiert: Globale Ebene, Ebene der WHO-Regionen, Ebene der Länder entsprechend der Einteilung der Weltbank in Anlehnung auf das pro Kopf Einkommen. Dieser Datensatz beinhaltet die Zahl der Bevölkerung ausgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht sowie die Todesfälle. Die Todesfälle sind ebenfalls ausgeschlüsselt nach Ursachen, Alter und Geschlecht für das Jahr 2004.

Zweitens: Ausgehend davon, dass die Einschätzung der zukünftigen Entwicklung des Ausmaßes des Zervixkarzinoms bei der Frage nach der Prioritätsebene der Prävention des Zervixkarzinoms in den ressourcenarmen Ländern Orientierungshilfe leisten kann, wird die Analyse des Datensatzes zur Mortalität im Jahr 2030-WHO-Grundszenario (*WHO-Projection of mortality and burden of disease 2002-2030–baseline scenario*) mit diesem Ziel verbunden. Die Prognosen im Grundszenario entsprechen der Entwicklung der Krankheitslast in einer hypothetischen Situation, in der die gesundheitlichen Rahmenbedingungen sich weder verbessern noch verschlimmern (Mathers & Loncar, 2005). Auch ist der Datensatz zur Mortalität 2030 ähnlich wie der Datensatz zur Mortalität 2004 aufgebaut.

Drittens soll die Analyse des Datensatzes zu DALY einen Überblick über die Bedeutung HPV-assoziiertes Erkrankungen, insbesondere das Zervixkarzinom in und zwischen Ländern, vermitteln.

Dieses methodische Vorgehen basiert auf der Aussage von Schöffski & Greiner (2007), der zufolge das DALY-Konzept als ein Instrument zu sehen ist, das entwickelt wurde, um einerseits die Krankheitslasten zu ermitteln und andererseits einen stark aggregierten Vergleich zwischen den verschiedensten Ländern zu ermöglichen, wobei DALY als ein Maßstab für eine Art „gross domestic product of health“ verwendet wird. Der Datensatz zu den DALY 2004 umfasst Zahlenangaben zur Bevölkerung nach Alter und Geschlecht sowie zu den DALY nach Todesursachen, Alter und Geschlecht für das Jahr 2004. Diese Zahlenangaben sind ebenfalls nach unterschiedlichen Ebenen kategorisiert: Welt, Länder mit hohem Einkommen pro Kopf, obere Kategorie-Länder mit mittlerem und untere Kategorie-Länder mit mittlerem Einkommen pro Kopf sowie Länder mit niedrigem Einkommen pro Kopf.

Anhand dieser Datensätze wurden eigene Berechnungen mit dem Computerprogramm Excel durchgeführt. Dabei wurde der Fokus insbesondere auf die Ebene der unteren Kategorie-Länder mit mittlerem Einkommen sowie auf Länder mit niedrigem Einkommen gelegt. Sowohl bei der Mortalität als auch bei den DALY wurden zunächst gesamte Summen sowie Teilsummen nach Erkrankungsgruppen sowie nach spezifischen Erkrankungen gebildet. Ausgehend davon, dass die Häufigkeit der Sterbefälle, die auf eine bestimmte Erkrankung zurückgeführt werden können, mit Raten oder Anteilen gemessen werden kann (Gordis, 2001), wurden prozentuale Anteile berechnet.

Der zweite Schritt des methodischen Vorgehens der Arbeit bestand darin den folgenden Fragen nachzugehen: Ist eine nachhaltige Finanzierung für die HPV-Impfungen in armen Ländern vorhanden? Ist die Prävention des Zervixkarzinoms mit den HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern kosteneffektiv? Können die HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern umgesetzt werden?

Zur Untersuchung der ersten Frage wurden die Finanzierungsstruktur und Finanzquellen von Impfungen in diesen Ländern analysiert. Die Frage nach der Kosteneffektivität der Impfungen in ressourcenarmen wurde anhand von gesundheitsökonomischen Studien mit Fokus auf diese Länder beantwortet. Berücksichtigt dabei wurden Veröffentlichungen, die in dem Zeitraum 2000 bis zur Gegenwart publiziert wurden. Zum Zweck der Untersuchung der Umsetzbarkeit der Impfungen wurden vorhandene Impfprogramme sowie die Strategien der Bereitstellung der HPV-Impfungen analysiert.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden mehrere Datenbanken hinzugezogen, beginnend mit Medline, Embase, Pubmed. Auch in speziellen deutschen Datenbanken, wie der Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), wurde recherchiert.

Ergänzend dazu wurde neben den Daten aus qualitativ hochwertigen Zeitschriften weiterhin auf graue Literatur (Bericht, Vorträge bzw. Konferenzbeiträge etc.) zugegriffen, die sich mit der Thematik befasst. In diesem Sinne wurde über persönlichen Kontakt und Anschreiben nach weiteren verfügbaren Daten gesucht (wie z.B. Berichte, Konferenzbeiträge etc.) Im folgenden Kapitel wird das Ergebnis dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Das Impfversorgungssystem der ressourcenarmen Länder

4.1.1 Impfprogramme in den ressourcenarmen Ländern

Die Fragen, ob die aktuellen verfügbaren HPV-Impfungen als denkbare und umsetzbare primäre präventive Strategie des Zervixkarzinoms in Betracht gezogen werden können, lassen sich erst besser behandeln, wenn ein ausreichendes Verständnis des Impfversorgungssystems ressourcenarmer Länder vorhanden ist. Von daher zielt dieses Kapitel darauf ab, die grundlegenden Fakten darüber zu vermitteln. Gegenwärtig gibt es praktisch in jedem Entwicklungsland ein Impfprogramm, meist als Expanded Programme on Immunization (EPI) (französisch: Programme élargi de vaccination) (PEV) bezeichnet. Dieses Programm wurde als ein Teil des damaligen von mehreren internationalen Organisationen getragenen *Global Programme for Vaccines and Immunization (GPV)* beschrieben (Razum & Falkenhorst, 2001), das nun als GAVI bekannt ist. Das EPI wurde 1974 auf Initiative der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Reaktion auf die global niedrige Impfbedeckung (<5%) bei Kindern ins Leben gerufen (Aubry, 2008). Das EPI richtet sich prinzipiell an drei Zielgruppen:

- Neugeborene und Säuglinge
- Kinder im Alter von drei bis vier Jahren: Bei denen wird der Impfstatus bei Bedarf mit Nachholimpfkampagnen vervollständigt
- Ältere Kinder und Frauen im reproduktiven Alter bzw. schwangere Frauen

Das Expanded Program of Immunization umfasst seit Beginn Impfungen gegen die folgenden sechs Erkrankungen: Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten (Pertussis), Poliomyelitis, Malaria und Tuberkulose. Diese sechs Impfungen gelten als Standardbestandteile der Impfprogramme der meisten Länder der Welt (WHO, 2009b). Die Aufnahme dieser sechs traditionellen Impfstoffe in das EPI-Programm der meisten Länder war möglich, weil die Patente dieser Impfstoffe abgelaufen sind, so dass diese Impfstoffe mit weniger als 0.15 US-Dollar per Dosis auf dem Markt erhältlich sind (Batson et al., 2006). Gelbfieber (1988), Hepatitis B (1992) und Haemophilus influenzae b (1998) wurden später in das Programm aufgenommen (Aubry, 2008). Obwohl ein Expanded Program of Immunization in den meisten armen Ländern vorhanden ist, lässt sich feststellen, dass der Fokus auf Adoleszenten selten ist. So rechneten Brabin et al. (2008) nur 84 von 193 Mitgliedsländern der WHO aus, die ein Immunisierungsprogramm für die Altersgruppe von zehn bis 19 Jahre zur Verfügung haben,

wobei die meisten von denen zu den Ländern mit hohem Einkommen gehören. In Afrika besaßen nur sieben von 46 Ländern ein ähnliches Impfprogramm (Brabin et al., 2008).

Außer den oben genannten Impfungen gibt es weitere Impfstoffe gegen Meningitis, Pneumokokken und Rotaviren, deren Einsatz in den ressourcenarmen Ländern ebenfalls von der WHO angeregt wurde.

Eine solche Anregung seitens der WHO hat keinen verbindlichen Charakter. Die tatsächliche Inanspruchnahme jedes verfügbaren Impfstoffs hängt in erster Linie von der lokalen Epidemiologie der zu bekämpfenden Erkrankung sowie von der Kapazität des Landes den Impfstoff zu finanzieren ab (WHO, 2009b). Auch nach den Spielräumen, die dem Land zur Verfügung stehen, können Impfprogramme laufend aktualisiert werden, weil die etablierten Impfstoffe kontinuierlich verbessert und neue Impfstoffe entwickelt werden oder weil neue Erfahrungen beim Einsatz von Impfstoffen vorliegen (Reiter & Rasch, 2004). Wie im Kapitel 4.1.1 erwähnt worden ist, fehlen zahlreiche Impfungen für häufigsten Erkrankungen in vielen armen Ländern bisher (Mahoney et al., 2000). Auch wenn die Impfstoffe vor Ort vorhanden sind, lassen sich weiterhin Schwierigkeiten bei der Einhaltung bestimmter Anforderungen feststellen, die notwendig sind, um die Wirksamkeit der Impfstoffe zu bewahren (WHO/IVB, 2005).

4.1.2 Akteure von Impfprogrammen in den ressourcenarmen Ländern

Die Entscheidung über die Aufnahme eines neuen Impfstoffs in die nationalen Impfprogramme ressourcenarmer Länder wird auf unterschiedlichen Ebenen von einer Vielzahl von Institutionen beeinflusst. In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über die wichtigsten Organisationen und deren Implikation im Impfversorgungssystem der ressourcenarmen Länder gegeben.

- Die Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Mit Inkrafttreten ihrer Verfassung am 7. April 1948 wurde die Weltgesundheitsorganisation gegründet. Sie zählt im Augenblick 193 Mitgliedsländer (WHO, 2009b) und wird in den unterschiedlichen Regionen der Welt durch sechs WHO-Regionalbüro vertreten. Zielsetzung der WHO ist den Gesundheitszustand aller Menschen zu verbessern. In dieser Hinsicht hat die WHO folgende Hauptaufgaben (Gareis & Varwick, 2003: 268):

- Koordinierung der internationalen Gesundheitspolitik

- Aktive Zusammenarbeit mit den anderen Organen der Vereinten Nationen, nationalen Gesundheitsbehörden und Berufsgruppen in Gesundheitsfragen
- Unterstützung bei der Seuchenbekämpfung, Erforschung von Krankheiten und Forschungsförderung, Ausbildung und Gesundheitserziehung sowie Standardisierung der Diagnostik
- Aufbau der Gesundheitssysteme der Mitgliedstaaten und Aufklärung über Gesundheitsfragen.

Dementsprechend ist die WHO in dem internationalen Impfversorgungssystem der wichtigste Akteur. Hierbei steuert die WHO die internationale Immunisierungspolitik beispielweise durch verschiedene Initiativen (wie z.B. die WHO Initiative for Vaccine Research (IVR), das „Expanded Program on Immunization“ (EPI)) und Formulierung von Qualitätsstandards (wie z.B. die WHO-Quality Safety and Standard (QSS)) bei. Weiterhin ist die WHO insbesondere direkt in der Vorprüfung (Prequalification) und Empfehlung von Impfstoffen involviert. Diese Begriff in folgenden Kapiteln näher erläutert werden.

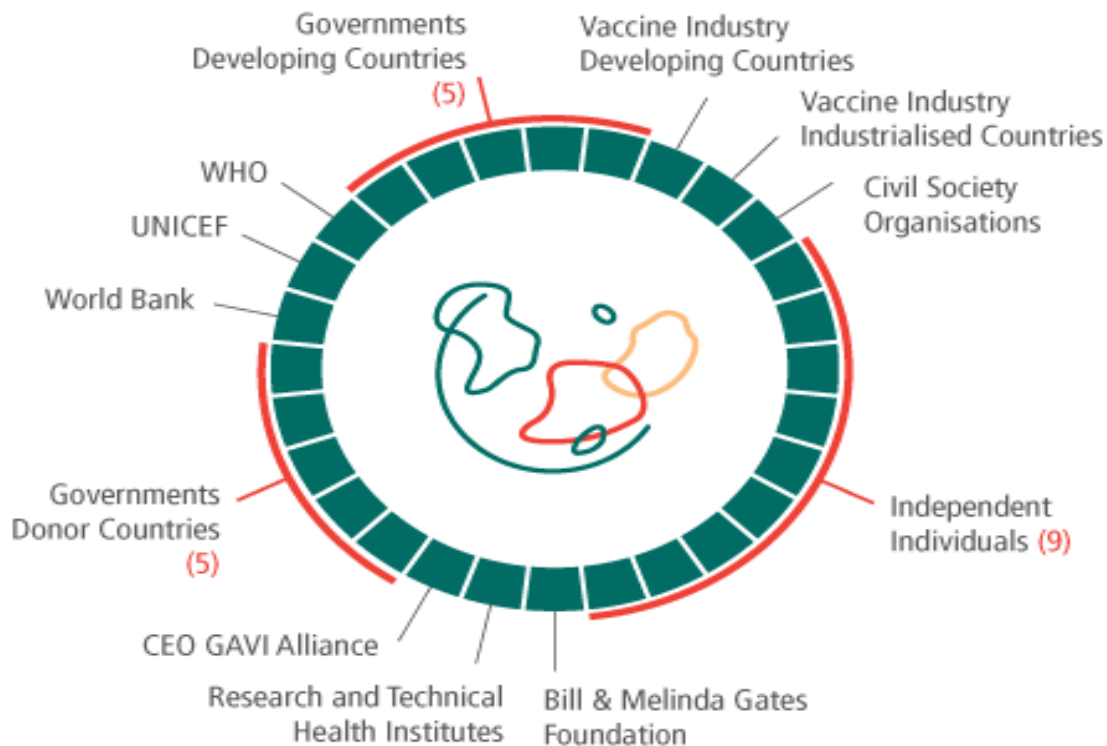
- Die Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)

Die Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) wurde 2000 gegründet. Sie stellt im Augenblick einen wichtigen Akteur im globalen Impfversorgungssystem dar. Sie versteht sich als eine „*innovative and unique partnership*“ zwischen unterschiedlichen privaten und öffentlichen Akteuren zur Verstärkung des Impfversorgungssystems in ressourcenarmen Ländern. Zu den wesentlichen Akteuren innerhalb der GAVI zählen die Weltgesundheitsorganisation, das Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen (UNICEF), die Weltbank, die Bill & Melinda Gates-Stiftung, forschende Institute aus dem Bereich Gesundheit und Technologie, Organisationen der Zivilgesellschaft und unabhängigen Ressourcenpersonen und Regierungen sowie Pharmakonzerne aus den reichen sowie armen Ländern (Abbildung 2). Die Ziele GAVI umfassen unter anderem (GAVI, 2009b):

1. *Accelerate the uptake and use of underused and new vaccines and associated technologies and improve vaccine supply security.*
2. *Contribute to strengthening the capacity of the health system to deliver immunisation and other health services in a sustainable manner.*
3. *Increase the predictability and sustainability of long-term financing for national immunisation programmes.*

4. Increase and assess the added value of GAVI as a public-private global health partnership through improved efficiency, increased advocacy and continued innovation.

Abbildung 2: Akteure innerhalb der GAVI



Quelle: GAVI, 2009b

Die zentrale Rolle von GAVI im Impfversorgungssystem ressourcenarmer Länder besteht in der Finanzierung der Impfstoffe und technischen Komponenten insbesondere für die sogenannten GAVI antragberechtigten Länder (IAVI, 2008a). Die „*International Finance Facility for Immunisation*“ (IFFIm) stellt sich für die GAVI als das wichtigste Instrument zur Mittelbeschaffung dar. Die Einnahmequellen von GAVI bestanden im Jahr 2007 aus Geschäftseinnahmen der IFFIm (54%), Spenden von Industrieländern sowie der europäischen Union (EU) (36%) und Spenden privater Organisationen wie die Bill & Melinda Gates Stiftung (10%). Die wesentlichen finanziellen Ansatzpunkte bestanden 2007 aus Ausgaben für „*New and underused vaccines*“ (64%), für „*Immunisation services*“ (20%), „*Health system*“ (8%) und „*Injection safety*“ (8%) (GAVI, 2007).

- United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF)

UNICEF wurde am 11. Dezember 1946 als Sonderorganisation der Vereinten Nationen gegründet und arbeitet heute in über 150 Ländern der Welt grundsätzlich im Bereich Gesundheit, Familienplanung, Hygiene, Ernährung und Bildung (UNICEF-Deutschland, 2009). Immunisierung steht insofern bei UNICEF als eine vorrangige Intervention zur Verbesserung des Gesundheitszustandes von Kindern und Frauen besonders in ressourcenarmen Regionen.

Die für Beschaffung zuständige Abteilung von UNICEF (UNICEF Supply Division) ist der bedeutendste Vermittler von Impfungen für ressourcenarme Länder. Impfstoffe, die von der WHO als vorqualifiziert eingestuft worden sind, können über UNICEF beschaffen werden. Mit einem Anteil von etwa 40% an den global bestellten Impfdosen erwirbt die Beschaffungsabteilung von UNICEF Impfungen für 80-100 Länder jährlich, darunter fast alle 72 GAVI antragberechtigten Länder. Der finanzielle Wert dieser Impfstoffe stellt aber nur einen geringen Anteil (5%) des globalen Umsatzes dar, weil die Impfstoffe hierbei viel günstiger als in Industrieländern verkauft werden (IAVI, 2008a).

- Pharmaindustrie

Aufgrund ihrer Implikation in den unterschiedlichen Prozessen (Herstellung, Vermarktung, Vorprüfung bei der WHO, Preisbestimmung, Lieferung etc.) der Impfversorgung ressourcenarmer Länder kann die Pharmaindustrie als einer der wichtigsten Akteure gesehen werden. Pharmakonzerne aus Industrie- und Entwicklungsländern sind jeweils durch die „*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations*“ (IFPMA) und das „*Developing Country Vaccine Manufacturers Network (DCVMN)*“ bei GAVI vertreten. Insofern kann vermutet werden, dass Impfstoffhersteller dadurch auf Entscheidungsprozesse bei der GAVI Einfluss nehmen können. In Bezug auf die HPV-Impfungen sind zwei Pharmakonzerne direkt in den Prozess involviert: GlaxoSmithKline und Merck.

- Regierungen der Entwicklungsländer und Industrieländer

Die Regierungen der Entwicklungsländer und Industrieländer sind am Impfversorgungsprozess beteiligt. Beide Ländergruppen sind mit jeweils fünf Mitgliedern innerhalb der GAVI vertreten. Ihre Rollen unterscheiden sich aber sehr voneinander:

„The primary responsibility of board members from industrialised country governments is to ensure that health receives an adequate proportion of Official Development Assistance (ODA). Developing country members on the GAVI Alliance gather views and feedback from their peers in ministries of health to ensure that developing country perspectives remain at the forefront of all GAVI policy decision-making. Developing country board members also share knowledge and best-practice with their colleagues and act as advocates for immunisation. They also keep countries up-to-date with immunisation information through written communications and regional or global forums” (GAVI, 2009b)

Zusätzlich agieren Regierungen aus den Entwicklungsländern über ihre Gesundheitsministerien im Name der Konsumenten von Impfstoffen aus diesen Regionen, indem sie die Menge des Impfbedarfes aufstellen, an Verhandlungen über Impfstoffpreise teilnehmen und Anträge auf Finanzierungen bei GAVI stellen. Ferner sind sie Kostenträger und Leistungserbringer (Bereitstellung der Impfungen über das nationale Impfprogramm) vor Ort.

4.1.3 Prozesse

- Voraus-Markt-Engagement bzw. Verpflichtungen (*Advance Market Commitments*)

Advance Market Commitments (AMCs) sind Anreize, um die Pharmaindustrie dazu zu motivieren, ihre Ressourcen für die Entwicklung und Einführung neuer prioritärer Impfungen zu investieren. Diese Anreize umfassen verschiedene Aktivitäten („*upstream and downstream activities*“), die in einer Art verbindlichem Vertrag festgelegt werden können. Mit den „*upstream activities*“ wird versucht, für die Impfstoffhersteller Anreize zur Steigerung der Investitionen in Forschung und Entwicklung von Impfstoffen zu schaffen. Ein Beispiel dafür wäre z. B. eine voraus übernommene Verpflichtung zum Kauf von Impfstoffen, sobald sie entwickelt worden sind. Die „*downstream activities*“ zielen darauf, zuverlässige Nachfrageprognosen für den betroffenen Impfstoff zu erstellen und dadurch Vertrauen für den Hersteller aufzubauen bzw. diesem die Gewinnchancen aufzeigen. Die Anstifter der AMCs-Strategien sind unter anderem die Weltbank und weitere Partner wie GAVI, G8-Länder (Andrus et al., 2008; Baston et al., 2006). Der erwartete Effekt einer solchen Verpflichtung auf dem Arzneimittelmarkt ist, die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für Impfstoffe oder Medikamente für vernachlässigte Krankheiten auf den Arzneimittelmarkt zu kommen. Die Anwendung der AMCs-Strategien im Bereich Impfversorgung fand erst mit der Impfung gegen Pneumokokken statt, wobei die Hersteller sich für 10 Jahre verpflichtet haben,

die Impfstoffe nicht über den Preis von 3,50 US-Dollar per Dosis, d.h. etwa 10,5 US-Dollar pro Person zu Verfügung zu stellen. Der AMCs-Preis beinhaltet als Prinzip einen Anteil („*co-pay component*“), der von den Regierungen der Empfangsländer übernommen wird (GAVI, 2009b).

Die HPV-Impfungen betreffend erwähnten Baston et al. (2006) die Existenz von Voraus-Markt-Verpflichtungen für die beiden HPV-Impfungen. Ihren Angaben zufolge setzten sich die AMCs hierbei als Ziel zusätzliche Investitionen zur Erweiterung der Produktionskapazität zu fordern, um der potenziellen Nachfrage nachzukommen. Baston et. (2006) fügten weiter hinzu, dass die Verfügbarkeit der HPV-Impfungen ohne AMCs oder andere Mechanismen zur Erhöhung des globalen Angebots auf mindestens ein Jahrzehnt beschränkt bleiben würde. Die AMCs sollen ebenfalls das Risiko vermindern, dass die HPV-Impfungen aufgrund fehlender Ressourcen weltweit nicht zu Verfügung gestellt werden können.

- Empfehlung bzw. Aufnahme in Impfprogramme

Ein erster wichtiger Schritt, der die Beschaffung von Impfungen durch Institutionen der Vereinten Nationen ermöglicht, ist die Empfehlung des Einsatzes des Impfstoffs im breiten Maßstab durch die WHO.

Abbildung 3: WHO-Empfehlungsetappen von Impfstoffen



Quelle: IAVI, 2008a

Die Empfehlung geschieht amtlich mit der Veröffentlichung des „*vaccine position paper*“ der WHO über den betreffenden Impfstoff. Dieses Paper wird definiert als „*an evidence-based summary on licensed vaccine of public health interest. The position paper typically include information about the disease epidemiology; the pathogen and course of disease; immune responses; existing and new vaccines against the disease, including their dosing schedule and efficacy; and finally, WHO recommendations on use of the vaccine*“ (IAVI, 2008a:1). Zuständig für die Bearbeitung dieses Papiers ist der Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Diese Unterlagen werden dem Generaldirektor der WHO vorgelegt, der die letzte Entscheidung darüber trifft (IAVI, 2008a) (Abbildung 3). So veröffentlichte die WHO ihr Position Paper über die HPV-Impfungen im April 2009 und formulierte die Empfehlung folgendermaßen:

„WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV-related diseases as global public health problems and recommends that routine HPV vaccination should be included in national immunization programmes, provided that: prevention of cervical cancer or other HPV-related diseases, or both, constitutes a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered“ (WHO, 2009c: 128).

Anzumerken ist hierbei, dass der Entscheidungsprozess über die Aufnahme der HPV-Impfungen in Immunisierungsprogramme nun auf die nationale Ebene verlagert wurde. Dabei wurden die folgenden Aufgaben praktisch den Ländern übertragen: die Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms sowie weiterer HPV-assoziiierter Erkrankungen aus der Public Health Perspektive, die Finanzierung sowie die Umsetzungsmöglichkeiten der HPV-Impfungen festzustellen.

- WHO-Vorprüfung (Prequalification)

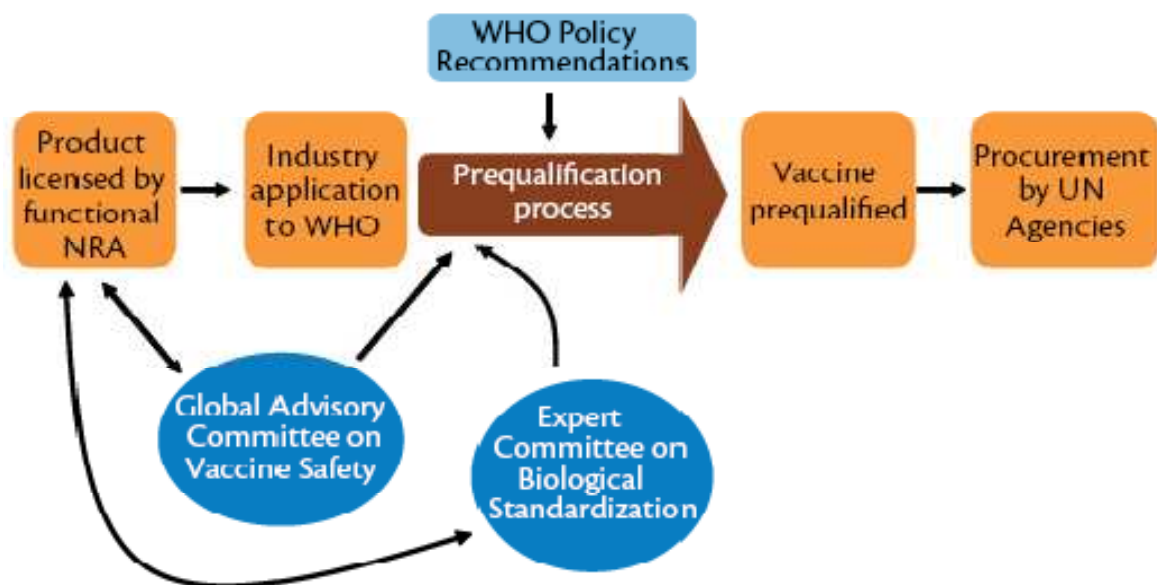
Die Vorprüfung eines Impfstoffs bei der WHO wird definiert als „*procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies*“ (IAVI, 2008a: 2). Die Liste der Impfstoffe, die dadurch von der WHO erstellt wird, soll an sich nach Angaben der IAVI eine Impfstoffliste von hochwertiger Qualität sein, die ebenfalls von den einzelnen Ländern verwendet werden kann, um sich Impfstoffe zu besorgen. Diese Liste wurde erstmalig 1989 erstellt und wurde seitdem zweimal (1996, 2002) überarbeitet.

Die Vorprüfung besteht darin, bei neuen Impfstoffen einerseits zu überprüfen, ob die Qualität des Produkts bei einem bestimmten Hersteller dem Standard des Experten Komitees für biologische Standardisierung der WHO entspricht.

Andererseits soll überprüft werden, ob der Hersteller sich an „Good Manufacturing Practices“ gehalten hat, die weltweit akzeptabel sind. Ferner wird die Leistungsbereitschaft des Herstellers gegenüber Institutionen der Vereinten Nationen überprüft. Zusätzlich bedarf es der Zulassung des Impfstoffs im Herkunftsland des Herstellers bei einer funktionierenden nationalen Aufsichtsbehörde. Die Vorprüfung kann auf Antrag des Herstellers erfolgen. Für die Überprüfung der Qualifizierbarkeit stützt sich die WHO auf die Expertise zwei interner Expertenkomitees: *The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)* und *The Expert Committee on Biological Standardization (ECBS)*(Abbildung 4) (IAVI, 2008a)

Das Bestehen der WHO-Vorprüfung wird bei jedem Impfstoff in der Regel zeitlich auf 2 Jahre begrenzt. Dies kann auch auf 5 Jahre erweitert werden, solange keine besonderen Änderungen bei dem Impfstoff vorliegen.

Abbildung 4: WHO-Vorprüfungsetappen von Impfstoffen



Quelle: IAVI, 2008a

Neben den Qualitätsstandards kann ein Impfstoff als qualifizierbar eingestuft werden, wenn dieser bei Institutionen der Vereinten Nationen wie UNICEF oder GAVI formal als eine prioritäre Impfung anerkannt ist. Da die Impfstoffe Gardasil® seit Mai und Cervarix® seit Juli 2009 (Merck & Co, 2009; GSK, 2009) den Schritt der WHO-Vorprüfung hinter sich haben,

kann man davon ausgehen, dass die GAVI oder UNICEF beide Impfstoffe als prioritären Impfstoff einschätzen.

- Beschaffung, Preisbestimmung

Die Beschaffung und Preisbestimmung von Impfstoffen für ressourcenarme Länder erfolgt im Wesentlichen auf zwei Wegen: entweder unmittelbar zwischen Regierungen und Herstellern oder im Rahmen der oben beschriebenen Impfversorgungssystem (Regierungen, internationale Beschaffungsorganisationen der Vereinten Nationen und Hersteller). Der überwiegende Weg ist die Beschaffung durch Institutionen der Vereinten Nationen (UNICEF bzw. GAVI-Fund, PAHO-Revolving-Fund) sowie den „Gulf Cooperation Council“ (GCC) etc. Während die Beschaffungsabteilung von UNICEF als Ansprechpartner für die Beschaffung von Impfstoffen für die armen Länder fungiert, insbesondere der afrikanischen und asiatischen Regionen, konzentriert sich der PAHO-Revolving-Fund auf die Länder der amerikanischen und karibischen Regionen. Der Gulf Cooperation Council befasst sich mit Ländern am persischen Golf (Andrus et al., 2008). Der Bezug des Gulf Cooperation Council zu den armen Ländern besteht durch sein Mitgliedsland Yemen.

Die Höhe des Preises für einen Impfstoff hängt von dem Weg der Beschaffung und Preisbestimmung ab. Die Preise von Impfstoffen, deren Einsatz in Immunisierungsprogrammen von der WHO empfohlen wurden, werden häufiger in Verhandlung zwischen Regierungen der Länder, Nicht Regierungsorganisationen, den Beschaffungsorganisationen (UNICEF bzw. GAVI, PAHO, GCC etc), und den Pharmakonzernen festgelegt, wobei diese Preise vertraulich bleiben können. Die Preisangebote der Pharmakonzerne hängen von verschiedenen Faktoren wie der Produktionskosten, der globalen Nachfrage, dem Einkommensniveau des Landes, dem Wettbewerb, dem Umfang und Zeit der Lieferung, den Zahlungsmodalitäten, etc ab (IAVI, 2008b). Dies bedeutet unter anderem, dass für einen selben Impfstoff unterschiedliche Preise bei der Beschaffung durch beispielweise UNICEF entstehen können. *„There is no database that compares the prices that countries get from direct public sector procurement with the UNICEF Supply Division and PAHO Revolving Fund prices” (IAVI, 2008b:5).* Außerdem kann vermutet werden, dass Länder einen Impfstoff bei der UNICEF zu einem anderen Preis als z.B. beim PAHO-Revolving-Fund bekommen könnten. Aus diesen unterschiedlichen Gründen gibt es bisher keine offizielle Angabe über die möglichen Preise von den aktuellen HPV-Impfungen bei UNICEF oder PAHO-Revolving Fund. Laut Schätzungen von Goldie et al. (2008) könnte der niedrigste Preis der HPV-Impfungen (drei Dosen) für ressourcenarme Länder bei etwa zehn US-Dollar liegen. Hierbei kann die Startfinanzierung von der GAVI oder dem PAHO-Revolving-Fund übernommen werden.

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Beschaffungsmöglichkeit müssen Regierungen von ressourcenarmen Ländern die Impfstoffe komplett finanzieren, wenn die Regierungen unmittelbar bei den Pharmakonzernen die Impfstoffe beschaffen wollen.

Dabei können die Preise deutlich höher sein. Diese Beschaffungsmöglichkeit setzt weder eine Empfehlung noch eine Vorprüfung des Impfstoffs bei der WHO voraus (IAVI, 2008b).

Ein weiterer zentraler Prozess im Impfversorgungssystem ressourcenarmer Länder bezieht sich auf die Frage, wie Impfungen und Impfprogramme dort finanziert werden. Dieser Prozess wird in einem späteren Kapitel im Zusammenhang mit der Frage bezüglich des Vorhandenseins einer nachhaltigen Finanzierung beschrieben.

4.2 Stellenwert des Zervixkarzinoms aus der Public Health Perspektive

Bei der Frage danach, welcher strategische Umgang mit dem Zervixkarzinom in ressourcenarmen Ländern angemessen ist, wiesen Yang et al. (2004) einerseits darauf hin, dass der Stellenwert dieser Erkrankung als Todesursache innerhalb der Bevölkerung im Vergleich zu anderen Todesursachen in diesen Regionen betrachtet werden soll. Andererseits sollen Zeit und Ressourcen berücksichtigt werden, die erforderlich sind, um die Erkrankung unter Kontrolle zu bringen ebenfalls. Ähnlich fordert die WHO mit ihrer Stellungnahme unter anderem als Voraussetzung der Aufnahme von HPV-Impfungen auf Landesebene die Anerkennung der Prävention des Zervixkarzinoms und anderer HPV-assoziiierter Erkrankungen als eine Priorität aus der Public Health Perspektive. Nach welchem Maßstab die Priorität dieser Erkrankungen festgelegt wird, präzisiert das Position Paper aber nicht. Stellt man sich die Frage danach, wie Prioritäten in Public Health definiert werden, dann stellt man fest, dass es dabei keine allgemein gültige Vorgehensweise gibt. Baltussen & Niessen (2006) definierten beispielweise zwei Arten der Prioritätensetzung in Public Health: „*ad hoc Priority setting*“ (intuitive oder interessenorientierte Prioritätensetzung) und „*rational and transparent priority setting*“ (evidenzbasierte Prioritätensetzung). Die evidenzbasierte Prioritätensetzung in Public Health nimmt Bezug auf folgende Kriterien:

- *Severity of the disease* (schwerwiegende bzw. nicht schwerwiegende Erkrankung)
- *Average population health* (durchschnittlicher Gesundheitszustand der Bevölkerung, Entwicklungstand des Gesundheitswesens)
- *Ease of implementation* (Schwierigkeitsgrad der Umsetzung der Intervention)
- *Emergency situations* (Notfall-Situation)
- *Burden of disease* (Krankheitslast, Inzidenz, Mortalität)

- *Economic growth* (Auswirkung der Intervention auf Wirtschaftswachstum, Arbeitskraft)
- *Irresponsible behaviour* (Verhalten der Betroffenen dem Risiko gegenüber, z.B. Raucher)
- *Vulnerable population* (Alter der Betroffenen, ärmste Bevölkerungen, Kinder, Frauen etc.)
- *Budget impact* (z. B. enorme Entwicklung von Kosten)
- *Disease of the poor* (Krankheit der armen Bevölkerung)
- *Cost-effectiveness* (Kosteneffektivität)

Je nach Problemlage können diese unterschiedlichen Kriterien beispielsweise mit Punkten gewichtet werden, wobei die Kosteneffektivität, die Krankheitslast und Ernsthaftigkeit der Erkrankung sowie der finanzielle Impact häufiger im Vordergrund stehen.

Aufgrund der vielfältigen Bestimmungsmöglichkeiten von Prioritäten in Public Health und des Fehlens eines Hinweises seitens der WHO, wie die Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms definiert werden kann, kann vermutet werden, dass daraus ein unterschiedlicher Umgang mit dieser Frage auf Länderebene entstehen kann. In Bezug auf die vorliegende Fragestellung wird die Diskussion bezogen auf die ressourcenarmen Länder anhand der oben genannten Kriterien der evidenzbasierten Prioritätensetzung nach der Vorstellung von Baltussen & Niessen (2006) diskutiert.

4.2.1 Krankheitslast in ressourcenarmen Ländern

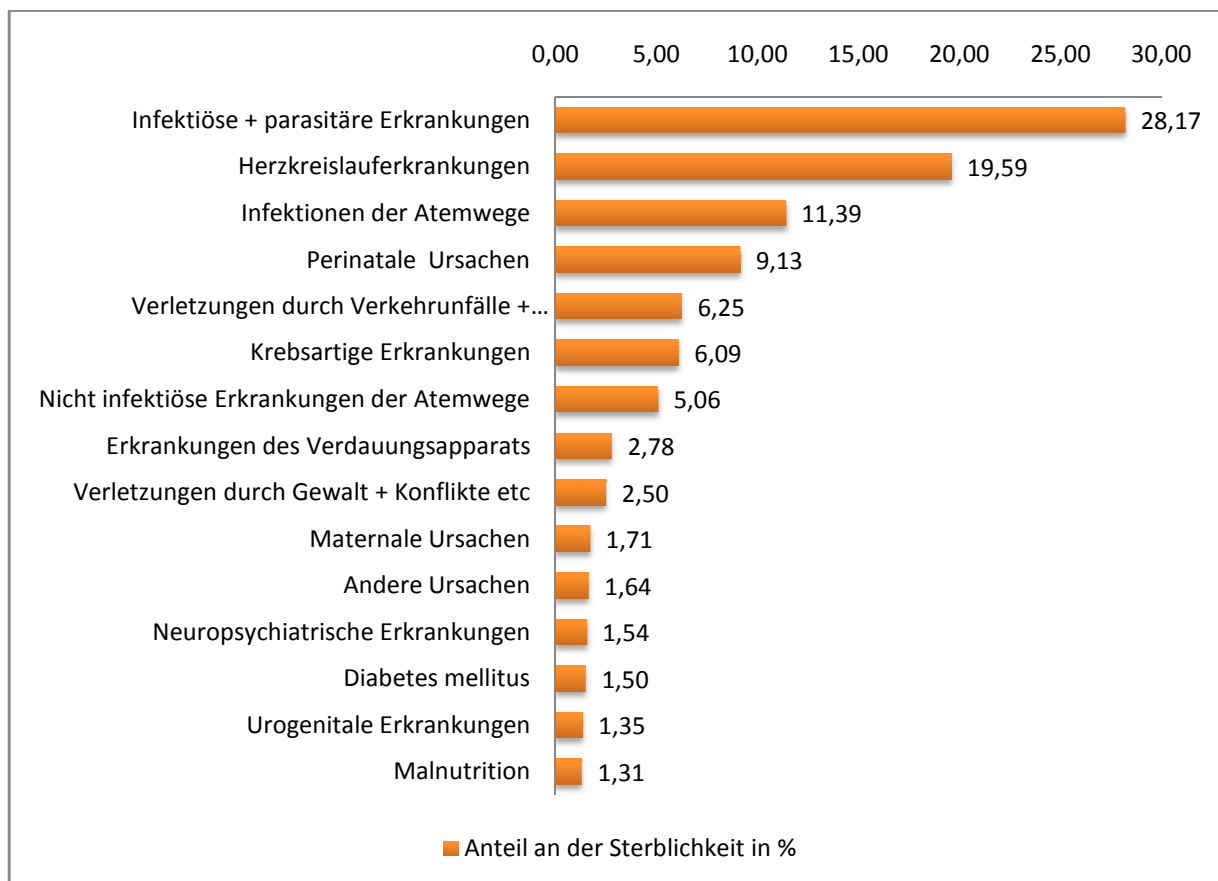
- Allgemeine Krankheitslast

Laut dem WHO- Globale Burden of Diseases (GBD)-Datensatz 2004 starben insgesamt etwa 45 Millionen Menschen in den ressourcenarmen Ländern im Jahr 2004. Die Zahl entspricht 76,64% der globalen Sterblichkeit im Jahr 2004 (Anhang 5). So lässt sich behaupten, dass die ressourcenarmen Länder den überwiegenden Anteil der globalen Sterblichkeit 2004 trugen. Die geschlechtsspezifische Verteilung der Sterbefälle zeigt eine Prädominanz der Sterblichkeit bei den Männern (53,4 %) (etwa 24 Millionen) gegen (46,6%) (etwa 21 Millionen) bei den Frauen.

Verglichen mit dem Verhältnis (50,4% gegen 49%) in den Ländern mit hohem Einkommen ist der geschlechtsbezogene Unterschied in der Sterblichkeit in den ressourcenarmen Ländern viel höher, d.h. dass in diesen Ländern die Männer viel früher als die Frauen sterben.

Die zusammengefasste proportionale Einteilung der Sterblichkeit nach Erkrankungsgruppen in den Ländern mit mittlerem Einkommen der unteren Kategorie und den Ländern mit niedrigem Einkommen zeigt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit einem Anteil von 25,79% die führende Todesursachen sind, gefolgt von den infektiösen und parasitären Erkrankungen mit 19,53% und den krebserkrankungen mit 10,08%. Bei einer getrennten Betrachtung der proportionalen Anteile der unterschiedlichen Todesursachen an der gesamten Sterblichkeit in den beiden Ländergruppen fällt auf, dass die Reihenfolge in den beiden Ländergruppen unterschiedlich ist.

Abbildung 5: Allgemeine Krankheitslast in den ressourcenarmen Ländern 2004



Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

So rücken die Krebserkrankungen in der unteren Kategorie der Länder mit mittlerem Einkommen nach oben und stehen somit als zweithäufigste Erkrankungsgruppe auf der Rangliste der Todesursachen. Hierbei kann vermutet werden,

dass die Bedeutung krebsartiger Erkrankungen (z.B. Krebs der Lunge, Trachea, Bronchien, Leber, Prostata, Brust, Zervix) in diesen Ländern viel größer ist.

Die Situation bezüglich der Reihenfolge der Erkrankungsgruppen auf der Rangliste in den Ländern mit niedrigem Einkommen ist etwa umgekehrt. Vor den krebsartigen Erkrankungen standen im Jahr 2004 die sechs folgenden Erkrankungsgruppen als häufigste Todesursachen: infektiöse und parasitäre Erkrankungen (z. B. Tuberkulose, HIV/Aids, Malaria) (28,17%), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. ischämische Herzerkrankungen, Bluthochdruckerkrankungen, Erkrankungen der Hirngefäße) (19,59%), Infektionen der Atemwege (Infektionen der unteren und oberen Atemwege) (11,39%), perinatale Ursachen (z.B. Frühgeburt, Untergewicht bei der Geburt) (9,13%) und Verletzungen durch Verkehrsunfälle und Naturkatastrophen (6,25%). Die krebsartigen Erkrankungen besetzen den sechsten Platz (Abbildung 5). Darüber hinaus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Krebserkrankungen allgemein in Ländern wie Liberia oder Burkina Faso als Todesursache nicht im Vordergrund stehen.

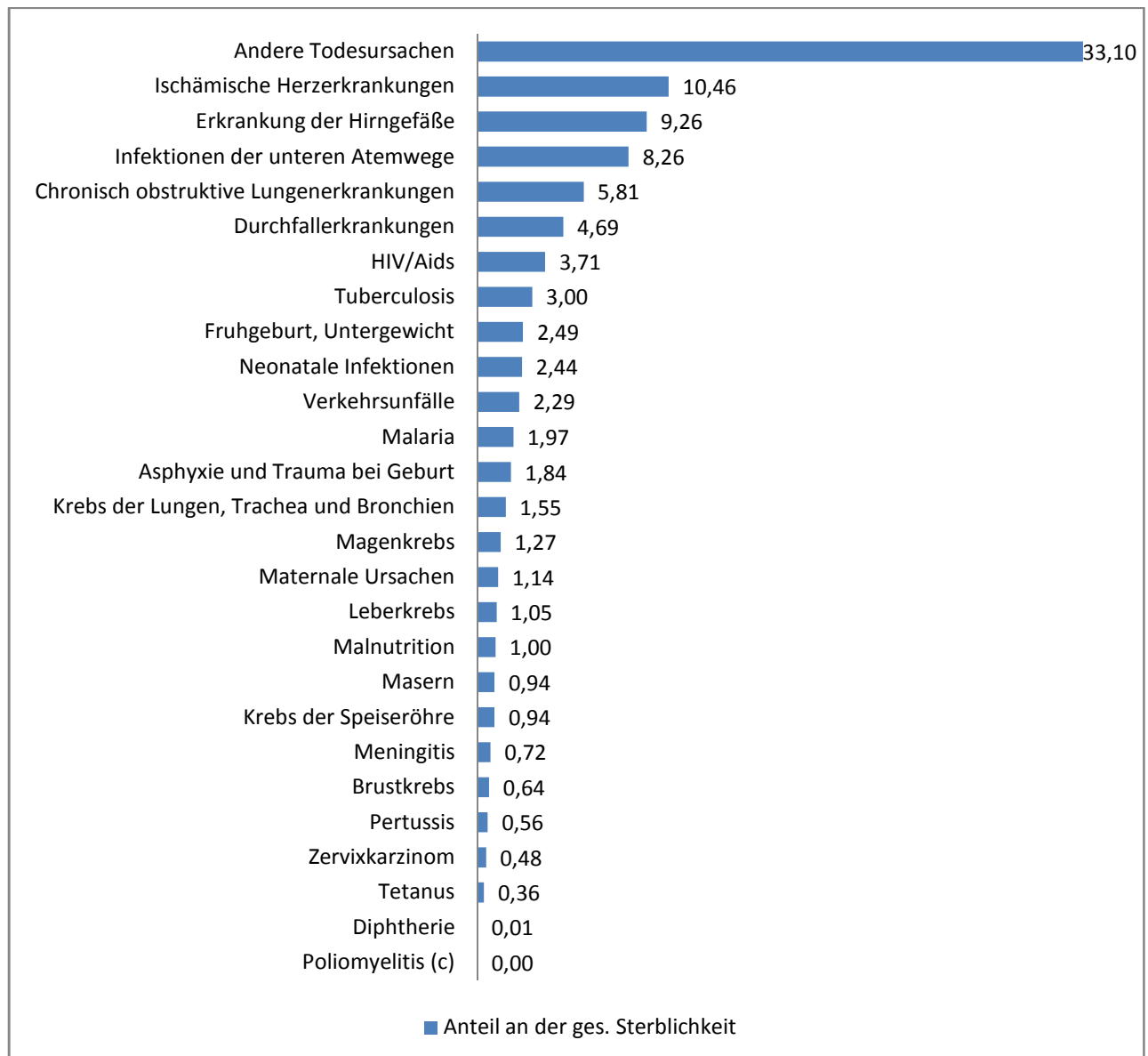
- Krankheitslast des Zervixkarzinoms
 - Zervixkarzinom und allgemeine Erkrankungen

Zu den 45 Millionen Sterbefällen in den ressourcenarmen Ländern im Jahr 2004 zählten ca. 215.450 Sterbefälle, die auf das Zervixkarzinom zurückzuführen waren. Diese Anzahl entsprach etwa 80% der Sterbefälle, die durch das Zervixkarzinom weltweit im selben Jahr verursacht wurden (Anhang 5). Beim Vergleich mit dem Anteil der Inzidenzfälle (etwa 74,5%), die ebenfalls in diesen Ländern erhoben wurden, fällt auf, dass der Anteil der Sterbefälle aus diesen Ländern an der globalen Sterblichkeit höher ist als der Anteil der Inzidenzfälle. Aus diesem Grund kann abgeleitet werden, dass die Überlebenschance nach Feststellung der Diagnose in den ressourcenarmen Ländern geringer ist als in reichen Ländern. Der oben ausgerechnete Anteil der Sterbefälle von Gebärmutterhalskrebs in ressourcenarmen Ländern macht dennoch nur 0,48% aller Todesfälle bei Männern und Frauen in diesen Ländern insgesamt aus. Insofern gehört das Zervixkarzinom zu den Todesursachen, die weniger als einen Todesfall unter zwei Hundert in den ressourcenarmen Ländern im Jahr 2004 verursachten.

Die detaillierte Betrachtung der einzelnen Todesursachen zeigt, dass mehr als zwanzig andere Todesursachen auf einer absteigenden Rangskala dem Zervixkarzinom in diesen Ländern vorstehen: die ischämischen Herzerkrankungen (10,46%), die Erkrankungen der Hirngefäße (9,26%), die Infektionen der unteren Atemwege (8,26%),

chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (5,81%), Durchfallerkrankungen (4,69%), sowie HIV/Aids (3,71%), Tuberkulose (3%), Frühgeburt und Untergewicht (2,49%), frühkindliche Infektionen (2,44%), Verkehrsunfälle (2,29%), Malaria (1,97%) etc. (Abbildung 6).

Abbildung 6: Auswahl häufigster Todesursachen in den ressourcenarmen Ländern 2004



Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

Einige der oben genannten Erkrankungen wie Masern, Meningitis, Durchfallerkrankungen sowie Infektionen der Atemwege können durch Impfungen (Maserimpfung, Impfungen gegen Meningitis, Rotaviren, Pneumokokken etc.) vermieden werden. Beim Vergleich des Zervixkarzinoms mit diesen Erkrankungen, kann festgestellt werden,

dass Infektionen der Atemwege, Masern, Meningitis eine höhere Krankheitslast als das Zervixkarzinom haben. So waren Masern im Jahr 2004 im Vergleich zum Zervixkarzinom für etwa die doppelte Sterblichkeit (0,94%) in diesen Ländern verantwortlich. Meningitis (0,72%) sowie Pertussis (0,56%) standen ebenfalls vor dem Zervixkarzinom (Abbildung 6).

Am Beispiel anderer spezifischen Frauengesundheitsprobleme (wie Frühgeburt, Untergewicht, Geburtstrauma und Proteinmangel, mütterliche Blutungen, etc.) zeigt sich zusätzlich, dass Frauen in ressourcenarmen Ländern mit einer Vielzahl von Gesundheitsproblemen in ihrem Leben als Kind bzw. Frau oder Mutter zu tun haben, wobei die Wahrscheinlichkeit an diesen Gesundheitsproblemen vor dem Alter der Erkrankungen am Zervixkarzinom zu sterben, nicht zu unterschätzen ist. So sind Frühgeburt und Untergewicht einerseits, Asphyxie und Trauma bei der Geburt andererseits jeweils für 2,49% und 1,84% aller Todesfälle in der Bevölkerung dieser Länder verantwortlich (Abbildung 6). Die Probleme treten akut auf und führen häufig zum Tod, wenn keine entsprechende Behandlung erfolgt. Insofern kann der Standpunkt vertreten werden, dass das Zervixkarzinom gegenüber all diesen Gesundheitsproblemen im Augenblick einen weit geringeren Stellenwert in den ressourcenarmen Ländern hat.

- Zervixkarzinom und andere Krebserkrankungen

Die krebsartigen Erkrankungen verursachten im Jahr 2004 etwa 15,64% (2,9 Millionen) der Sterbefälle in den Ländern der unteren Kategorie mittleres Einkommen gegenüber etwa 6,09% (1,6 Million) in den Ländern mit niedrigem Einkommen (Tabelle 5 & 6). Der Vergleich der Daten zu Krebserkrankungen der unteren Kategorie Länder mit mittlerem Einkommen mit denen der Länder mit niedrigem Einkommen zusammengefasst, zeigt unterschiedliche Bilder bezüglich des Stellenwerts des Zervixkarzinoms innerhalb der Krebserkrankungen. Zunächst lässt sich hierbei feststellen, dass die führenden Krebserkrankungen beider Geschlechter Lungenkrebs, Trachea und Bronchien (1,5%), Magenkrebs (1,27%), Leberkrebs (1,05%), Speiseröhrenkrebs (0,94%), Brustkrebs (0,64%), Dickdarmkrebs (0,62%) sind. Mit seinem Anteil von 0,48% an der gesamten Sterblichkeit in der Bevölkerung steht das Zervixkarzinom dabei unter den häufigsten Krebserkrankungen an der neunten Stelle. Betrachtet man aber beide Ländergruppen sowie beide Geschlechter zusammen einerseits und die Frauen andererseits, ergeben sich unterschiedliche Zusammensetzungen der wichtigen Krebserkrankungen. In der unteren Kategorie der Länder mit mittlerem Einkommen taucht das Zervixkarzinom mit einem Anteil von 0,39% (etwa 73.220) auf der Liste der zehn wichtigsten Krebserkrankungen nicht auf, wenn die Daten der Männer und Frauen zusammen addiert sind. Bei den Frauen steht das Zervixkarzinom an siebter Stelle hinter Magenkrebs,

Brustkrebs, Lungenkrebs, Trachea und Bronchien, Leberkrebs, Krebs der Speiseröhre, Darm und Rektum (Tabelle 5).

Aus diesem Grund kann festgehalten werden, dass das Zervixkarzinom in der unteren Kategorie Länder mit mittlerem Einkommen im Vergleich zu den Ländern mit niedrigem Einkommen eine geringe Rolle spielt, obwohl die Krebserkrankungen dort viel häufiger vorkommen.

Tabelle 5: Die 10 häufigsten Krebserkrankungen in der unteren Kategorie Länder mit mittlerem Einkommen 2004

Frauen und Männer			Frauen		
Rang	Krebserkrankung	% total	Rang	Krebserkrankung	% total
1	Lungen, Trachea und Bronchien	2,92	1	Magenkrebs	0,87
2	Magenkrebs	2,47	2	Brustkrebs	0,87
3	Leberkrebs	1,99	3	Lungen, Trachea und Bronchien	0,86
4	Krebs der Speiseröhre	1,55	4	Leberkrebs	0,60
5	Darm- Rektumkrebs	1,15	5	Krebs der Speiseröhre	0,52
6	Brustkrebs	1,10	6	Darm- Rektumkrebs	0,50
7	Leukämien	0,87	7	Zervixkarzinom	0,39
8	Lymphadenom, multiples Myelom	0,55	8	Leukämien	0,23
9	Mund + Oropharynx Krebs	0,47	9	Eierstockkrebs	0,20
10	Krebs des Pankreas	0,46	10	Krebs des Pankreas	0,19
Total Krebs		15,64	Total Krebs		6,39

Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

Der Anteil des Zervixkarzinoms an der globalen Sterblichkeit der Länder mit niedrigem Einkommen (0,54%) ist höher als in der unteren Kategorie Länder mit mittlerem Einkommen (0,39%) (Anhang 5). Mit diesem Anteil steht das Zervixkarzinom dort an dritter Stelle, wenn Männer und Frauen zusammenaddiert sind. Bei den Frauen allein ist das Zervixkarzinom die führende Krebserkrankung.

Im Gegensatz zu der unteren Kategorie Länder mit mittlerem Einkommen kann hierbei festgestellt werden, dass das Zervixkarzinom einen etwa höheren Stellenwert unter den Todesursachen in den Ländern mit niedrigem Einkommen besitzt, obwohl der Anteil krebsartiger Erkrankungen in diesen Ländern allgemein geringer ist. Dieses Bild kann aber relativiert werden, wenn man einen Blick auf die Lage in den einzelnen Ländern mit niedrigem Einkommen wirft. So lässt anhand des Berichts 2007 über HP-Viren und das Zervixkarzinom feststellen, dass die Stellung des Zervixkarzinoms innerhalb der Krebserkrankungen von einem Land zu einem anderen variiert, je nachdem, ob die gesamte weibliche Bevölkerung oder Frauen einer bestimmten Altersgruppe in Betracht gezogen wird.

In vielen Ländern in Ostafrika wie Djibouti, Eritrea und Äthiopien ist das Zervixkarzinom bei der gesamten weiblichen Bevölkerung als auch bei Frauen in der Altersgruppe 15-44 Jahre die häufigste Krebserkrankung. In Ländern wie Benin, Burkina Faso, Sierra Leone oder Togo ist das Zervixkarzinom dagegen in beiden Fällen die zweithäufigste Krebserkrankung.

Tabelle 6: Die 10 häufigsten Krebserkrankungen in den Ländern mit niedrigem Einkommen 2004

Frauen und Männer			Frauen		
Rang	Krebserkrankung	% total	Rang	Krebserkrankung	% total
1	Mund + Oropharynx Krebs	0,69	1	Zervixkarzinom	0,54
2	Lungen, Trachea und Bronchien	0,58	2	Brustkrebs	0,48
3	Zervixkarzinom	0,54	3	Krebs der Speiseröhre	0,22
4	Krebs der Speiseröhre	0,50	4	Mund + Oropharynx Krebs	0,22
5	Brustkrebs	0,48	5	Magenkrebs	0,18
6	Magenkrebs	0,42	6	Eierstockkrebs	0,14
7	Leberkrebs	0,38	7	Lymphadenom, multiples Myelom	0,14
8	Lymphadenom, multiples Myelom	0,37	8	Darm- Rektumkrebs	0,12
9	Darm- Rektumkrebs	0,28	9	Leberkrebs	0,12
10	Prostatakarzinom	0,28	10	Lungen, Trachea und Bronchien	0,12
Total Krebs		6,09	Total Krebs		2,95

Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

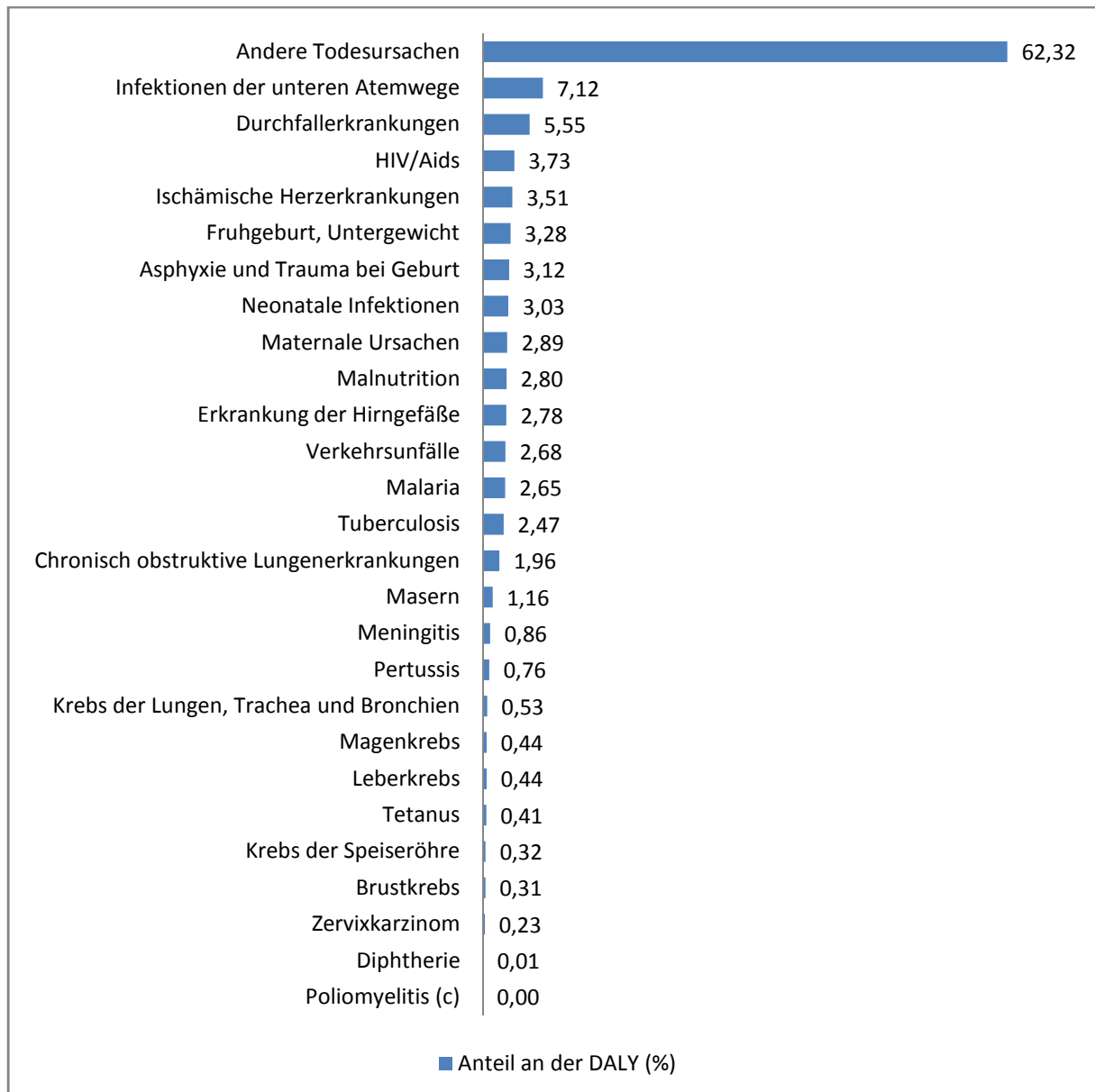
Es gibt weiterhin Länder, in denen das Zervixkarzinom als die erst- bzw. zweithäufigste Erkrankung für die gesamte weibliche Bevölkerung ist. In der Altersgruppe 15-44 Jahre ist dieses aber weniger bedeutend wie z.B. in der Republik Zentralafrika (dritte Stelle) oder in der Demokratische Republik Kongo (vierte Stelle) (Castellsagué et al., 2007). Hierbei könnte diese Situation in den letzten zitierten Ländern bedeuten, dass die insbesondere unter Erkrankungsrisiko stehende Bevölkerungsgruppe in diesen Ländern neben den dort noch bedeutenderen Infektionserkrankungen ebenfalls mit anderen wichtigeren Krebserkrankungen zu tun haben.

- DALY des Zervixkarzinoms in den GAVI-antragberechtigten Ländern

Wie bereits im Kapitel 2.6.3 erwähnt wurde, kann die Last einer Erkrankung anhand des DALY-Konzepts gemessen werden. Insofern wird hierbei die Krankheitslast des Zervixkarzinoms in den ressourcenarmen Ländern in Bezug auf DALY beschrieben. Die gesamte Krankheitslast in den ressourcenarmen Ländern 2004 betrug an dem DALY-Konzept gemessen etwa 1.280 Milliarden verlorene Lebensjahre. Diese Anzahl entsprach 84% der globalen verlorenen Lebensjahre aufgrund von Erkrankungen. So wie bei der Sterblichkeit wird ebenfalls der überwiegende Anteil der globalen verlorenen Lebensjahre in den ressourcenarmen Ländern erfasst. Dabei verursachten Infektionen der unteren Atemwege (7,12%), Durchfallerkrankungen (5,55%), HIV/Aids (3,73%), Frühgeburt und Untergewicht (3,28%) etc. bei der DALY's den erheblichen Verlust. Das Zervixkarzinom trug mit etwa 2,9 Millionen verlorenen Lebensjahren, d.h. mit einem Anteil von 0,23% zur DALY's für die gesamte Bevölkerung in diesen Ländern bei.

Mit diesem Anteil trägt das Zervixkarzinom sogar weniger zur DALY's bei als Erkrankungen wie Masern (1,16%), Meningitis (0,86%) Pertussis (0,76%) und Tetanus (0,41%) (Abbildung 7).

Abbildung 7: Anteil der häufigsten Erkrankungen an der DALYs 2004



Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

Die Betrachtung des Anteils des Zervixkarzinoms an der DALY in den unterschiedlichen Einkommensgruppen zeigt einen kleinen Unterschied zwischen den Einkommensgruppen. So liegt dieser Anteil in den Ländern mit hohem Einkommen bei 0,27%, in der oberen Kategorie der Länder mit mittlerem Einkommen bei 0,34%, in der unteren Kategorie der Länder mit

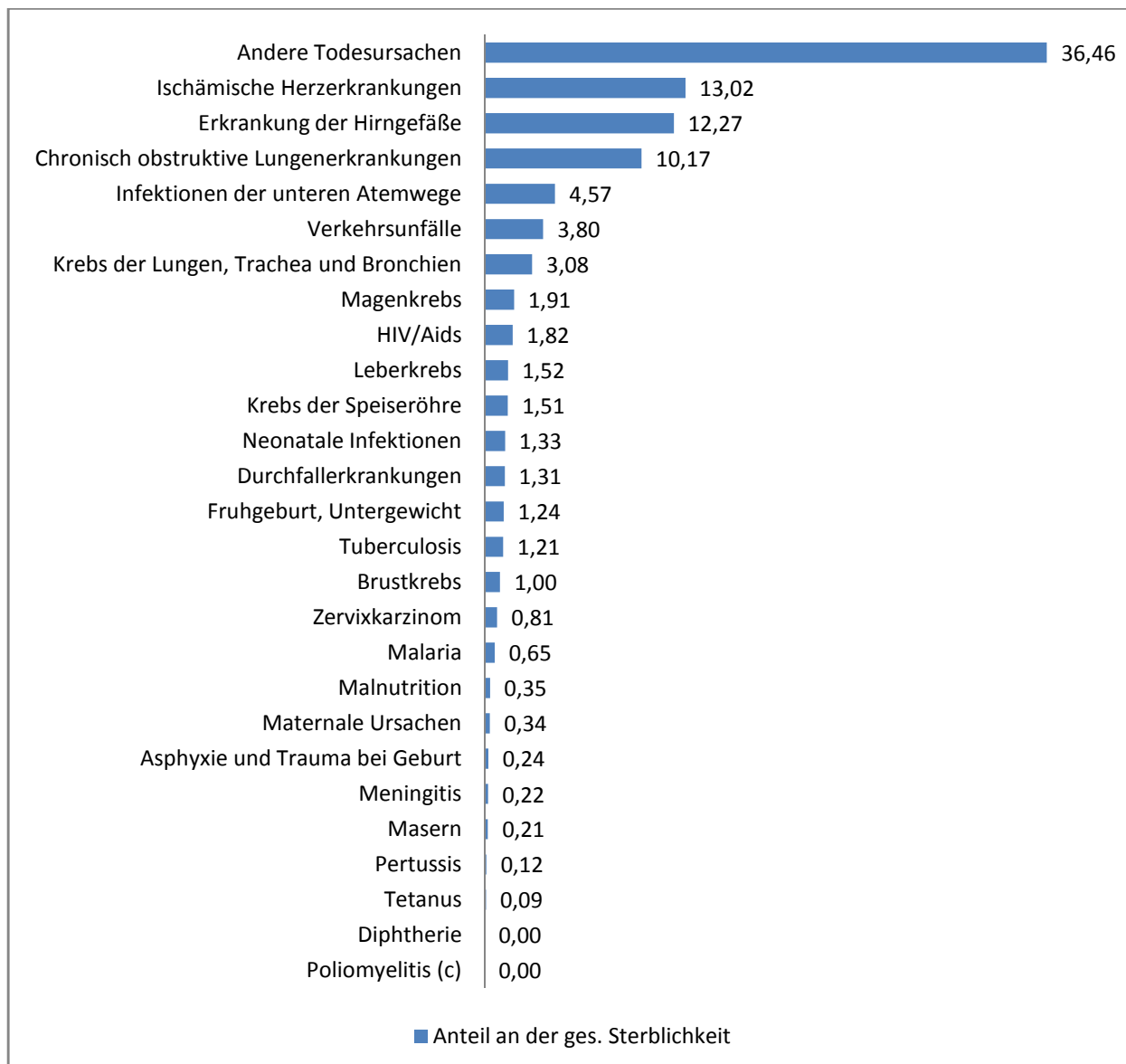
mittlerem Einkommen bei 0,24% und in den Ländern mit niedrigem Einkommen bei 0,23%. Es lässt sich anmerken, dass der Anteil in den ressourcenarmen Ländern geringer ist (Anhang 7).

- Zukünftige Entwicklung der Erkrankung

Die Abschätzung der zukünftigen Entwicklung des Ausmaßes des Zervixkarzinoms könnte bei der Frage nach der Prioritätsebene der Prävention des Zervixkarzinom in den ressourcenarmen Ländern Orientierungshilfe leisten. Die tabellarische Zusammenfassung der globalen Krankheitslast sowie der spezifischen Krankheitslast des Zervixkarzinoms (Anhang 6) zeigt zunächst eine weitere Zunahme der Zahl der Todesfälle bei Frauen und Männern weltweit bis zum Jahr 2030. So werden im Jahr 2030 weltweit etwa 67,8 Millionen Menschen gegenüber etwa 58,8 Millionen im Jahr 2004 sterben. Das Verhältnis zwischen den Einkommensgruppen der Weltbank bleibt bestehen, so dass die ressourcenarmen Länder die wesentliche Sterblichkeitslast bei Männern und Frauen (76,53%) weiterhin tragen werden. Dabei wird das Zervixkarzinom 0,81% aller Todesfälle bei Frauen und Männern verursachen. Somit würde diese Erkrankung weit unten auf der Rangliste der häufigsten Todesursachen bei Frauen und Männern stehen (Abbildung 8).

In absoluter Zahl nimmt die jährliche Last des Zervixkarzinoms ebenfalls von etwa 268.245 auf etwa 473.550 Todesfälle bei Frauen zu, d.h. dass das Zervixkarzinom 2030 fast zweimal mehr Menschen weltweit im Vergleich zum Jahr 2004 töten wird. Interessiert man sich ferner für den Anteil an der globalen Sterblichkeit, lässt sich beobachten, dass das Zervixkarzinom weniger als einen Todesfall (0,70 weltweit gegenüber 0,81 in ressourcenarmen Ländern von allen Todesfällen bei Frauen und Männern) unter Hundert bis 2030 verursachen wird, trotz der Verdopplung der Anzahl der Todesfälle, die auf diese Erkrankung zurückzuführen sind. Bei der Betrachtung allein dieses Anteils in den Ländern mit niedrigem Einkommen ist zu sehen, dass das Zervixkarzinom mehr als einen (1,15) unter Hundert Todesfällen bei Frauen und Männern verursachen wird. Verglichen mit dem Stand des Jahres 2004 (0,53) bedeutet diese Situation eine Verdopplung der Sterblichkeitswahrscheinlichkeit aufgrund des Zervixkarzinoms.

Abbildung 8: Auswahl häufigster Erkrankungen in ressourcenarmen Ländern 2030



Datenquelle: WHO, 2009a (eigene Darstellung)

Beim Vergleich des Anteils der Todesfälle von Krebserkrankungen bei Männern und Frauen im Jahr 2004 mit dem Anteil der Todesfälle im Jahr 2030 in den Ländern mit niedrigem Einkommen lässt sich ebenfalls eine Verdopplung feststellen: 6,09% (2004) gegenüber 12,87% (2030). In diesem Zusammenhang lässt sich beobachten, dass die Anteile der meisten Krebserkrankungen an der Sterblichkeit bei Frauen und Männern in Ländern mit niedrigem Einkommen auch steigen. Beispielsweise werden sich die Anteile an der Sterblichkeit des Oropharynx- und Mundkrebses von 0,69% auf 1,39% erhöhen, die Anteile von Lungenkrebs, Trachea und Bronchien von 0,58% auf 1,48% steigen (Tabelle 6 & 7).

Dies zeigt ein Trend in Richtung einer Verschiebung von infektiösen zu nicht infektiösen Erkrankungen auf, der eben von Mathers & Loncar (2005) beobachtet wurde. Trotz dieser Verschiebung wird das Zervixkarzinom in diesen Ländern eine vergleichsweise seltene Erkrankung bleiben.

Tabelle 7: Die 10 häufigsten Krebserkrankungen in den Ländern mit niedrigem Einkommen 2030

Frauen und Männer			Frauen		
Rang	Krebserkrankung	% total	Rang	Krebserkrankung	% total
1	Lungen, Trachea und Bronchien	1,48	1	Zervixkarzinom	1,15
2	Mund + Oropharynx Krebs	1,39	2	Brustkrebs	1,03
3	Zervixkarzinom	1,15	3	Krebs der Speiseröhre	0,50
4	Krebs der Speiseröhre	1,07	4	Mund + Oropharynx Krebs	0,49
5	Brustkrebs	1,03	5	Magenkrebs	0,40
6	Magenkrebs	0,87	6	Eierstockkrebs	0,32
7	Leberkrebs	0,79	7	Lymphadenom, multiples Myelom	0,31
8	Lymphadenom, multiples Myelom	0,72	8	Lungen, Trachea und Bronchien	0,30
9	Prostatakarzinom	0,60	9	Darm- Rektumkrebs	0,27
10	Darm- Rektumkrebs	0,59	10	Leberkrebs	0,27
Total Krebs		12,87	Total Krebs		6,45

Datenquelle: WHO, 2009a (eigene Darstellung)

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Zervixkarzinom in den ressourcenarmen Ländern trotz fehlender funktionsfähiger Screeningprogramme und Therapiemöglichkeiten im Augenblick als eine vergleichsweise seltene Erkrankung angesehen werden kann.

4.2.2 Lokale Perspektive: Tansania

Die Auseinandersetzung mit der Fragestellung dieser Arbeit auf Landesebene wird mit dem Beispiel der Vereinigten Republik Tansania illustriert. Das Land besteht aus einem Festlandgebiet und küstennahen Gebieten (*Tanzania Mainland*) sowie aus Inseln (*State of Zanzibar*). Das Land liegt in der Region Ostafrika zwischen Kenia und Uganda im Norden, Ruanda, Burundi und der Demokratischen Republik Kongo im Westen, Sambia, Malawi und Mozambik im Süden und der indischen Ozean im Osten (WHO, 2009f). Laut dem Datenreport 2009 der Deutschen Stiftung für Weltbevölkerung leben Mitte 2009 etwa 43,7 Millionen Menschen in Tansania (DSW, 2009). Die unter dem Erkrankungsrisiko an Zervixkarzinom lebenden Bevölkerung wird auf 11,14 Millionen eingeschätzt (Castellsagué et al., et 2007). Dies bedeutet, dass die Risikopopulation in Tansania groß ist. Im Zusammenhang mit der Feststellung von Goldie et. (2008), derer zufolge Länder mit größerer Risikopopulation eine erhebliche DALY-Anzahl mit den Impfungen gewinnen können,

kann man in Tansania auf besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis als in anderen armen Ländern erwarten. Aufgrund der Unterteilung des Landes in Festlandgebiet und küstennahen Gebieten sind zwei unabhängige Ministerien in jeweiligem Landesteil für Fragen bezüglich der Gesundheit zuständig (WHO, 2009f). Die Finanzierung der Ausgaben für die Gesundheitsversorgung wird vorwiegend von der tansanianischen Regierung mit einem Anteil von etwa 33,4% der Ausgaben getragen. Andere wichtige Finanzierungsquellen sind internationale öffentliche und private Geldgeber sowie Haushaltsbeiträge. Die Ausgaben für die Gesundheitsversorgung 2005/2006 lagen bei 24,5 US-Dollar pro Kopf. Diese lag unter dem minimalen Wert, der nach der Vorstellung der Kommission für Makroökonomie der WHO erforderlich ist, um ein minimale Basisversorgung in ressourcenarmen Ländern sicherzustellen (MHSW/TM, 2008). Die Wahl des Landes Tansania als Beispiel wird unter anderem durch die Ergebnisse der Literaturrecherche motiviert. So ist der Literatur zu entnehmen, dass dieses Land zu den Ländern mit hohen Inzidenzraten gehört. Bezüglich des Zervixkarzinoms betragen die Alter standardisierten Inzidenzrate und Mortalitätsrate im Jahr 2007 jeweils 68,6 und 55,6 pro 100.000 Frauen. In absoluter Zahl bedeutet dies, dass etwa 7.515 Gebärmutterhalskrebs mit 6009 Todesopfern bei Frauen in diesem Land jährlich festgestellt werden (Castellsagué et al., et 2007). Diesen Angaben zufolge sterben folglich jährlich etwa 80% der Personen mit diagnostiziertem Gebärmutterhalskrebs.

Die Gesundheitsindikatoren in Tansania zeigen, dass die allgemeine Sterblichkeit bei 15 pro Tausend Einwohner liegt (DSW, 2009). Die Lebenserwartung bei der Geburt wird unterschiedlich eingeschätzt. Laut Angaben der WHO lag die Lebenserwartung im Jahr 2004 in Tansania bei 49 Jahren für Frauen und 47 Jahren für Männer (WHO, 2006). Vergleicht man diese Angaben mit den aktuellen Angaben der Deutschen Stiftung für Weltbevölkerung, gibt es scheinbar eine Zunahme der Lebenserwartung. Diese soll um 54 und 53 Jahren bei jeweils Frauen und Männern im Jahr 2009 liegen (DSW, 2009). Dem tansanianischen Ministerium für Gesundheit und soziale Wohlfahrt (2008) zufolge zählt das Land zu denen, die eine erhebliche Krankheitslast aufweisen. Wahrscheinlich aufgrund der Existenz zweier unabhängige Ministerien für Gesundheit und Soziale Wohlfahrt in Tansania standen Daten zur globalen Krankheitslast auf Landesebene nicht zur Verfügung. Von daher beziehen sich die folgenden Angaben auf die Landesteile. Bei der an den Küsten lebenden Bevölkerung bestehen die wesentlichen Todesursachen in absteigenden Reihenfolge aus Malaria, Pneumonie, Anämie, HIV/Aids, Tuberkulose, Frühgeburt, Asphyxie bei Geburt, Malnutrition, Herz-Kreislaufkrankungen etc. (MHSW/TC, 2007). Bei der Bevölkerung in der Altersgruppe 5 Jahre und mehr des Festlandgebiets Tansania zählten 2006 zu den zehn häufigsten Todesursachen: Malaria mit Komplikationen (18%), HIV/Aids (11%),

Malaria ohne Komplikation (10%), Tuberkulose (7%), Anämie (6%), Sichel-Zellerkrankungen (5%), Pneumonie (4%), Vergiftung (4%), Durchfall (3%), Herzinfarkt (2%) (MHSW/TM, 2008). In den hierbei herangezogenen Distriktberichten wurde das Zervixkarzinom nicht einmal erwähnt, obwohl in einem der Berichte eine Übersicht zu den zwanzig häufigsten Todesursachen präsentiert wurde.

Dennoch beschrieb „*the Association of Gynaecologists and Obstetricians of Tanzania*“ (AGOTA) in ihrem Schreiben zum „*Global Call to stop Cervical Cancer*“ die Krankheitslast des Zervixkarzinoms in Tansania folgendermaßen: „*This terrible disease is one of the most common causes of cancer related death in Tanzania [...]. Cervical Cancer afflicts women in their prime of life, and the ripples of this devastating disease are felt for their children, grandchildren, and larger communities*“ (PATH, CCA & UICC, 2009: 27). Genaue Angaben zu der Erkrankung in Tansania wurden von dieser Organisation dabei nicht angegeben. Ausführliche Informationen zu der Krankheitslast des Zervixkarzinoms in Tansania gibt es beispielsweise nur in dem „*HPV and Cervical Cancer World Report 2007*“.

Im Zusammenhang mit der geographischen Lage des Landes wird dabei darauf hingewiesen, dass Tansania zu einer Region gehört, in der etwa 34,5% der Frauen in der allgemeinen Bevölkerung ein HPV-Infektionsrisiko zu einem festgelegten Zeitpunkt haben. Mit den oben genannten Erkrankungs- und Sterbefällen pro Jahr ist das Zervixkarzinom die häufigste Krebserkrankung bei den Frauen in der Altersgruppe 15 bis 44 Jahren in Tansania, wobei etwa 72,5% der Fälle auf die HP-Virentypen 16/18 zurückzuführen sind. Als Einflussfaktoren der Erkrankung in Tansania gelten HIV/Aids mit einer Inzidenzrate von 6,5% in der Altersgruppe 15-49 Jahre, der Tabakkonsum bei Frauen (1,3%), die hohe Fertilitätsrate (5,6 Kinder pro Frau) sowie die Nutzung oraler Verhütungsmethoden bei den Frauen (5,3%) (Castellsagué et al., et 2007).

Die aktuelle Krankheitslast des Zervixkarzinoms in Tansania ist nach Angaben von AGOTA wesentlich auf die Probleme mit den Früherkennungsuntersuchungen und Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen, welche die Frauen nicht rechtzeitig erreichen. Dabei ließen sich ebenfalls keine Angaben zu den Teilnahmeraten von Frauen an Früherkennungsuntersuchungen sowie zu den Behandlungsmöglichkeiten in diesem Land ermitteln.

4.3 Finanzierung und Nachhaltigkeit

An der Finanzierung von Impfstoffen und Impfprogrammen für die ressourcenarmen Länder sind die unterschiedlichen Akteure, die oben beschrieben wurden, beteiligt. Um ein Bild über das Verhältnis der Kostenübernahme zwischen diesen Akteuren zu vermitteln, wird hierbei Bezug auf die Studie von Lydon et al. (2008b) genommen. Dabei wird der Anteil der Kosten für Impfprogramme zwischen 2005-2010, der von den Regierungen ressourcenarmer Länder getragen wird, auf 42% eingeschätzt. Die verbleibenden Kosten werden von GAVI und kooperierenden Ländern getragen. So werden die Anteile der Mittel aus multilateraler und bilateraler Zusammenarbeit auf 15% sowie aus sonstigen Quellen auf 6% eingeschätzt. Aus dieser Perspektive stellen die lokalen Regierungen dieser Länder die wesentlichen Kostenträger der lokalen Impfprogramme dar. Die Global Alliance for Vaccines and Immunization stellt den zweiten wichtigen Kostenträger von Impfungen (etwa 37% der gesamten Kosten für Immunisierung) in ressourcenarmen Ländern dar (Lydon et al, 2008b). Die GAVI-Finanzierung basiert auf folgende Prinzipien (Milstien et al., 2008: 670):

- *Catalytic*: based on the principle that the recipient country government and its partners will invest more in immunization;
- *Additive*: there would be non-substitution of existing immunization investments;
- *Resulting in price reduction*: 5 years' volume would drive prices down to their "mature" levels;
- *Promoting financial sustainability*: midway through the GAVI support period countries would define how they anticipated transitioning their resources away from GAVI dependence.

Das Finanzierungsmodell von GAVI kann in diesem Sinne als eine punktuelle Finanzierung jedes neu eingeführten Impfstoffs gesehen werden, das sich über einen Zeitraum von fünf Jahren erstreckt. Es ist insofern kurzfristig und kein Ersatz für die nationale staatliche Finanzierung von Impfprogrammen. Mit diesen Finanzierungsstrategien plant GAVI selbst ein Budget von etwa 580 Millionen US-Dollar im Jahr 2009 für Impfstoffe und begleitende Maßnahmen ein (z.B. Bildung und Ausstattung des Personals, Kommunikation und Management etc.). Dieses Budget soll bis 2013 bei etwa 720 Millionen US-Dollar liegen (WHO, 2008). Zu beobachten ist, dass die Anfänge des Konzepts nachhaltiger Finanzierung von Impfstoffen (financial sustainability) eng mit dem Finanzierungsmodell von GAVI verbunden sind. Bei der Suche nach einer Erläuterung dieses Konzepts, stellt man fest, dass das, was unter nachhaltiger Finanzierung verstanden werden soll, kurz nach Entstehung des Konzeptes zwischen der Global Alliance und den antragberechtigten Ländern umstritten war.

Eine begriffliche Definition des Konzeptes wurde deshalb im Juni 2001 von Vertretern der WHO, des amerikanischen Impfprogramms für Kinder (PATH-USA), der *United States Agency for International Development* (USAID) sowie von Vertretern der GAVI-antragberechtigten Länder (Bangladesch, Benin, Ukraine und Zimbabwe) im Rahmen eines Workshops formuliert. So soll unter der nachhaltigen Finanzierung von Impfstoffen auf Landesebene „*the ability of a country to mobilize and efficiently use domestic and supplementary external resources on a reliable basis to achieve current and future target levels of immunization performance in term of access, utilization, quality, safety and equity*” (Milstien et al., 2008: 6201) verstanden werden. So könnte die nachhaltige Finanzierung als die Gewährleistung der langfristigen effektiven Finanzierung eines Impfstoffs von den lokalen Regierungen und deren Kooperationspartnern interpretiert werden.

Zur Sicherstellung dieser nachhaltigen Finanzierung von Impfstoffen und Impfprogrammen in den GAVI-antragberechtigten Ländern entwickelte GAVI zunächst ein Instrument, nämlich den so genannten „*Financial Sustainability Plan*“ (FSP). Aufgrund der Einschränkung der Startfinanzierung auf fünf Jahre müssen die antragberechtigten Länder spätestens drei Jahre nach Erhalt der initialen Finanzierung den „*Financial Sustainability Plan*“ (FSP) vorlegen. Dieser Plan beinhaltet einerseits eine Bestandsaufnahme des finanziellen Bedarfs und der vorhandenen Ressourcen des nationalen Impfprogramms innerhalb der Finanzierung des gesamten Gesundheitssystems. Andererseits beschreiben die Regierungen in diesen Dokumenten ihre Strategien für die Mobilisierung von Finanzmitteln und deren effektive Ausgabe zum Aufbau eines kurz- und langfristigen nationalen Immunisierungsprogramms. An der Entwicklung des Plans müssten sich das Ministerium für Gesundheit, das Ministerium für Finanzen sowie weitere Koordinierungsbehörden und Geldgeber beteiligen (GAVI, 2007).

Damit lässt sich die Frage nach dem Vorhandensein einer nachhaltigen Finanzierung von Impfstoffen allgemein und insbesondere für die HPV-Impfungen verknüpfen.

Die von GAVI entwickelten Finanzierungsstrategien sollen die Nachhaltigkeit der Finanzierung von Impfstoffen in ressourcenarmen Ländern sicherstellen. Es lässt sich dennoch eine Vielzahl von Schwierigkeiten bei der Umsetzung feststellen. Im Zusammenhang mit den vier Prinzipien (Katalysator, additiv, Preissenkung der Impfstoffe durch GAVI-Finanzierung, Nachhaltigkeit), auf denen GAVI ihre nachhaltigen Finanzierungsstrategien aufbaut, kristallisieren sich folgende Problembereiche heraus. GAVI erkennt einerseits, dass die Entwicklung von Impfstoffpreisen nicht vorhersagbar ist, was dann die Einschätzung der zukünftigen erforderlichen und fehlenden Finanzen schwer macht.

Zusätzlich lässt sich ebenfalls beobachten, dass die Annahme von GAVI, dass Preise neuer Impfungen durch deren 5-Jahresfinanzierung kontrolliert und günstig gestellt werden könnten, leider nicht erreicht werden könnte (Milstien et al., 2008). Andererseits übte GAVI damals Kritik der eigenen Vorgehensweise folgendermaßen: *„The Financing Task Force (FTF) of the Global Alliance for Vaccines and Immunization was somewhat naive about national budgets, the economic world and the life cycle of projects, which hindered implementation of financial sustainability of vaccine and immunisation programmes”* (GAVI, 2007: 20). Dies lässt die Schlussfolgerung ziehen, dass das nachhaltige Finanzierungskonzept der GAVI bei seinen Grundannahmen bisher nicht optimal funktioniert.

Wie im folgenden Abschnitt ebenfalls erkennbar ist, impliziert die Zunahme der Kosten für Immunisierung eine neue Zuordnung von vorhandenen Ressourcen, welche wahrscheinlich nur zuungunsten anderer Gesundheitsprobleme erfolgen kann.

„When exhaustive debates on additional funding were held, the maintenance of macroeconomic stability became a serious problem. The different sectors were unable to absorb the resource implications of the financial sustainability plan into their sector budget, as fixed spending ‘ceilings’ meant that adding the cost of the immunization programme would have led to significant displacement of already available resources”(GAVI, 2007:20).

Diese Beobachtung zwingt zum Nachdenken über das „additive-Prinzip“ des Finanzierungsmodells von GAVI. Man kann zwar feststellen, dass der Finanzierungsanteil von GAVI für neue Impfungen zwar von der GAVI selbst als additiv gesehen werden kann.

Unklar bleibt aber die Frage, ob die Empfänger (lokale Regierungen), die gleichzeitig mit engen Budgets zu tun haben und auch einen Teil finanzieren müssen, additiv oder substitutiv mit ihren Teilleistungen umgehen. Eine nachhaltige Finanzierung sowohl von neuen als auch bestehenden Impfungen setzt sicherlich voraus, dass das additive-Prinzip auf der Seite der GAVI sowie auf Seite der Empfänger wirkt. Eine Bewertung der Umsetzung des nachhaltigen Finanzierungsplankonzepts der GAVI in den antragberechtigten Ländern zeigte tatsächlich diese Problematik. Ende des Jahres 2006 verfügten 55 GAVI-antragberechtigte Länder über einen nachhaltigen Finanzierungsplan ihres Immunisierungsprogramms, darunter 27 auf dem afrikanischen Kontinent (GAVI, 2007). Bei der Frage, mit welchen Finanzquellen die genannten GAVI-antragberechtigten Länder nachhaltig Impfungen finanzieren werden, ergab die Bewertung dieser nachhaltigen Finanzierungspläne von 50 Ländern folgendes Ergebnis: Die meisten Länder (98%) nannten die Allokationen ihrer Regierungen sowie die Finanzierung durch internationale Geldgeber als Finanzierungsmöglichkeit für Impfungen.

In den nachhaltigen Finanzierungsplänen von 56% dieser Länder wurden zusätzlich private Mittel als Finanzquelle genannt. Ein noch geringerer Anteil dieser Länder weisen auf Advocacy-Aktivitäten (44% der Länder), auf Einführung von Nutzungsgebühren (20% der Länder) sowie auf sonstige innovative Strategien (6%) hin, die ihr Impffinanzierungssystem nachhaltig sicherstellen könnten (Kamara et al., 2008). So zeigt sich, dass die nachhaltige Finanzierung von Impfungen in diesen Ländern im Wesentlichen auf die oben genannten Finanzquellen baut. Diese unterschiedlichen genannten Finanzierungsquellen haben aber Grenzen. Kamara et al. (2008) zufolge passt die Finanzierung von Impfungen und Impfprogrammen durch Nutzungsgebühren nicht mit Prinzipien der GAVI zusammen d.h., dass keine Gebühr von Impffempfängern im Rahmen der GAVI-Finanzierung verlangt werden darf. Hierbei wird zum einen befürchtet, dass durch die Einbeziehung von Gebühren bei Impfungsempfängern in die Finanzierung von Impfungen die Vorstellung über Impfprogramme der GAVI als ein globales öffentliches Gut in Frage gestellt wird. Zum anderen könnten diese Gebühren so genannte Externalitäten (z.B. arme Haushalte werden solche Leistungen weniger in Anspruch nehmen) hervorrufen (Kamara et al., 2008). Aus diesem Grund kann diese Finanzierungsquelle in die Diskussion über die Finanzierung der HPV-Impfung in den ressourcenarmen Ländern nicht berücksichtigt werden.

Wie lässt sich nun die nachhaltige Finanzierung durch staatliche sowie bilaterale und multilaterale Finanzierungsmechanismen sicherstellen? Lydon et al. (2008b) suchten nach einer Antwort auf diese Frage indem sie beispielsweise die erforderlichen Finanzmittel seitens der Regierungen für Impfprogramme mit dem Finanzvolumen des Gesundheitswesens im Zeitraum 2005-2010 in den GAVI-Ländern verglichen. Dabei fanden sie heraus, dass die Kosten für ein Immunisierungsprogramm die gesamten Ausgaben für die Gesundheitsversorgung von 10% in acht GAVI-Ländern und sogar von 20% in zwei GAVI-Ländern überschreiten. Damit war das Grundargument gelegt, um die Erreichbarkeit einer nachhaltigen Finanzierung von Immunisierungsprogrammen anhand der bisher vorhandenen Strategien in vielen GAVI-Ländern als fraglich einzustufen (Lydon et al., 2008b). Ein weiterer Grund, warum die Sicherstellung einer nachhaltigen Finanzierung für Impfungen in einigen GAVI-Ländern in Zweifel gezogen werden darf, hat mit einer weiteren Beobachtung von Lydon et al.(2008b) zu tun der zufolge, „*the willingness of national governments to finance immunization increases with income levels*“ (Lydon et al., 2008b: 6712). Also je ärmer das Land ist, desto geringer ist die Bereitschaft der Regierung, Impfstoffe und Impfprogramme zu finanzieren. Also mit den vorhandenen Ressourcen in den armen Ländern lässt sich die Finanzierung von Impfstoffen nachhaltig nicht sicherstellen.

Diese Situation kann wahrscheinlich eine mögliche Erklärung für die Tatsache sein, dass „*all poor countries, irrespective of where they are in the world, are still largely dependant on external support to fund their vaccines and routine immunization programmes*“ (Lydon et al., 2008a: 6731). Dies bedeutet, dass jedes Kostenwachstum in diesem Bereich sowohl mit einer Zunahme der Abhängigkeit dieser Länder als auch mit einer Zunahme der Beitragsvolumensgröße internationaler Geldgeber verbunden ist. Die Bemühungen internationaler Geldgeber diesem Trend nachzukommen sind in den Berichten der GAVI erkennbar. So lässt sich anhand der Budgetplanung GAVI ein Wachstum von 2009 bis 2013 von etwa 580 Millionen US-Dollar im Jahr 2009 auf etwa 720 Millionen US-Dollar feststellen (WHO, 2008). Nur ist eben in den anderen Berichten dieser Organisation nachzulesen, dass „*the demand from GAVI-eligible countries for new and under-used vaccines is growing dramatically with the addition of the first new vaccines against pneumococcal and rotavirus diseases*“ (GAVI, 2009a: 37).

Dies bedeutet, dass der finanzielle Spielraum der GAVI gegenüber der Nachfrage als eng angesehen werden darf. Bezugnehmend insbesondere auf die Region Subsahra Afrika sagte Batson (2005) auch bei den weiteren externen Finanzquellen aus, dass „*external donors provide critical funding to augment the health budgets generally and immunization specifically. However, this support is usually unpredictable and inadequate to fill the funding gaps, with commitments generally limited to only one year* (Batson, 2005: 690). D.h. ebenfalls eine nachhaltige Finanzierung von Impfstoffen für ressourcenarme Länder seitens externer Geldgeber auch fraglich ist.

Weiterhin machte die GAVI aber in ihrem Jahresbericht 2008 unter anderem zwei unerfreuliche Feststellungen: „*The global financial crisis is having an impact on all areas of government funding in both donor and implementing countries [...] and future financial needs are no longer met by donor support and a divergence is growing between country needs and predicted funding*“ (GAVI, 2009a: 37 & 5). GAVI und weitere internationale Geldgeber betreffend fügt GAVI ferner hinzu, dass „*very few organisations are able to provide financial projections that extend beyond two or three years into the future*“ (GAVI, 2009a: 37). Insofern kann man nicht die Augen vor den Tatsachen verschließen, dass die oben beschriebenen finanziellen Probleme in den ressourcenarmen Ländern sich gravierend entwickeln werden. Es gibt seitens von GAVI ein Umdenken ihres Konzeptes der nachhaltigen Finanzierung mit dem im Jahr 2008 eingeführten Konzept der Ko-Finanzierung. Dabei heißt es, dass „*countries start co-financing when they introduce new vaccines, or receive continued support for existing vaccines beyond the first five years of GAVI support*“ (GAVI, 2009a: 38).

Geht man aber davon aus, dass diese Länder hier wieder zum Teil mit der Unterstützung anderer internationaler Organisationen rechnen, um mitfinanzieren zu können, dann scheint es trotz neuer Begrifflichkeit keine große Änderung im Finanzierungssystem zu geben. Insofern kann festgehalten werden, dass das Vorhandensein einer nachhaltigen Finanzierung von Impfstoffen allgemein und von den HPV-Impfungen insbesondere in diesen Ländern noch eine offene Frage ist.

Diese Schlussfolgerung bezogen auf Tansania sowie auf die HPV-Impfungen wurde von der folgenden Aussage von Miranda & Balkin bei der Konferenz des Entwicklungsfonds der Vereinten Nationen für Frauen (United Nations Development Fund for Women) (UNIFEM) im September 2007 in Brüssel bekräftigt : „*In Tanzania, for example, the annual health budget in 1996 was US\$2.18 per capita, and a HPV vaccine that costs 150 times this amount would clearly be out of the question. Tanzania is hardly alone in its budgetary limitations*”(Miranda & Balkin, 2007:8). Im Vergleich mit den Angaben des tansanianischen Ministeriums für Gesundheit (2008), dem zufolge die Ausgaben pro Kopf für die Gesundheitsversorgung 2005/2006 bei 24,5 US-Dollar liegen, lässt sich zwar eine deutliche Zunahme der Ausgaben pro Kopf in Tansania feststellen. Diese Summe bleibt aber weiterhin unter dem minimalen Wert der WHO, um eine entsprechende Basisgesundheitsversorgung in Tansania zu gewährleisten.

4.4 Umsetzbarkeit der HPV-Impfung in ressourcenarmen Ländern

Die Beantwortung der Frage nach der Umsetzbarkeit der HPV-Impfungen in den ressourcenarmen Ländern wurde von der WHO als Voraussetzung für die Einführung genannt: „*WHO[.....] recommends that routine HPV vaccination should be included in national immunization programmes, provided that:[.....] vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured (WHO, 2009c: 128)*. Was die WHO genauer darunter versteht, kann in Verbindung gebracht werden mit dem Kriterium (Ease of implementation) der evidenzbasierten Prioritätensetzung von Baltussen & Niessen (2006). Hierbei werden zwei Aspekte diskutiert, nämlich die Bereitstellungsstrategien der HPV-Impfungen sowie die Erreichbarkeit der erforderlichen minimalen Impfabdeckung von 70% (Swedish Council on Technology in Health Care-SBU, 2008).

- Vorhandene Bereitstellungsstrategien der Impfstoffe

Die Bereitstellungsstrategien der HPV-Impfungen in jedem Land werden wahrscheinlich von der Frage abhängig sein, ob das Land eine Startfinanzierung von GAVI bzw. vom PAHO-Revolving-Fund bekommen kann oder nicht. Da die Möglichkeit eine Startfinanzierung für die meisten hier angesprochenen Länder durch die GAVI besteht, wird eben die Frage des Vorhandenseins eines Bereitstellungsschemas auf der Ebene dieser Länder diskutiert. Dabei lässt sich feststellen, dass GAVI die Ansicht vertritt, dass die HPV-Impfungen mit bestehenden „schulbasierten Impfungen“ wie Cholera und Typhus synergisch kombiniert werden können unabhängig davon ab, ob ein Expanded Program of Immunization (EPI) in diesem Land vorhanden ist. Die Immunisierungsteams müssen zu den Schulen oder Ortschaften gehen. Diskutierte Probleme bei diesem Konzept sind unter anderem die niedrigen Einschulungsraten insbesondere bei den Mädchen, mögliche Vorstellungen über die Auswirkungen der HPV-Impfungen auf deren Fertilität, Koordinierungsmechanismen zwischen Impfungsteams und Schulbehörden, Aufstellungen neuer Impfkarten etc. (GAVI, 2008). Zu der Frage, wie diese Hürden überwunden werden können, kann man im Augenblick nur wenige Angaben machen.

Laut GAVI sind dafür gute Management sowie Integrationsprogramme der HPV-Impfungen erforderlich (GAVI, 2008), die sich aber wahrscheinlich negativ auf die Kosteneffektivität der Intervention auswirken können. Im Zusammenhang der oben beschriebenen Immunisierungsstrategie stellt man sich die Frage, warum die DPT3-Impfungen statt die Impfungen gegen Cholera und Typhus viel häufiger bei der Frage nach der Erreichbarkeit einer hohen Impfabdeckungsrate mit den HPV-Impfungen einbezogen werden. Daten über eine mögliche Kombination der HPV-Impfungen mit den DPT3 bei der Bereitstellung waren nicht greifbar. Die Eventualität einer solchen Strategie lässt sich aber nicht ausschließen.

- Erreichbarkeit der erforderlichen Impfabdeckungsraten

Bezugnehmend auf die Aussage der WHO, dass „*models predict that vaccination programmes for young adolescent females [...] will substantially reduce the incidence of cervical cancers associated with vaccine-related HPV types if coverage is high (>70%) [...]*“ (WHO, 2009c:127) kann die Erreichung einer hohen Impfabdeckungsrate in den ressourcenarmen Ländern als ein weiterer Bestimmungsfaktor des Stellenwerts der HPV-Impfungen in diesen Ländern gesehen werden. Bezüglich der Frage, ob eine hohe Abdeckungsrate erreicht werden kann, wird hierbei eine mögliche Entwicklung der Immunisierungsraten mit den HPV-Impfungen gemäß einem Szenario analysiert, welches von Goldie et al. (2008) entwickelt wurde.

Wie vorhin angedeutet, wird die Frage danach, ob eine hohe Impfdeckungsrate mit den HPV-Impfungen in den ressourcenarmen Ländern erreicht werden kann, häufiger in Anlehnung auf die Entwicklung der Immunisierungsraten bei den drei Impfstoffen gegen Diphtherie, Pertussis und Tetanus (DPT3) diskutiert. So gingen Goldie et al. (2008) von der Erfahrung mit dem DPT3-Impfungsbeispiel aus und generierten Daten, mit denen sich die eventuelle Einführung und die Entwicklung der Impfquote der HPV-Impfungen in die GAVI-Länder beschreiben lassen. Laut diesem Szenario hätte man in zwanzig (20) GAVI-Länder die HPV-Impfungen im ersten Jahr eingeführt. Die Einführung wäre in diesem Fall auch in allen 72 GAVI-Ländern erst innerhalb von fünf Jahren abgeschlossen. Schaut man auf die Entwicklung der Immunisierungsraten im Laufe der Zeit, dann lassen sich folgende Erkenntnisse ableiten: Etwa 15,3% (11 Länder) der 72 GAVI-Länder wären in der Lage drei Jahre nach Aufnahme der HPV-Impfungen in deren nationalen Impfprogramme eine Abdeckungsrate von mindestens 70% zu erreichen. Dieser Anteil erhöht sich allmählich und wird 5 Jahre nach der Aufnahme bei etwa 57% (41 Länder) liegen. Dagegen hätten aber etwa 43% (31) von den 72 Ländern fünf Jahre nach der Aufnahme der HPV-Impfungen die erforderliche Impfdeckung nicht erreicht.

Dies bedeutet, dass die Startfinanzierung durch die GAVI in diesen Ländern nach fünf Jahre ablaufen wird, bevor das Abdeckungslevel von 70% erreicht wird. Bei den Ländern, die HPV-Impfungen in ihren nationalen Impfprogramme früh aufgenommen hätten und somit über zehn Jahre in diesem Szenario beobachtet wurden, lässt sich feststellen, dass die Immunisierungsraten von 70% in etwa einem Drittel (6 unter 20) der Länder ausbleiben wird. Diese Beobachtung erlaubt in sich keine allgemeine Aussage darüber, wie das Erreichen einer Impfdeckung von mindestens 70% in allen 72 GAVI-Ländern zehn Jahre nach Aufnahme der HPV-Impfungen aussehen wird. Jedoch ist diese Beobachtung einerseits ein Hinweis darauf, dass das Erreichen einer hohen Immunisierungsraten mit den HPV-Impfungen in einigen GAVI-Ländern mehr als zehn Jahre erfordert. Andererseits lässt sich feststellen, dass der Vergleich mit den DPT3-Impfungen ein Problem verbirgt. Ein ähnliches Impfprogramm für Adoleszenten mit Fokus auf die DPT3-Impfungen existiert derzeit in den meisten armen Ländern nicht (Brabin et al., 2008). Insofern können die oben beschriebenen Einschätzungen als sehr optimistisch angesehen werden.

Den Einschätzungen von Goldie et al. (2008) zufolge könnte in Tansania eine Impfdeckungsrate von 71,2% mit den HPV-Impfungen im dritten Jahr nach der Einführung erreicht werden. GAVI geht davon aus, dass die Aufnahme der HPV-Impfungen in die nationale Immunisierungsprogramm in Tansania im Jahr 2015 erfolgen kann (GAVI, 2008). Verbindet man beide Einschätzungen miteinander heißt es, dass die Impfdeckung mit den HPV-Impfungen 2018 in Tansania das von der WHO erforderliche Niveau erreichen kann.

Jedoch ist eben zu beobachten, dass Tansania im Jahr 2006 noch kein Impfprogramm für Adolescenten mit Fokus auf die DPT3-Impfungen besaß. Von daher stellt sich die Frage nach der Zuverlässigkeit dieser Einschätzungen in Tansania. Eine weitere Problemebene dieser Einschätzungen bezieht sich auf die Immunisierungsstrategien von GAVI, bei denen die HPV-Impfungen möglicherweise mit der Cholera und Typhus Impfungen kombiniert werden könnten. In diesem Fall dürfte man auf eine langsamere Entwicklung der Impfquoten erwarten, da diese Impfungen einen geringen Bezug zu den nationalen Impfprogrammen haben. Dies bedeutet, dass Länder wie Tansania, die eine Abdeckung von 70% der Zielgruppe innerhalb drei Jahren erreichen könnten wahrscheinlich eine längere Zeit dafür brauchen.

4.5 Kosteneffektivität der HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern

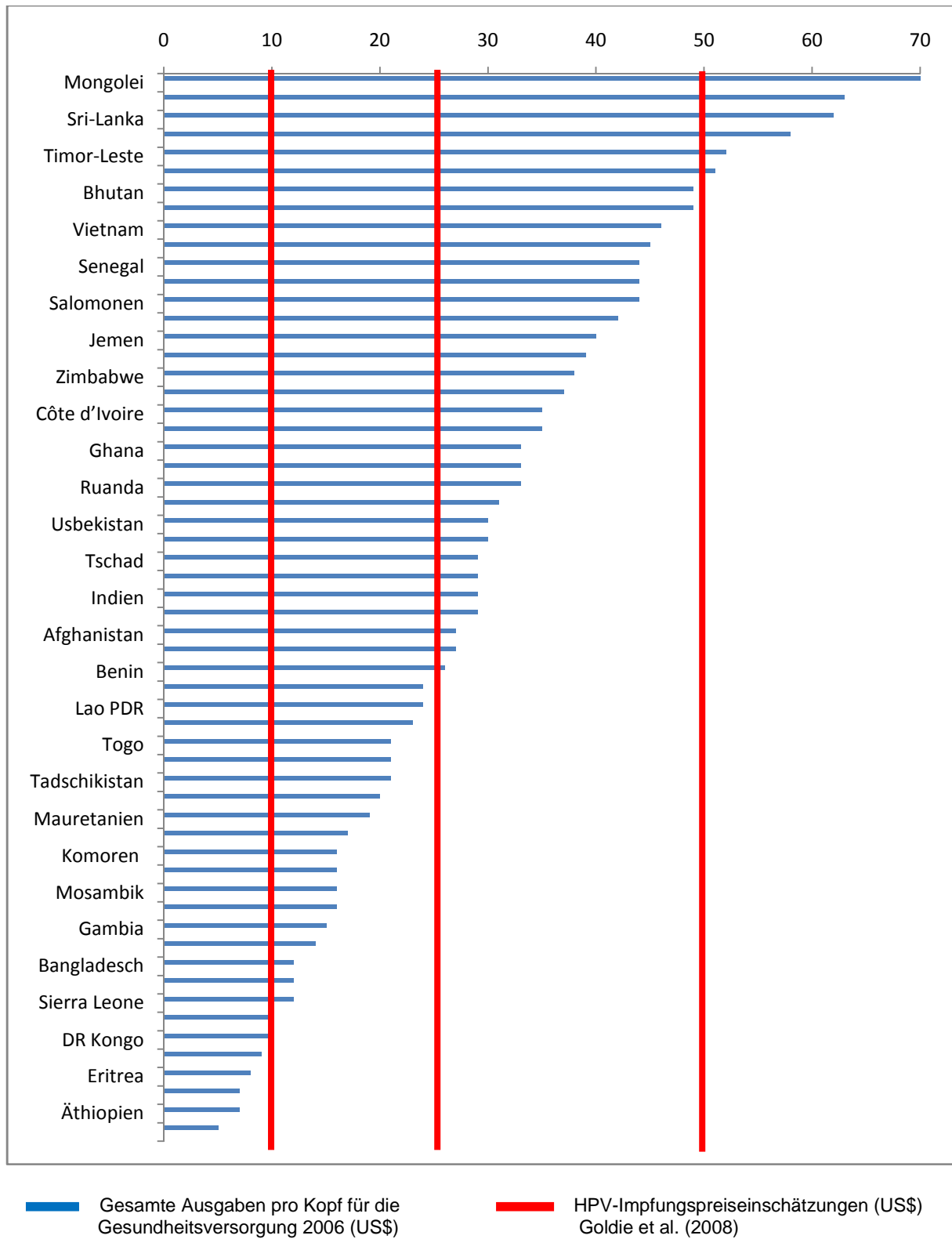
Der Kommission für Makroökonomie und Gesundheit der WHO zufolge, können die Kosten einer Intervention pro gewonnenem Lebensjahr (DALY) in einem Land als guter Wert für eine Kosteneffektivität der Intervention betrachtet werden,

wenn diese Kosten weniger als ein Drittel des Bruttoinlandsproduktes pro Kopf des Landes betragen. Sollte ein Land nicht in der Lage mit eigenen Ressourcen diese Kosten zu übernehmen, dann soll die internationale Gemeinschaft dieses Land unterstützen (WHO, 2002). Die Studie von Goldie et al. (2008) stellt eine der seltenen Studie dar, die sich mit dieser Thematik in den 72-GAVI Ländern auseinander gesetzt hat. Die Grundannahmen dieser Studie waren folgende: Preis der HPV-Impfungen (10, 25 und 50 US-Dollar), Impfquote (70%), Durchschnittsdauer zwischen Auftritt der Erkrankung und Tod (6 Jahre), Mortalität-Inzidenzratio (80%). Weitere Annahmen bezogen sich auf die Wirksamkeit der Impfungen, den Anteil der Zervixkarzinomfälle, der auf die HP-Viren 16 und 18 zurückzuführen ist, die Inzidenzraten des Zervixkarzinoms. Genaue Zahlenangaben zu diesen Annahmen gab es in der Darstellung des methodischen Vorgehens und des Ergebnisses der Studie nicht zu lesen. Mittel dieser Annahmen wurde die Anzahl der Erkrankungs- und Sterbefälle in Bezug auf das Zervixkarzinom, die durch die Einführung der HPV-Impfungen vermieden werden könnten, berechnet. Weiterhin wurden die daraus resultierenden gewonnenen Lebensjahre geschätzt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine lebenslange Verminderung des Erkrankungsrisikos am Zervixkarzinom. Die Kosten eines gewonnenen Lebensjahres würden in 49 Ländern unter 100 US-Dollar und in 59 Ländern unter 200 US-Dollar liegen, wenn die drei Dosen der HPV-Impfstoffe zehn US-Dollar kosten würden (Goldie et al., 2008). Mit diesen Ergebnissen kamen Goldie et al. (2008) zu der Schlussfolgerung, dass die HPV-Impfungen kosteneffektiv bei dem Preis von zehn US-Dollar in allen GAVI-Ländern sind,

wenn man sich auf den oben genannten Kosteneffektivitätswert der WHO bezieht. Zu bemerken ist, dass die oben erwähnte Aussage zur Kosteneffektivität von HPV-Impfungen in den GAVI-Ländern sich im Wesentlichen auf den günstigsten Preis der Impfungen bezieht. Bei den zwei weiteren Annahmen gab es in dieser Studie keine deutliche Aussage über die Kosteneffektivität der Impfungen. Die Aussagekraft dieser Studie über die Kosteneffektivität kann, abgesehen von den möglichen Preisunsicherheiten der HPV-Impfungen, als fraglich betrachtet werden, da diese Studien auf Annahmen basieren, die bisher bedenklich (Wirksamkeit, Schutzdauer) oder in ressourcenarmen Ländern schwer zu erreichen (minimale Impfquote von 70%) sind. Sollten Auffrisch-Impfungen aus diesem Grund in Frage kommen, dann könnte die Kosteneffektivität der HPV-Impfungen noch schlechtere Werte aufweisen. Hierbei wären also hohe Kosten notwendig, um längeren Schutzeffekt zu erreichen.

Um ein einfaches Bild zu dem Kostenaufwand zu vermitteln, der mit der Aufnahme der HPV-Impfungen in die Immunisierungsprogramme ressourcenarmer Länder verbunden ist, wird hierbei beispielsweise die von der WHO im Jahr 2009 veröffentlichten Daten zu den Ausgaben pro Kopf für die Gesundheitsversorgung in ressourcenarmen Ländern mit den drei Preiseinschätzungen der HPV-Impfungen von Goldie et al.(2008) verglichen (Abbildung 9). Laut den Angaben der WHO (2009) betragen die gesamten Ausgaben, d.h. die Ausgaben der lokalen Regierungen und die Beiträge der unterschiedlichen Partner pro Kopf, für die Gesundheit im Jahr 2006 in den aktuellen GAVI-Ländern zwischen 379 US-Dollar in Botswana und weniger als ein US-Dollar in der Demokratischen Republik Korea. Dabei wurden in etwa 58 Ländern zwischen 70 US-Dollar (Mongolei) und fünf US-Dollar (Myanmar) ausgegeben. Angaben darüber in Somalia waren nicht vorhanden. Der Betrag dürfte für dieses Land aber nicht über 70 US-Dollar pro Kopf liegen. So lässt sich feststellen, dass die Ausgaben für die Gesundheitsversorgung in mehr als 80% (ca. 60 Länder) der GAVI-antragberechtigten Länder 70 US-Dollar pro Kopf nicht übersteigen. Der Vergleich der Daten zu den Ausgaben pro Kopf in 60 ressourcenarmen Ländern mit den Preiseinschätzungen von Goldie et al. (2008) zeigt, dass die Ausgaben pro Kopf für Gesundheit im Jahr 2006 in etwa 55 Ländern geringer sind als der Preis der HPV-Impfungen bei 50 US-Dollar pro Person. Sollten die Impfungen in armen Ländern für 25 US-Dollar verkauft werden, dann wären die Ausgaben pro Kopf für Gesundheit 2006 in 27 Ländern geringer als der Preis der Impfungen. Selbst bei einem Preis von zehn US-Dollar würden die Ausgaben pro Kopf für Gesundheit trotzdem geringer sein als der Preis der HPV-Impfungen in Ländern wie Madagaskar, Eritrea, Liberia, Äthiopien, Myanmar oder in der Demokratischen Republik Korea (Abbildung 9).

Abbildung 9: Vergleich der staatlichen Ausgaben pro Kopf für Gesundheitsversorgung 2006 in 58³ ressourcenarmen Ländern mit den HPV-Impfungspreisen



Datenquellen: WHO, 2009e; Goldie et al.,(2008) (eigene Darstellung)

³ Aus Platzmangel können alle 58 Länder auf der Abbildung nicht gesehen werden.

Die gesamte Bevölkerung der oben genannten Länder muss sicherlich nicht mit den HPV-Impfungen geimpft werden. Dennoch ist zu beobachten, dass der Anteil der Empfänger dieser Impfungen in diesen Ländern beträchtlich ist, so dass das direkte Verhältnis des Preises der Impfungen und der Ausgaben pro Kopf für Gesundheitsversorgung kritisch angesehen werden kann.

4.6 Zuverlässigkeit der Daten in ressourcenarmen Ländern

Das von der WHO und dem Institut Catalá d'Oncologia gegründete Zentrum zur Berichterstattung über die HP-Viren und das Zervixkarzinom (WHO/ICO), das sich zum Ziel gesetzt hat die Entwicklung und Einführung prophylaktischer HPV-Impfungen zu unterstützen, führt auf internationaler Ebene eine Berichterstattung durch. So sind Daten zu den HPV-Infektionen und dem Zervixkarzinom von etwa 195 Ländern der Welt in der Datenbank der WHO/ICO erfasst. Diese Datenbank bietet unter anderem regionale sowie länderspezifische Übersicht zu HPV und dem Zervixkarzinom. Dabei fällt auf, dass keine länderspezifische Quellenangaben zu der Prävalenz der HP-Virentypen in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung (CIN-1 bis ICC) in den meisten ressourcenarmen Ländern vorhanden sind (WHO/ICO, 2009). Dies zeigt unter anderem, dass die Angaben bezüglich der Verteilung der HP-Virentypen in den ressourcenarmen Ländern bisher ungenau zu sehen sind.

Lethinen et al. (2006) unterstrichen dieses Problem folgendermaßen: *„There is limited information on the predominant HPV types circulating in the developing countries and the most commonly found in \geq CIN-3“* (Lethinen et al., 2006: 238). In diesem Zusammenhang kann ebenfalls die unterschiedlichen Angaben zu dem Ausmaß der Erkrankung in diesen Ländern in Frage gestellt werden, wenn berücksichtigt wird, dass *„nur wenige arme Länder eine vollständige Registrierung ihrer Todesfälle haben. Und auch dort folgt die Zuordnung der Todesursachen nicht immer den Regeln der Weltgesundheitsorganisation“* (Reitmaier et al., 2006: 225). Insofern kann das bisher beschriebene Ausmaß der Gebärmutterhalserkrankung in diesen Ländern richtig sein. Es kann aber unterschätzt oder überschätzt werden. Das Zentrum zur Berichterstattung der HP-Viren und des Zervixkarzinoms scheint selber diese Problematik zu erkennen. In jedem länderspezifischen Bericht wird immer mit folgender Anmerkung auf dieses Problem hingewiesen:

“The methodologies used to compile the information on HPV burden presented in this section are derived from a systematic review and meta-analysis of the literature. Because of the limitations of HPV DNA detection techniques and study designs used,

these data should be interpreted cautiously and used only as a guidance to assess the burden of HPV infection in the population” (WHO/ICO, 2009).

Auch der globale Bericht zu HPV und dem Zervixkarzinom, der ebenfalls vom der WHO/ICO herausgegeben wurde, enthält bei den meisten ressourcenarmen (und sogar einigen reichen Länder wie Australien) die folgende Anmerkung: *„Data is not yet available on the HPV burden in the general population” (Castlellsagué et al., 2007:35).* Diese Aussage betrifft ebenfalls das Land Tansania. Aus dieser Perspektive kann festgehalten werden, dass die von Andrus et al. (2008) genannte Voraussetzung für die Entscheidung über die Aufnahme der HPV-Impfung in den ressourcenarmen Ländern bisher noch nicht erfüllt worden ist, nämlich das Vorhandensein einer guten Datenbasis für den Entscheidungsprozess auf nationaler Ebene. Diese Feststellung wurde ebenfalls vor einiger Zeit von Cutts et al. (2007) gemacht. Er zog daraus die folgende Schlussfolgerung für die Frage nach der Aufnahme der HPV-Impfungen. *„Knowledge of the burden of disease and the effectiveness of HPV vaccines is not enough to decide whether to introduce vaccines” (Cutts et al., 2007: 722).* Abgesehen von den Fragen zur Wirksamkeit, Priorität der Prävention des Zervixkarzinoms sowie zur Finanzierbarkeit der HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern bedeutet dies, dass die Datenlage unzureichend für eine evidenzbasierte Entscheidung ist.

5 Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

In Bezug auf die zentrale Fragestellung, welchen Stellenwert die aktuellen verfügbaren HPV-Impfungen in den ressourcenarmen Ländern haben, wurden einzelne Unterfragen aufgeworfen, die nun nacheinander diskutiert werden.

5.1 Stellenwert des Zervixkarzinoms in ressourcenarmen Ländern

Wissenschaftler wie Parkin & Bray (2006) weisen auf einen aktuell wie zukünftig hohen Stellenwert des Zervixkarzinoms in ressourcenarmen Ländern hin. Auch Beschäftigte des Gesundheitswesens in diesen Ländern beschreiben diese Erkrankung mit Wörtern wie „terrible“. Diese Vorstellung über die Bedeutung des Zervixkarzinoms wird von renommierten Organisationen wie der WHO ebenfalls weiter verbreitet. So wird der Krankheitslast des Zervixkarzinoms in den ressourcenarmen Ländern in der öffentlichen Diskussion eine bedeutende Priorität beigemessen. Legt man diese Position zugrunde, die dem Zervixkarzinom zugeordnet wird, stellt sich die Frage, wie die Lage der anderen Gesundheitsprobleme in diesen Ländern beschrieben werden soll.

Die in dieser Arbeit analysierten Daten zeigen eine Reihe von Gesundheitsproblemen auf. So offenbart die allgemeine Krankheitslast in diesen Ländern aus dem Jahr 2004 einerseits eine geschlechtsbezogene ungleiche Verteilung der allgemeinen Sterblichkeit: 53,4% der Sterbefälle bei den Männern gegenüber 46,6% der Sterbefälle bei den Frauen. Andererseits zeigt die Betrachtung der einzelnen Todesursachen, dass die ischämischen Herzerkrankungen (10,46%), die Erkrankungen der Hirngefäße (9,26%), die Infektionen der unteren Atemwege (8,26%), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (5,81%), Durchfallerkrankungen (4,69%), sowie HIV/Aids (3,71%), Tuberkulose (3%), Frühgeburt und Untergewicht (2,49%), frühkindliche Infektionen (2,44%), Verkehrsunfälle (2,29%), Malaria (1,97%) etc. zu den wesentlichen Todesursachen in diesen Ländern zählen. Die krebserkrankungen besitzen innerhalb des Krankheitsspektrums ressourcenarmer Länder im Augenblick unterschiedliche Stellenwerte. So sind die Krebserkrankungen mit einem prozentualen Anteil von 15,64% an der gesamten Sterblichkeit in der unteren Kategorie der Länder mit mittlerem Einkommen eine häufigere Todesursache als in den Ländern mit niedrigem Einkommen, in denen der prozentuale Anteil der Krebserkrankungen bezogen auf die Sterblichkeit bei nur 6,09% lag. Diese unterschiedlichen Gesundheitsprobleme führen dort zu einer geringen Lebenserwartung, so dass beispielsweise ein 60.Geburtstag bei Frauen, bei denen die Lebenserwartung höher als bei Männern ist, trotzdem selten gefeiert wird.

Das Zervixkarzinom tritt durchschnittlich im Alter von 50,4 Jahren auf und kann in dieser Problemlage proportional für 0,48% (2004) und 1,15% (2030) der Todesfälle bei Frauen und Männern in den ressourcenarmen Ländern verantwortlich gemacht werden. Die zukünftige Entwicklung der Erkrankung zeigt eine Zunahme der Inzidenz- sowie Sterbefälle, die scheinbar auf eine Zuspitzung der Krankheitslast des Zervixkarzinoms hinweist. Eine mögliche Erklärung dieser Zuspitzung könnte aber in der allgemeinen Verschiebung des Krankheitspektrums von infektiösen zu nicht infektiösen Erkrankungen liegen, so dass die Krankheitslast des Zervixkarzinoms trotz dieser Zuspitzung in den kommenden zwanzig Jahren vergleichsweise noch als gering angesehen werden kann.

Die Bewertung des Stellenwerts des Zervixkarzinoms anhand des DALY-Konzepts macht deutlich, dass dem Zervixkarzinom gegenüber Meningitis, Masern, Tuberkulose, Malaria etc. keine Priorität zuordnet werden kann. Der Anteil des Zervixkarzinoms an den DALY (2004) in ressourcenarmen Ländern betrug 0,23%. Dieser Vergleich mit dem Anteil in Ländern mit hohem Einkommen (0,27%), in Ländern mit mittlerem Einkommen -obere Kategorie (34%) und in Ländern mit mittlerem Einkommen-untere Kategorie (0,24%) (Anhang 7) zeigt, dass die DALY des Zervixkarzinoms in Ländern mit niedrigem Einkommen am niedrigsten ist. Obwohl die Differenz bei den DALY zwischen Industrie- und armen Ländern nicht erheblich ist, kann dieser Unterschied als ein Hinweis darauf betrachtet werden, dass das Zervixkarzinom im Sinne von Sterben und Leiden in den reichen Ländern mehr bedeutet als in armen Ländern.

Insgesamt kann das Zervixkarzinom in ressourcenarmen Ländern als vergleichsweise seltene Erkrankung bezeichnet werden. Selbst eine jährlich hohe Alter standardisierte Inzidenzrate wie 68,6 pro 100.000 Frauen in einem Land wie Tansania (Castlellsagué et al., 2007) sagt wenig über den vergleichweisen Stellenwert dieser Erkrankung innerhalb des Krankheitspektrums des Landes aus. Die häufigsten Todesursachen in diesem Land bestehen in absteigender Reihenfolge aus Malaria, Pneumonie, Anämie, HIV/Aids, Tuberkulose, Frühgeburt, Asphyxie bei Geburt, Malnutrition, Herz-Kreislauf-Erkrankungen etc. (MHSW/TC, 2007). Es ist allerdings erkennbar, dass die Problematik des Zervixkarzinoms in den armen Ländern im Vergleich zu den reichen Ländern dadurch erschwert wird, dass Diagnosen später gestellt werden, die Therapiemöglichkeiten sowie die Früherkennungsuntersuchungsdienste eingeschränkt oder nicht funktionsfähig sind. Folglich sind die Morbidität und Mortalität der Erkrankung vergleichsweise höher als in reichen Ländern. Zu beobachten ist aber ebenfalls dabei, dass die Situation bezüglich des Zervixkarzinoms die gesamte gesundheitliche Problemlage in diesen Ländern reflektiert. Sollte das Zervixkarzinom in dieser Hinsicht als Priorität bezeichnet werden, dann würde man nach anderen Begriffen verlangen,

um beispielsweise Erkrankungen wie HIV/Aids, Malaria oder Durchfallerkrankungen in dieser Gegend zu kategorisieren. Diese Aussage ist nicht als Plädoyer für eine Vernachlässigung der Frage der Prävention des Zervixkarzinoms zu verstehen, sondern soll betonen, dass es eine vielfach höhere Anzahl an Menschen bzw. Frauen gibt, die aufgrund der oben genannten vorwiegenden Gesundheitsprobleme in den armen Ländern nicht einmal die Chance haben, das durchschnittliche Erkrankungsalter des Zervixkarzinoms zu erleben. Wenn die Frage gestellt wird, welche Intervention im Gesundheitswesen den Menschen in diesen Ländern eine wahre Chance auf bessere Gesundheit bieten kann, ist die Bedeutung des Zervixkarzinoms hinter anderen Krankheiten anzusiedeln.

Eine Auseinandersetzung mit der oben genannten Frage kann mit den HPV-Impfungen (Gardasil®, Cervarix®) verknüpft werden. Die angesprochenen HPV-Impfungen haben im Zusammenhang mit der WHO-Vorprüfung die Auszeichnung „prioritäre Impfung“ bekommen. Eine Betrachtung des Begriffs zeigt dennoch einige Unklarheiten, so dass eine Vorstellung davon, was genau hinter diesem Begriff steckt, hierbei nicht vermittelt werden kann. In Bezug auf vorliegende Diskussion ist aber die Frage berechtigt, welche der folgenden Faktoren bei der Einstufung der aktuellen HPV-Impfungen als prioritäre Impfungen ausschlaggebend gewesen sind: die Krankheitslast und Notsituation des Zervixkarzinoms (insgesamt in der Welt oder in den armen Ländern), die Charakteristika oder die Umsetzung und das Erfolgspotential der Impfungen. All diese Fragen lassen sich unmittelbar in diesem Kapitel nicht diskutieren. Eine Antwort auf die Frage, ob die Krankheitslast des Zervixkarzinoms die Zuordnung der HPV-Impfungen zu den prioritären Impfungen zulässt, kann aber an dieser Stelle umrissen werden.

Eine prioritäre Impfung weist von der allgemeinen Begrifflichkeit her wahrscheinlich auf eine prioritäre Erkrankung hin und darüber hinaus auf eine Public Health Priorität. Im Hinblick auf Begriffe der evidenzbasierten Prioritätensetzung nach Baltussen & Niessen (2006) könnte unter „prioritäre Erkrankung“ eine akute und schwerwiegende Erkrankung verstanden werden. Die Pathogenese des Zervixkarzinoms, die um zwei Jahrzehnte dauern kann (WHO, 2009c), ist dennoch ein Beweis dafür, dass diese Erkrankung nicht akut auftritt. Auch jede Infektion mit den HP-Viren führt nicht zwangsläufig zu der Erkrankung (Siebert et al., 2003). Der überwiegende Anteil der Infektionen mit den HP-Viren verlaufen beschwerdefrei (WHO, 2009c). Hinsichtlich des Stellenwerts des Zervixkarzinoms zeigt die Analyse der aktuellen Problemlage bezüglich der Gesundheit in ressourcenarmen Ländern, dass viele Erkrankungen (Masern, Meningitis, Lungeninfektionen etc.), die durch Impfungen vermieden werden können noch nicht unter Kontrolle sind (Lydon et al., 2008b).

Diese Sachlage hat unter anderem damit zu tun, dass die Impfungen dafür entweder nicht in ausreichender Menge in diesen Regionen vorhanden oder als solche noch nicht auf dem Markt erhältlich sind (Mahoney et al., 2000). Auch die alternativen Bekämpfungsstrategien dieser Erkrankungen (z.B. Aufklärung, medikamentöse Therapie, Bettnetze zum Schutz vor Malariaerkrankung, etc.) können leider aufgrund mangelnder finanzieller Mittel insbesondere in Afrika nicht ausreichend umgesetzt werden. Um nur ein konkretes Beispiel zu geben, schätzten Katzan & Kirsch-Woik (2006), dass *„sechseinhalb (6,5) Mio. Menschen in den Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART) benötigten. Von diesen behandlungsbedürftigen Menschen haben nur ca. eine Mio. Menschen Zugang zu ART“* (Katzan & Kirsch-Woik, 2006: 260). Sowohl aus der Perspektive der Dringlichkeit als aus der Perspektive der Anzahl der Menschen, die von den genannten Gesundheitsproblemen betroffen sind, können diese Probleme als eine prägnante Priorität gegenüber dem Zervixkarzinom angesehen werden. Insofern kann daraus abgeleitet werden, dass das Zervixkarzinom aufgrund seiner verursachten Sterblichkeit gegenüber anderen erheblichen Gesundheitsproblemen in den ressourcenarmen Ländern zurzeit keine Priorität aufweisen kann. Diese Ansicht zu dem Zervixkarzinom wurde von Rutgers & Verkuyl (2000) bezogen auf das Land Zimbabwe vertreten, obwohl laut Berichten das Zervixkarzinom die häufigste Krebserkrankung bei der gesamten weiblichen Bevölkerung in diesem Land ist (Castlellsagué et al., 2007): *„Considering the limited budget of the Ministry of Health and the magnitude of health concerns in Zimbabwe, cervical cancer cannot be seen as a priority public issue at the moment* (Rutgers & Verkuyl, 2000:82). Folglich kann erwähnt werden, dass der Standpunkt, dem zufolge das Zervixkarzinom in den ressourcenarmen als Public Health Priorität nicht angesehen werden kann, sich sowohl auf die Krankheitslast dieser Erkrankung und das Ausmaß anderer Gesundheitsprobleme als auch auf die begrenzten Ressourcen dieser Länder bezieht. In Bezug auf die HPV-Impfungen bedeutet dies, dass diese Impfungen aufgrund der vergleichsweise Krankheitslast des Zervixkarzinoms in ressourcenarmen Ländern keine prioritäre Impfungen darstellen. Die Bezeichnung existierender Impfungen durch die WHO und weitere abhängige Institutionen als prioritäre mag ein gängiger Prozess sein. Die Entscheidungsträger armer Länder kann eine solche Bezeichnung aber irreführen, falls sie die Bezeichnung im wörtlichen und somit eigentlichen Sinne interpretieren.

Am Beispiel der Vereinigten Republik Tansania ist anzumerken, dass die Aufgabe die Prioritätsebene der Prävention des Zervixkarzinoms auf Landesebene festzulegen, für die lokalen Entscheidungsträger eine Herausforderung darstellt.

Das Zervixkarzinom wird einerseits in diesem Land von AGOTA, einer Institution, die offenbar eine Übersicht über dieses spezifische Gesundheitsproblem hat, als weitreichendes Problem dargestellt (PATH, CCA & UICC, 2009). Diese Erkrankung gehört eindeutig nach Angaben der Gesundheitsministerien deutlich nicht zu den zwangig häufigsten Erkrankungen in diesem Land (MHSW/TM, 2008). Dieses Beispiel zeigt, dass hinter der Frage, ob die Prävention des Zervixkarzinoms in Tansania sowie in anderen ressourcenarmen Ländern eine Priorität aus der Public Health Perspektive darstellt, ein Konfliktpotential erwächst. Aus der Perspektive von AGOTA würde man wahrscheinlich der Prävention des Zervixkarzinoms eine höhere Priorität zuordnen. Die Tatsache, dass AGOTA mit der oben genannten Argumentation für die Verbesserung des Zugangs zu Früherkennungsuntersuchungen, Behandlungen, aber auch für die schnellst mögliche Verfügbarkeit der HPV-Impfungen in Tansania plädiert (PATH/CCA/UICC, 2009), kann als ein Beleg dafür angesehen werden. Angesichts der gesamten Gesundheitsversorgungsproblematik in diesem Land kann aber der Prävention des Zervixkarzinoms nur eine weit geringere Priorität beigemessen werden.

5.3 Kosteneffektivität, Nachhaltigkeit und Umsetzbarkeit

Drei weitere Voraussetzungen, die von der WHO (2009c) für die Aufnahme der HPV-Impfungen genannt wurden, sind die Kosteneffektivität, das Vorhandensein einer nachhaltigen Finanzierung für die Impfungen, sowie ihre Umsetzbarkeit. In diesem Kapitel werden diese Aspekte diskutiert.

Entsprechend der Definition der Kosteneffektivität einer Intervention im Gesundheitswesen der Kommission für Makroökonomie (2002), fand die Studie von Goldie et al. (2008) heraus, dass die HPV-Impfungen bei einem Preis von zehn US-Dollar pro drei Dosen kosteneffektiv in allen GAVI-antragberechtigten Ländern sind. Viele Annahme der Studie wie die Wirksamkeit und Schutzdauer der Impfungen wurden nicht genau beschrieben. Damm et al. (2009) vertraten in diesem Zusammenhang die Sichtweise aber, dass die Kosteneffektivität der HPV-Impfungen aufgrund der unsichersten Variable Schutzdauer auf Grundlage der gegenwärtigen Ökonomischen Evidenz nicht beurteilt werden kann. Folglich stellt sich die Frage, welche Aussagekraft die Ergebnisse der Studie von Goldie et al. (2008) haben, da die Studie dabei von dieser unsichersten Variable ausgegangen ist. Die WHO erwähnt bei dieser Definition der Kosteneffektivität weiterhin, dass die internationale Gemeinschaft Länder unterstützen soll, wenn die eigenen Ressourcen der Länder die Finanzierung solcher Interventionen nicht ermöglichen.

Insofern kann die Diskussion der Frage bezüglich der Kosteneffektivität mit der Finanzierbarkeit der HPV-Impfungen in armen Ländern verknüpft werden.

Impfstoffe und Impfprogramme werden in den ressourcenarmen Ländern im Wesentlichen von den lokalen Regierungen sowie deren bilateralen und multilateralen Partnern der GAVI und der PAHO finanziert (Lydon et al., 2008b). Der Blick auf die finanziellen Ressourcen in Bezug auf Ausgaben pro Kopf für die Gesundheitsversorgung, die in den armen Ländern zu Verfügung stehen, zeigt, dass diese Ressourcen sehr knapp sind. Folglich stellt sich die Frage, ob diese finanziellen Hürden überwunden werden können. Die Analyse der unterschiedlichen Finanzquellen für die Gesundheitsversorgung allgemein und insbesondere für Impfstoffe und Impfprogramme offenbart Grenzen auf den verschiedenen Ebenen. Die von den lokalen Regierungen bereitgestellten Finanzmittel liegen in vielen Fällen unter dem von der WHO im Jahr 2001 angegeben minimalen notwendigen Wert (34 US-Dollar), der für die Sicherstellung einer Basisgesundheitsversorgung benötigt wird. In Tansania z.B. lagen die Ausgaben pro Kopf für die Gesundheitsversorgung im Jahr 2006 bei 24,5 US-Dollar (MHSW/TM, 2008). Damit zählt Tansania zu den Ländern, die zu wenig für die Basisversorgung der in dem Land lebenden Bevölkerung zu Verfügung haben. Man kann sich wahrscheinlich lange darüber streiten, ob diese Situation durch einen tatsächlichen Mangel an Ressourcen zustande kam oder ob es an gutem Willen seitens einiger lokaler Regierungen ressourcenarmer Länder fehlt. Fakt ist jedoch die Feststellung, dass die Finanzierung von Impfstoffen in allen armen Ländern unabhängig von deren Lokalisation (Sub-Sahara Afrika, Asien, Lateinamerika etc.) überwiegend von externen Hilfen abhängig ist (Lydon et al., 2008a). Insofern kann einerseits behauptet werden, dass eine nachhaltige Finanzierung von Impfungen, insbesondere der HPV-Impfungen durch die lokalen Regierungen in den armen Ländern, nicht vorhanden ist. Andererseits kann vermutet werden, dass die Aufnahme der HPV-Impfungen in die Immunisierungsprogramme der armen Länder die Abhängigkeit dieser Länder von externen Finanzhilfen für Impfungen verstärken wird. Mit dieser Überlegung stellt sich nun die Frage, ob die GAVI, die PAHO-Revolving Funds sowie die bilateralen und multilateralen Partner der ressourcenarmen Länder Impfungen und Impfprogramme in diesen Ländern nachhaltig finanzieren können. Die Finanzierung von Impfstoffen durch die Global Alliance for Vaccines and Immunization ist vom Prinzip her eine auf fünf Jahre begrenzte Finanzierung. Die Finanzierung der HPV-Impfungen durch GAVI wird also stets temporär sein. Sollte das Land Tansania tatsächlich die HPV-Impfungen im Jahr 2015 einführen, bedeutet dies, dass dort im Jahr 2020 keine GAVI-Finanzierung für diese Impfungen zur Verfügung stehen wird. Die Finanzierung durch bilaterale sowie multilaterale Partner hat das Kernproblem, dass Vorhersagen über deren Verfügbarkeit und Volumen über längere Zeit insbesondere mit Blick auf die wirtschaftlichen Veränderungen in den reichen Ländern fast unmöglich sind.

Aufgrund des erheblichen Anteils der Bevölkerung, der die HPV-Impfungen in Anspruch nehmen könnte, ist Saxenian (2007) der Ansicht, dass es keinen großen Anreiz bei Regierenden ressourcenarmer Länder für HPV-Impfungen gibt, so dass die Perspektive einer nachhaltigen Finanzierung dieser Impfungen als schlecht eingeschätzt werden kann. In Bezug auf Tansania kann man sich vorstellen, dass Tansania eben mit einer Gesamtbevölkerung von 43,7 Millionen Einwohnern und einem Anteil von 49% der unter 15-Jährigen (DSW, 2009) eine erhebliche Menge an HPV-Impfdosen benötigen wird. Bei einem gesamten Budget pro Kopf, das unter dem Richtwert der WHO liegt, scheint eine Entscheidung für die HPV-Impfungen kaum denkbar. Das Nichtvorhandensein einer langfristigen Finanzierung für die HPV-Impfungen in den ressourcenarmen Ländern ist laut der WHO-Formulierung aber nicht das einzige Kriterium für die Aufnahme der HPV-Impfungen in die Immunisierungsprogramme ressourcenarmer Länder.

Der Studie von Goldie et al. (2008) kann man entnehmen, dass selbst zehn Jahre nach Aufnahme der Impfungen nicht jedes ressourcenarme Land in der Lage sein wird, eine Impfquote von 70% der Zielbevölkerung mit HPV-Impfungen zu erreichen. Dementsprechend stellt sich die Frage, welcher Effekt sich sowohl auf die Krankheitslast als auch auf die nachhaltige Finanzierung ergeben kann, wenn die minimal erforderliche Impfquote nach zehn Jahren noch nicht erreicht worden ist. Diese Situation lässt sich wahrscheinlich mit optimierten Kommunikationsstrategien zu den Impfungen verbessern. Solche Strategien würden aber die finanziellen Probleme verstärken.

Eine weitere Problemebene bezieht sich auf den nachhaltigen Finanzierungsplan. Das Faktum, dass die Länder nicht unmittelbar beim Antrag auf eine Startfinanzierung eines solchen Plans vorlegen müssen, könnte zum einen bedeuten, dass der nachhaltige Finanzierungsplan für die Bewilligung von GAVI-Mitteln kein entscheidendes Kriterium war. Zum anderen stellt sich die Frage, inwiefern die Länder die Umsetzung dieses Plans als Verpflichtung ansehen, wenn dieser bei der Entscheidung darüber, ob das Land eine Finanzierung für einen bestimmten Impfstoff bekommt oder nicht, keine große Rolle spielt. Eine Nichteinhaltung dieses Engagements seitens des Empfängers hätte deshalb die negative Konsequenz, dass eingeführte Impfstoffe nicht nachhaltig finanziert bzw. unterfinanziert werden. Darüber hinaus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Vorlage eines nachhaltigen Finanzierungsplans für die HPV-Impfungen keine absolute Garantie für die Nachhaltigkeit der Finanzierung darstellt. Darüber hinaus lässt sich die Frage nach dem Vorhandensein einer nachhaltigen Finanzierung für die HPV-Impfungen in den ressourcenarmen Ländern verneinen.

5.3 Effekt der HPV-Impfungen

Neben der Vorstellung über die Krankheitslast des Zervixkarzinoms in den ressourcenarmen Ländern kann die Aufnahme der beiden HPV-Impfungen in die Impfprogramme vieler Industrieländer als eine weitere treibende Kraft der öffentlichen Diskussion über die Aufnahme dieser Impfungen in die Immunisierungsprogramme der ressourcenarmen Länder gesehen werden (Brabin et al., 2008). Die Frage nach dem Effekt in ressourcenarmen Ländern wurde von der WHO (2009c) nicht explizit als Voraussetzung genannt. Man kann aber davon ausgehen, dass dieser Aspekt in der aktuellen Diskussion eine wichtige Rolle spielt.

Die mit der Aufnahme der HPV-Impfungen in die nationalen Immunisierungsprogramme verbundenen Effekte im Kontext reicher und armer Länder unterscheiden sich aber voneinander. Wie im Punkt 2.6 erwähnt wurde, sehen Experten bei der Aufnahme der HPV-Impfungen in die Immunisierungsprogramme der Industrieländer als Effekt der HPV-Impfungen nicht nur die Vermeidung von Morbidität und Mortalität, sondern zusätzlich ein Ersparnispotential bei Früherkennungsuntersuchungen sowie bei Therapien und Management von am Zervixkarzinom erkrankten Menschen in diesen Ländern (WHO/IVB, 2007). Offensichtlich ist, dass die Aufnahme der HPV-Impfungen in den Industrieländern neben der Senkung der Sterblichkeit auch von weiteren wirtschaftlichen Erwartungen motiviert war. Im Gegensatz zu Industrieländern kann die Aufnahme der HPV-Impfungen in ressourcenarmen Ländern nicht mit einem Einsparen von Ressourcen verbunden werden. Wahrscheinlich müssen hier Ressourcen sogar weiterhin parallel zur Aufnahme der HPV-Impfungen in den Aufbau funktionsfähiger Früherkennungsuntersuchungsprogramme in ressourcenarmen Ländern investiert werden. Von daher beschränkt sich die Diskussion an dieser Stelle auf den Effekt auf die Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms. Dabei verwiesen Lehtinen et al. (2006) darauf, dass *„over the next two decades, the reduction in \geq CIN-3 rates and mortality will be very small and the priority of HPV vaccination is low“* (Lehtinen et al., 2006: 238). Dies bedeutet erstens, dass der erwartete Effekt der HPV-Impfungen in naher Zukunft nicht auftreten wird. Im Sinn der Prävention als vorausschauender Problemvermeidung ist die Verzögerung des Effekts wahrscheinlich nicht das zentrale Thema der Debatte, sondern die Tatsache, dass andere Gesundheitsprobleme in ressourcenarmen Ländern im Augenblick sehr dringend sind. Zusätzlich sind die Ressourcen für die Lösung dieser Gesundheitsprobleme dort sehr knapp und die heute für die HPV-Impfungen erforderlichen Ressourcen sind vergleichsweise erheblich. Aus dieser Perspektive kann die Investition in die HPV-Impfungen schwer vertretbar sein.

Zweitens kann die Aussage von Lethinen et al. (2006) als den Hinweis darauf interpretiert werden, dass ein Rückgang der Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms durch eine Verbesserung der Früherkennungsuntersuchungen und der Behandlungsmöglichkeiten im Augenblick besser erreicht werden könnte.

Hinsichtlich der möglichen Reduktion der Krankheitslast muss man weiterhin einen Blick auf die für Impfungen relevanten HP-Virentypen in den armen Ländern werfen. In Ländern wie Tansania, in denen die HPV 16/18 für mindestens 70% Erkrankungs- und Todesfälle bezüglich des Zervixkarzinoms verantwortlich gemacht werden können, kann ein Großteil der Morbidität und Mortalität wahrscheinlich mit den HPV-Impfungen zurückgedrängt werden, vorausgesetzt, dass weitere genannte Voraussetzungen erfüllt werden können. In anderen Ländern dagegen, in denen der Anteil der HPV 16/18 noch gering (< 70%) ist, wird der Rückgang dank der aktuellen HPV-Impfungen wahrscheinlich niedriger sein. Die Anzahl der ressourcenarmen Länder, die sich in der zweiten epidemiologischen Konstellation befinden, ist erheblich. Laut Castlellsagué et al. (2007) gibt es weltweit etwa zwanzig ressourcenarme Länder, in denen die Prävalenz der HP-Viren 16/18 unter 70% liegt. Zehn Staaten der Region Subsahara Afrika gehören zu den Ländern, in denen diese Prävalenz höchstens bei 50,5% liegt. Hierbei lässt sich feststellen, dass Mädchen, die in diesen Ländern geimpft werden, trotz der Annahme einer hohen Wirksamkeit auf Läsionen, die mit den HP-Virentypen 16 und 18 zu tun haben, nur in etwa 50% der Fälle vor der Erkrankung geschützt werden können. In Bolivien ist die Prävalenz der HP-Virentypen 16/18 noch niedriger (38,8%), so dass der Effekt der aktuellen HPV-Impfungen selbst im optimistischeren Szenario gering sein wird.

Schließlich ist der Effekt davon abhängig, wie wirksam und wie lange die Impfstoffe schützen können. Diese bestimmenden Faktoren des Effekts der Impfungen sind bisher unklar. Als sogenannte Totimpfungen ist beispielsweise zu erwarten, dass der Impfschutz der HPV-Impfungen nach einer bestimmten Zeit nachlässt und deshalb aufgefrischt werden muss. Die Grundimmunisierung wurde von der WHO bei Mädchen im Alter von 9 bzw. 10 bis 15 empfohlen (WHO, 2009c). Denkt man daran, dass die geimpften Mädchen beim Erreichen ihres 16 bzw. 22 Lebensjahres aufgrund des Nachlassens und Abwesenheit von Auffrisch-Impfungen einen geringen bzw. keinen Schutz mehr gegen HPV-Infektionen genießen, dann stellt sich die Frage nach dem Effekt der Impfungen für diese Mädchen. Das Robert Koch Institut (2009) hält das Entstehen eines Replacement-Phänomens durch andere HP-Virentypen für eine offene Frage. Aufgrund dieser unterschiedlichen unbekanntenen Faktoren ist die Frage berechtigt, ob viele Erkrankungen am Zervixkarzinom auch in ressourcenarmen Ländern in der Tat durch den Erhalt der HPV-Impfungen vermieden werden können.

5.4 Datengrundlage

Die Frage nach dem Bestehen der von Andrus et al. (2008) verlangten Datengrundlage für die Entscheidungsprozesse über die Aufnahme der HPV-Impfungen kann sowohl mit Blick auf die Impfungen als auch auf das Gesundheitsproblem Zervixkarzinom in ressourcenarmen Ländern diskutiert werden. Daten zur Inzidenz der Erkrankungs- sowie Sterbefälle stehen zwar im Augenblick für die armen Länder zu Verfügung. Die Suche nach nachvollziehbaren Quellen dieser Angaben zeigt jedoch unterschiedliche Probleme auf. In den meisten ressourcenarmen Ländern konnte keine spezifische Quelle (Register, Studien) genannt werden. Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass keine Daten für die gesamte Bevölkerung vorliegen. Die Angaben basieren lediglich auf sogenannten regionalen oder globalen Einschätzungen. Die Angaben zu dem Gesundheitsproblem Zervixkarzinom in den Ländern mögen richtig sein. Das Problem könnte aber sowohl unterschätzt als auch überschätzt werden, so dass die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Entscheidung bezüglich der Aufnahme der Impfungen niedrig ist. Würde man unter diesen Umständen eine Entscheidung darüber treffen wollen, dann muss man die Gefahr in Kauf nehmen, sowohl richtig als auch fehlerhaft zu entscheiden. Natürlich gibt es keine Entscheidungssituation ohne Risiko. Dennoch liegt es im Interesse sowohl der Entscheidungsträger und auch der Bevölkerungen armer Länder durch solide Datengrundlage das Risiko einer fehlerhaften Entscheidung zu minimieren.

Ein weiteres Datenproblem bezieht sich auf fehlende Zahlenangaben über die Häufigkeit der Übertragungswege in ressourcenarmen Ländern und deren Folgen auf den HPV-Status von Mädchen, die möglicherweise geimpft werden. Das Robert Koch Institut (2009) macht in seiner neuen Bewertung der verfügbaren HPV-Impfungen darauf aufmerksam, dass die verfügbaren Impfstoffe gegen HPV zu nahezu 100 % wirksam zur Verhinderung von Infektionen mit HPV 16 und 18 und damit assoziierten Krebsvorstufen (CIN 2+) am Gebärmutterhals sind. Dies gilt unter der Bedingung, dass Mädchen und junge Frauen geimpft werden, die naiv für die entsprechenden HP-Virentypen sind. In der Auseinandersetzung mit den unterschiedlichen Übertragungswegen der HP-Viren wurde jedoch auf nicht sexuelle Übertragung dieser Viren hingewiesen. Folglich stellt sich die Frage, ob Mädchen und junge Frauen, die eventuell HP-Viren auf diesem Weg vor ihren ersten sexuellen Kontakten erworben haben, als naiv angesehen werden können. Ferner ergibt sich die Frage nach den Konsequenzen auf die nahezu hundertprozentige Wirksamkeit der Impfungen auf Infektionen, die mit HPV 16/18 assoziiert sind. Zusätzlich wiesen von Berumen et al. (2001) auf die Existenz sogenannter Varianten der HPV 16 hin, die geographisch unterschiedlich verbreitet und unterschiedlich mit dem Zervixkarzinom assoziiert sind.

Dies wirft die Frage auf, welche Konsequenzen diese Tatsache auf Aussagen über die allgemeine Wirksamkeit der aktuellen HPV-Impfungen hat. Die Beantwortung dieser Frage würde wahrscheinlich den Rahmen dieser Arbeit sprengen und wird daher nicht behandelt.

Wirft man einen Blick auf die letzten Meldungen, so scheint es, dass es weiterhin Unstimmigkeiten bezüglich der Frage bestehen, wer geimpft werden soll. Beispielsweise vertrat die WHO bezüglich der Zielgruppe der HPV-Impfungen folgenden Standpunkt: *„HPV vaccination of males is not recommended because vaccination strategies that achieve high coverage (>70%) in the primary target population of young adolescent girls are expected to be more cost effective in reducing cervical cancer than including the vaccination of males (WHO, 2009c:129).* Nimmt man Rücksicht auf folgende Äußerung von Michels und zur Hausen (2009), bedeutet dies, dass die Diskussion eine andere Dimension nimmt: *„The only efficient way to stop the virus is to also vaccinate the other half of the sexually active population: boys and men (Michels & zur Hausen, 2009: 269).* Sollte diese These eines notwendigen Impfens beider Geschlechter sich durchsetzen, dann bedeutet dies einen neuen Diskussionsrahmen. Die schlechte Datenlage bezüglich des Zervixkarzinoms und seiner Zusammenhänge in den armen Ländern stellt sich hierbei als ein Hindernis für einen evidenzbasierten Entscheidungsprozess dar. Schließlich lässt sich in diesem Zusammenhang erwähnen, dass eben diese Datenlage der Aussagekraft der unterschiedlichen Ergebnisse dieser Arbeit eine Grenze setzt.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die in der letzten Zeit entstandene Diskussion um eine effektive Prävention des Zervixkarzinoms in den ressourcenarmen Ländern bietet Anlass, sich näher mit der Frage zu beschäftigen, welchen besonderen Stellenwert die aktuell verfügbaren HPV-Impfungen in diesem Kontext haben. Die Betrachtung der Daten der WHO aus dem Jahr 2004 zeigt, dass der überwiegende Anteil an Morbidität und Mortalität durch das Zervixkarzinom aufgrund fehlender Früherkennungsuntersuchungen, späterer Diagnosen, sowie eingeschränkter Therapiemöglichkeiten in den ressourcenarmen Ländern stattfindet. Die Ernsthaftigkeit des Zervixkarzinoms bezogen auf die Anzahl der Erkrankungs- und Todesfälle kann als Resultat der Gesundheitslage in diesen Ländern gesehen werden. So sind präventive sowie kurative Kapazitäten für Erkrankungen wie Malaria, HIV/Aids, Infektionen der unteren Atemwege, Herz-Kreislaufkrankungen etc., die für den überwiegenden Anteil der Morbidität und Mortalität in diesen Regionen verantwortlich gemacht werden können, nicht ausreichend vorhanden. Zusätzlich kann die hohe Anzahl der Erkrankungs- und Sterbefälle aufgrund des Zervixkarzinoms mit dem hohen Anteil der Weltbevölkerung, die in diesen Regionen lebt, in Verbindung gebracht werden. Aus diesem Blickwinkel lässt sich das Zervixkarzinom als eine vergleichsweise seltene Erkrankung in den ressourcenarmen Ländern bezeichnen.

Die immer wieder thematisierten hohen Erfolgchancen der Prävention des Zervixkarzinoms mit den aktuellen verfügbaren Impfungen in den ressourcenarmen Ländern stoßen in der vorliegenden Analyse auf eine Vielfalt von Grenzen. Die genannten Impfungen werden von einigen Wissenschaftlern als hoch wirksam gegen Krebsvorstufen angesehen, die mit den HPV 16/18 zu tun haben. Dabei ist zu beobachten, dass andere Wissenschaftler auch diese hohe Wirksamkeit in Frage gestellt haben. Der Anteil der für diese Impfungen relevanten HPV-Virentypen (16 und 18) in nachgewiesenen Zervixkarzinomen ist in den ressourcenarmen Ländern unterschiedlich ist. In einigen Ländern wie z.B. in Tansania werden die HPV 16/18 häufiger (71%) bei Zervixkarzinomspatienten gefunden. Unter Annahme einer hohen Wirksamkeit der HPV Impfungen auf die HPV 16/18 verursachten Läsionen, wäre es möglich, in dem Fall Tansania langfristig mit der HPV-Impfungen eine Reduktion der Krankheitslast des Zervixkarzinoms von etwa 70% zu erreichen. Die Datenanalyse ergab jedoch, dass der Anteil der HPV 16/18 in Zervixkarzinomen in anderen armen Ländern (etwa 20 GAVI-Länder) auch niedriger sein kann. In Ländern wie Bolivien z.B. liegt dieser Anteil nur bei 38,8%. Selbst bei hundertprozentiger Wirksamkeit gegenüber Krebsvorstufen, die von HPV 16/18 verursacht werden, würden die aktuell verfügbaren Impfungen keine erhebliche Reduktion der Krankheitslast des Zervixkarzinoms in Bolivien hervorrufen können.

Es ist trotz aller optimistischen Einschätzungen anzumerken, dass ein gewisses Risiko, dass der erwartete Erfolg nicht eintritt, besteht. Gerade für Länder, die mit anderen schweren Gesundheitsproblemen konfrontiert sind, scheint hierbei das Risiko zu groß und der Gewinn zu gering. Zusätzlich wird der Effekt erst in etwa zwanzig Jahren erfassbar sein.

Wirft man weiterhin den Blick auf die finanziellen Kapazitäten der armen Länder und die HPV-Impfungen bei den im Augenblick gehandelten Preisen, dann lässt sich feststellen, dass die HPV-Impfungen in diesen Ländern nicht langfristig finanziert werden können. So lassen sich die HPV-Impfungen bei den aktuell angegebenen Preisen in Tansania nicht nachhaltig finanzieren. Eine weitere Problemebene der HPV-Impfungen ist die Umsetzbarkeit, da Impfprogramme für Jugendliche in meisten ressourcenarmen Ländern fehlen. Aus dieser Perspektive werden Länder, die eine erhebliche Krankheitslast aufweisen und die wirtschaftlichen Hürden überwinden können, jedoch nicht in hohem Maß von der Investition profitieren, wenn sie die minimal erforderliche Impfdeckung (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008) nicht erreichen können. Außerdem ist klar zu stellen, dass die Aufnahme der HPV-Impfungen in die Immunisierungsprogramme ressourcenarmer Länder in Wirklichkeit nicht die dringlichste Intervention darstellt, die die Gesundheit der Menschen in diesen Ländern in naher Zukunft deutlich verbessern kann. Schließlich zeigt die Auseinandersetzung mit der Thematik, dass ausreichende Daten zu dem Zervixkarzinom und den möglichen Zusammenhängen in den ressourcenarmen Ländern bisher nicht vorhanden sind. Deshalb wird von einigen Autoren viel spekuliert. In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit kann behauptet werden, dass die aktuell verfügbaren HPV-Impfungen zur Prävention des Zervixkarzinoms keinen besonderen Stellenwert in ressourcenarmen Ländern haben, und zwar aus den folgenden Gründen. Die Erkrankung stellt eine geringe bzw. keine Priorität dar. Die Finanzierung der Impfungen ist langfristig nicht gesichert. Die Umsetzung ist in vielen Ländern fraglich, weil diese Länder nicht über ein Impfprogramm für Jugendliche verfügen. Der Effekt auf die Mortalität und Morbidität des Zervixkarzinoms wird nicht in naher Zukunft eintreten. Dieser Effekt könnte ebenfalls gering sein aufgrund vieler unklarer Faktoren wie z.B. Schutzdauer, das Entstehen eines Replacement-Phänomens durch andere HP-Virentypen beim Impfen etc.

Sollte es das Ziel der aktuellen Diskussion sein, die Gesundheit der Menschen in den ressourcenarmen Ländern allgemein und insbesondere die mit dem HPV-Infektionsrisiko lebenden Menschen zu verbessern, dann lassen sich eben in diesem Zusammenhang andere Handlungsfelder aufzeigen. Ein erster Schritt kann darin bestehen, dafür zu sorgen, dass die allgemeinen Gesundheitsrahmenbedingungen verbessert werden.

Ein weiterer Schritt besteht darin die spezifischen Versorgungsmöglichkeiten am Beispiel der Früherkennungsuntersuchungen der von HPV-Infektionen betroffenen Menschen zu verbessern. Dieser Schritt hätte zusätzlich den Vorteil, eine bessere Datenlage bezüglich der Erkrankung in diesen Ländern zu schaffen, aber auch in den nächsten zehn bis zwanzig Jahren viele Sterbefälle aufgrund des Zervixkarzinoms zu vermeiden. Eine Erweiterung der in den HPV-Impfungen enthaltenen HP-Virentypen auf weitere Hochrisiko HP-Virentypen stellt ein weiteres Handlungsfeld dar. So würde man das Wirksamkeitspotential der Impfungen erhöhen und das Risiko (insbesondere für die armen Länder), eine Fehlinvestition zu begehen, verringern. Schließlich sollen die Preise der Impfungen deutlich geringer gestaltet werden als bisher, um den Zugang zu diesen Impfungen in den armen Ländern zu ermöglichen. Nur so lassen sich Public Health Interventionen zur Verbesserung der Gesundheit der Menschen in ressourcenarmen Ländern optimieren.

Literaturverzeichnis

Andrus, J. K.; Sherris, J.; Fitzsimmons, J. W.; Kane, M. A. et Aguado M. T. (2008): Introduction of Human Papillomavirus Vaccines into Developing Countries - International Strategies for Funding and Procurement. *Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening*. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. Supplement 10, S. K87-K92.

Aubry, P. (2008): Programme élargi de vaccinations Actualités 2008. Herausgegeben von Médecine tropicale. Online verfügbar unter <http://medecinetropicale.free.fr/cours/vaccinations.htm>, zuletzt geprüft am 02.09.2009.

Baltussen, R. & Niessen L. (2006): Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. In: *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, Jg. 4, H. 1, S. 14. Online verfügbar unter <http://www.resource-allocation.com/content/4/1/14>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Batson, A. (2005): The Problems And Promise Of Vaccine Markets In Developing Countries. In: *Health Aff*, Jg. 24, H. 3, S. 690–693. Online verfügbar unter [10.1377/hlthaff.24.3.690 / http://content.healthaffairs.org/cgi/content/abstract/24/3/690](http://content.healthaffairs.org/cgi/content/abstract/24/3/690), zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Batson, A.; Meheus, F. et Brooke S. (2006): Chapter 26: Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries. *HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer*. In: *Vaccine*, Jg. 24, H. Supplement 3, S. S219-S225.

Beckmann, M. W.; Falk Thiel, G. M.; Breuel, C.; Fasching, P. A. et Ackermann S. (2005): Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. In: *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 102, H. 14, S. 979–986. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=46160>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Berrington Gonzales, A. de; Sweetland, S. et Green J. (2007): Comparaison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix-a metaanalysis. In: *Br J Cancer*, Jg. 90, H. 9, S. 1787–1791. Online verfügbar unter <http://www.nature.com/bjc/journal/v90/n9/pdf/6601764a.pdf>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Berumen, J.; Ordonez, R. M.; Lazcano, E.; Salmeron, J.; Galvan, S. C.; Estrada, R. A. et al. (2001): Asian-American Variants of Human Papillomavirus 16 and Risk for Cervical Cancer: a Case-Control Study. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, Jg. 93, H. 17, S. 1325–1330. Online verfügbar unter [10.1093/jnci/93.17.1325 / http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/jnci;93/17/1325](http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/jnci;93/17/1325), zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Bördlein, I. (2005): Durch Vakzine immun gegen Karzinome: Weltweit arbeiten Wissenschaftler auf Hochtouren an Impfstoffen zur Prävention von Infektionen mit humanpathogenen Papillomviren, den Auslösern des Zervixkarzinoms. In: *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 102, H. 22, S. 1566–1568. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&p=Ingeborg+%2B+hpv&id=47061>, zuletzt geprüft am 05.09.2009.

Brabin, L.; Greenberg, D. P.; Hessel, L.; Hyer, R.; van Ivanoff, B. et Damme P. (2008): Current issues in adolescent immunization. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 33, S. 4120–4134.

Buchta, M. & Sönnichsen A. (2003): Das Physikum. 1.Auflage. München Jena: Urban & Fischer.

Calleja-Macias, I. E.; Kalantari, M.; Huh, J.; Ortiz-Lopez, R.; Rojas-Martinez, A.; Gonzalez-Guerrero, J. F. et al. (2004): Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31, and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and Native American variants. In: *Virology*, Jg. 319, H. 2, S. 315–323.

Casper, M. J. & Carpenter L. M. (2008): Sex, drugs, and politics - the HPV vaccine for cervical cancer. In: *Sociology of Health & Illness*, Jg. 30, H. 6, S. 886–899. Online verfügbar unter <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/121390264/PDFSTART>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Castellsagué, X.; Sanjosé, S. de; Aguado, T.; Louie, K. S.; Bruni, L.; Muñoz, J. et al. (2007): HPV and Cervical Cancer in the World: 2007 Report. In: *Vaccine*, Jg. 25, H. Supplement 3, S. C27-C219. Online verfügbar unter http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_tockey=%23TOC%235188%232007%23999749999.8996%23676245%23FLP%23&_cdi=5188&_pubType=J&_auth=y&_acct=C000057302&_version=1&_urlVersion=0&_userid=2459438&md5=1b0e1dd716385cbc9a444b95361b75e1.

Clifford, G. M.; Smith, J. S.; Aguado, T.; Franceschi, S. (2003): Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. In: *Br J Cancer*, Jg. 89, H. 1, S. 101–105.

Cutts, F. T.; Franceschi, S.; Goldie, S.; Castellsague, X.; Sanjose, S. de; Garnett, G. et al. (2007): Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. In: *Bulletin of the World Health Organization*, H. 85,9, S. 719–726, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

Damm O.; Nocon M.; Roll S.; Vauth C.; Willich S. N. et Greiner W. (2009): Impfung gegen Human Papillomaviren (HPV) zu Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. Herausgegeben von Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland), zuletzt geprüft am 28.08.2009.

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) & Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2008): Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. AWMF online - S3-Leitlinie. Herausgegeben von Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/082-002.htm>, zuletzt geprüft am 01.09.2009.

Deutsche Stiftung für Weltbevölkerung (Hg.) (2009): Soziale und demographische Daten zur Weltbevölkerung 2009. (DSW-Datenreport). Online verfügbar unter http://www.dsw-online.de/pdf/dsw_datenreport_09.pdf, zuletzt geprüft am 07.09.2009.

Diesfeld, H. J.; Falkenhorst, G.; Razum, O. et Hampel D. (Hg.) (2001): Gesundheitsversorgung in Entwicklungsländern. Medizinisches Handeln aus bevölkerungsbezogener Perspektive. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer.

Falkenhorst, G. (2001): Aids- und STD-Kontrolle. In: Diesfeld, H. J.; Falkenhorst, G.; Razum, O. et Hampel D. (Hg.): Gesundheitsversorgung in Entwicklungsländern. Medizinisches Handeln aus bevölkerungsbezogener Perspektive. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer, S. 195–218.

Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO (2009): FAO Country Profiles -Low-Income Food-Deficit Countries. Online verfügbar unter <http://www.fao.org/countryprofiles/lifdc.asp>, zuletzt geprüft am 01.09.2009.

Frank, W.; Konta, B. Peters-Engl C. (2005): PAP-Test zum Screening auf Zervixkarzinom. Herausgegeben von Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland). Online verfügbar unter http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/_berichte/hta110_bericht_de.pdf, zuletzt geprüft am 20.09.2009.

Gareis, S. B. & Varwick J. (2003): Die Vereinten Nationen - Aufgaben, Instrumente und Reformen. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage. Germany: Graphischer Betrieb Bercker, Kevelaer.

Garland, S. M.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C. M.; Perez, G.; Harper, D. M.; Leodolter, S. et al. (2007): Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. In: N Engl J Med, Jg. 356, H. 19, S. 1928–1943. Online verfügbar unter [10.1056/NEJMoa061760/http://content.nejm.org/cgi/abstract/356/19/1928](http://content.nejm.org/cgi/abstract/356/19/1928), zuletzt geprüft am 07.09.2009.

Gerhardus, A.; Dören, M.; Gerlach, F. M.; Glaeske, G.; Hornberg, C.; Kochen, M. M. et al. (2009): Wie wirksam ist die HPV-Impfung. In: Deutsches Ärzteblatt, H. Jg. 106, Heft 8., S. 330–334, zuletzt geprüft am 26.08.2009.

GlaxoSmithKline (GSK): WHO grants prequalification to Cervarix®: GSK's vaccine to help combat cervical cancer in developing nations. Pressemitteilung vom 09.07.2009. Online verfügbar unter http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10072.htm, zuletzt geprüft am 15.09.2009.

Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) (2007): Financial sustainability for immunisation in the poorest countries. Lessons from GAVI 2000 - 2006. Herausgegeben von Global Alliance for Vaccines and Immunization. Online verfügbar unter http://www.gavialliance.org/resources/Financing_Task_Force_Report_GAVI_Alliance.pdf, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) (2008): GAVI Vaccine Investment Strategy Human Papillomavirus Analysis. Herausgegeben von Global Alliance for Vaccines and Immunization. Online verfügbar unter http://www.gavialliance.org/resources/HPV_Analysis_Documentation, zuletzt geprüft am 26.08.2009.

Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) (2009a): GAVI Alliance Progress Report 2008. Herausgegeben von Global Alliance for Vaccines and Immunization. (http://www.gavialliance.org/resources/2008_GAVI_Alliance_Progress_Report.pdf), zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) (2009b): The Global Alliance for Vaccines and Immunisation - Webseite. Herausgegeben von Global Alliance for Vaccines and Immunization. Online verfügbar unter <http://www.gavialliance.org/>, zuletzt geprüft am 01.09.2009.

Goldie, S. J.; O'Shea, M.; Campos, N. G.; Diaz, M.; Sweet, S. et Kim S. -Y (2008): Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 32, S. 4080–4093.

Gordis, L. (2001): *Epidemiologie*. Deutsche Erstausgabe. Marburg: Kilian.

Gray, R. H. (2009): Infectious disease: Male circumcision for preventing HPV infection. In: *Nature Review Urology*, H. 6, S. 298–299.

Hengge, U. R. (2004): Papillomviruserkrankungen. In: *Der Hausarzt*, H. 9, 55, S. 841–854, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

Hillemanns, P. (2009): Statement von DGGG und BVF zur HPV Impfung 2009. Herausgegeben von Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) & Berufsverband der Frauenärzte (BVF), zuletzt geprüft am 31.08.2009.

Hogewoning, C. J. A.; Bleeker, M. C. G.; van den Brule, A. J. C.; Voorhorst, F. J.; Snijders, P. J. F.; Berkhof, J.; Westenend, P. J. et Meijer C. J. L. M. (2003): Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus - A randomized clinical trial. In: *International Journal of Cancer*, Jg. 107, H. 5, S. 811–816. Online verfügbar unter <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/105557007/PDFSTART>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Höpfl, R.; Guger, M. et Widschwendter A. (2001): Humane Papillomviren und ihre Rolle bei der Karzinogenese. In: *Hausarzt*, H. 52, S. 834–846, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

International Aids Vaccine Initiative (IAVI) (2008a): WHO's Key normative processes and institutions for vaccines- A primer. Herausgegeben von International Aids Vaccine Initiative (IAVI). (Policy Brief 15). Online verfügbar unter http://www.rho.org/files/IAVI_WHO_vaccine_process.pdf, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

International Aids Vaccine Initiative (IAVI) (2008b): Procurement and pricing of new vaccines for developing countries. Herausgegeben von International Aids Vaccine Initiative (IAVI). (Policy Brief 16). Online verfügbar unter http://www.rho.org/files/IAVI_vaccine_procurement_pricing.pdf, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2006): Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. In: *International Journal of Cancer*, Jg. 118, H. 6, S. 1481–1495. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21493>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Jahn, I.; Eberle, A. et Niehues C. (2007): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gebärmuttererkrankungen. Herausgegeben von Robert Koch-Institut (RKI). (Heft 37). Online verfügbar unter http://www.rki.de/cIn_162/nn_270054/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/gebaermuttererkr__inhalt.html, zuletzt geprüft am 01.09.2009.

Jamison, D. T.; Feachem, R. G.; Makgoba, M. W., et al. (Hg.) (2006): *Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa*. Second Edition. Washington.

- Jastreboff, A. & Cymet T. (2002): Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. In: *Postgrad Med J.*, Jg. 78, H. 918, S. 225–228. Online verfügbar unter <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1742321&blobtype=pdf>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Kamara, L.; Milstien, J. B.; Patyna, M.; Lydon, P.; Levin, A. et Brenzel L. (2008): Strategies for financial sustainability of immunization programs: A review of the strategies from 50 national immunization program financial sustainability plans. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 51, S. 6717–6726.
- Kapeu, A. S.; Luostarinen, T.; Jellum, E.; Dillner, J.; Hakama, M.; Koskela, P. et al. (2009): Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. In: *Am. J. Epidemiol.*, Jg. 169, H. 4, S. 480–488. Online verfügbar unter [10.1093/aje/kwn354 / http://aje.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/169/4/480](http://aje.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/169/4/480), zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Katzan, J. & Kirsch-Woik T. (2006): HIV und AIDS. Universeller Zugang zu antiretroviraler AIDS-Therapie. In: Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (Hg.): *Globalisierung- Gerechtigkeit- Gesundheit. Eine Einführung in international Public Health*. 1. Auflage. Bern: Hans Huber, S. 259–265.
- Kok, I. M. C. M. de; van Ballegooijen, M. et Habbema J. D. F. (2009): Cost-Effectiveness Analysis of Human Papillomavirus Vaccination in the Netherlands. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, Jg. 101, H. 15, S. 1083–1092. Online verfügbar unter [10.1093/jnci/djp183 / http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/jnci;101/15/1083](http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/jnci;101/15/1083), zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Koulova, A.; Tsui, J.; Irwin, K.; van Damme, P.; Biellik, R.; Aguado, M. T. (2008): Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 51, S. 6529–6541.
- Kovanda, A.; Juvan, U.; Sterbenc, A.; Kocjan, B. J.; Seme, K.; Jancar, N.; Vrtacnik Bokal, E. et Poljak M. (2009): Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. In: *Acta Dermatoven APA*, H. 18, 2, S. 47–52, zuletzt geprüft am 31.08.2009.
- Lehtinen, M.; Herrero, R.; Mayaud, P.; Barnabas, R.; Dillner, J.; Paavonen, J. et Smith P. G. (2006): Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. In: *Vaccine*, Jg. 24, H. Supplement 3, S. S233-S241.
- Löning, M.; Gissmann, L.; Dietrich, K.; Friese, K.; Kreienberg, R. et Hillemanns P. (2007): Humanpathogene Papillomaviren und Zervixkarzinom - Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten Impfstoffe gegen humanpathogene Papillomaviren. In: *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 104, H. 41, S. 2806–2810. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=58445>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Löwer, J. & Stöcker S. (2009): Wie wirksam ist die HPV-Impfung?, *Jg. 106*, H. 9, S. 386–388, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

- Lydon, P.; Beyai, P. L.; Chaudhri, I.; Cakmak, N.; Satoulou, A. et Dumolard L. (2008a): Government financing for health and specific national budget lines: The case of vaccines and immunization. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 51, S. 6727–6734.
- Lydon, P.; Levine, R.; Makinen, M.; Brenzel, L.; Mitchell, V.; Milstien, J. B. et al. (2008b): Introducing new vaccines in the poorest countries: What did we learn from the GAVI experience with financial sustainability. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 51, S. 6706–6716.
- Mahoney, R. T.; Ramachandran, S.; et Xu, Zhi-Yi (2000): The introduction of new vaccines into developing countries II. Vaccine financing. In: *Vaccine*, Jg. 18, H. 24, S. 2625–2635.
- Mammas, I. N.; Sourvinos G. et Spandidos, D. A. (2009): Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. In: *Europ J Pediatr*, H. 168, S. 267–273. Online verfügbar unter <http://www.springerlink.com/content/x221237523124385/fulltext.pdf>, zuletzt geprüft am 01.09.09.
- Mathers, C. D. & Loncar D. (2005): Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. Herausgegeben von World Health Organization (WHO). Online verfügbar unter <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojectionspaper.pdf>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Merck & Co: GARDASIL® is First Cervical Cancer Vaccine to Receive WHO Pre-qualification. WHO Pre-qualification Will Help to Facilitate Expanded Global Access and Implementation of HPV Vaccination Programs. Pressemitteilung vom 26.05.2009. Online verfügbar unter http://www.merck.com/newsroom/press_releases/product/2009_0526.html, zuletzt geprüft am 05.09.2009.
- Michels, K. B. & zur Hausen H. (2009): HPV vaccine for all. In: *The Lancet*, Jg. 374, H. 9686, S. 268–270.
- Milstien, J.; Cash, R. A.; Wecker, J. et Wikler D. (2005): Development Of Priority Vaccines For Disease-Endemic Countries: Risk And Benefit. In: *Health Aff*, Jg. 24, H. 3, S. 718–728. Online verfügbar unter <http://content.healthaffairs.org/cgi/content/abstract/24/3/718>.
- Milstien, J.; Kamara, L.; Lydon, P.; Mitchell, V. et Landry S. (2008): The GAVI Financing Task Force: One model of partner collaboration. In: *Vaccine*, Jg. 26, H. 51, S. 6699–6705.
- Ministry of Health and Social Welfare of Tanzania Coastal (MHSW) (Hg.) (2007): Tanzania Coastal District Health Profile for 2007. Tansania. Online verfügbar unter http://www.idrc.ca/uploads/user-S/12047460151Tanzania_Coastal_District_Health_Profile_for_2007_v1_4.pdf, zuletzt geprüft am 12.09.2009.
- Ministry of Health and Social Welfare of Tanzania Mainland (MHSW/TM) (Hg.) (2008): National Health Accounts for Tanzania Mainland Report year 2002/3 and 2005/6, zuletzt geprüft am 07.09.2009.
- Miranda, S. & Balkin M. S. (2007): Cervical Cancer Prevention and Treatment: Science, Public Health and Policy Overview. Background Paper 1. Herausgegeben von United Nations Development Fund for Women. Online verfügbar unter http://www.screening.iarc.fr/doc/UNIFEM_HPVC-Conference_BGpaper_1_2007.pdf, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

- Paavonen, J.; Jenkins, D.; Bosch, F. X.; Naud, P.; Salmerón, J.; Wheeler, C. M. et al. (2007): Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. In: *The Lancet*, Jg. 369, H. 9580, S. 2161–2170.
- Pagliusi, S. & Aguado M. T. (2004): Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. In: *Vaccine*, Jg. 23, H. 5, S. 569–578.
- Parkin, D. M. & Bray F. (2006): Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. In: *Vaccine*, Jg. 24, H. Supplement 3, S. S11-S25.
- Peckham, S. & Hann A. (2008): A sexual health prevention priority. In: *Bulletin of the World Health Organization*, H. 86, 6, S. 490–491. Online verfügbar unter <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v86n6/a19v86n6.pdf>, zuletzt geprüft am 26.08.2009.
- Pollert, A.; Kirchner, B. et Polzin J. M. (2004): *Das Lexikon der Wirtschaft - Grundlegendes Wissen von A bis Z*. 2. Auflage: Oldenbourg Buchmanufaktur, Monheim.
- Prado, J. C.; Calleja-Macias, I. E.; Bernard, H. -U; Kalantari, M.; Macay, S. A.; Allan, B. et al. (2005): Worldwide genomic diversity of the human papillomaviruses-53, 56, and 66, a group of high-risk HPVs unrelated to HPV-16 and HPV-18. In: *Virology*, Jg. 340, H. 1, S. 95–104.
- Programm for Appropriate Technology Health (PATH), Cervical Cancer Action (CCA) et International Union against Cancer (UICC) (2009): Evidence of support for improved cervical cancer prevention in developing countries. Herausgegeben von Cervical Cancer Action (CCA) et International Union against Cancer in Programm for Appropriate Technology Health (PATH). Online verfügbar unter www.rho.org/CCAdossier.htm, zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Prüss-Üstün, A.; Stein, C. et Zeeb H. (2006): Globale Krankheitslast. Daten, Trends und Methoden. In: Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (Hg.): *Globalisierung- Gerechtigkeit- Gesundheit. Eine Einführung in international Public Health*. 1. Auflage. Bern: Hans Huber, S. 27–42.
- Razum, O. & Falkenhorst G. (2001): Impfen und Impfprogramme. In: Diesfeld, H. J.; Falkenhorst, G.; Razum, O. et Hampel D. (Hg.): *Gesundheitsversorgung in Entwicklungsländern. Medizinisches Handeln aus bevölkerungsbezogener Perspektive*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer, S. 245–264.
- Razum, O.; Breckenkamp, J. et Reitmaier P. (Hg.) (2008): *Kindergesundheit in Entwicklungsländern*. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Peter Lang.
- Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (2006): Warum eine international vergleichende Einführung in Public Health. In: Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (Hg.): *Globalisierung- Gerechtigkeit- Gesundheit. Eine Einführung in international Public Health*. 1. Auflage. Bern: Hans Huber, S. 13–14.
- Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (Hg.) (2006): *Globalisierung- Gerechtigkeit- Gesundheit. Eine Einführung in international Public Health*. 1. Auflage. Bern: Hans Huber.

- Reiter, S. & Rasch G. (2004): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schutzimpfungen. (Heft 1). Online verfügbar unter http://www.rki.de/cln_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBE-Downloads/schutzimpfungen,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/schutzimpfungen.pdf, zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Reitmaier, P.; Breckenkamp, J. et Razum O. (2008): Health Needs. In: Razum, O.; Breckenkamp, J. et Reitmaier P. (Hg.): Kindergesundheit in Entwicklungsländern. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Peter Lang, S. 44–60.
- Reitmaier, P.; Ziehm, D. et Razum O. (2006): Kindersterblichkeit. In: Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (Hg.): Globalisierung- Gerechtigkeit- Gesundheit. Eine Einführung in international Public Health. 1. Auflage. Bern: Hans Huber, S. 223–231.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2009): Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. In: Epidemiologisches Bulletin, H. 32, S. 319–338, zuletzt geprüft am 31.08.2009.
- Rombaldi, R.; Serafini, E.; Mandelli, J.; Zimmermann, E. et Losquiavo K. (2008): Transplacental transmission of Human Papillomavirus. In: Virology Journal, Jg. 5, H. 1, S. 106. Online verfügbar unter <http://www.virologyj.com/content/5/1/106>, zuletzt geprüft am 04.09.2009.
- Rutgers, S. & Verkuyl D. (2000): Screening for cervical cancer, a priority in Zimbabwe. In: Centr Afrik J Med, Jg. 46, H. 3, S. 81–85.
- Sachs, J. & Malaney P. (2002): The economic and social burden of malaria. In: Nature, Jg. 415, H. 6872, S. 680–685.
- Sankaranarayanan, R. (2009a): Current status of cervical cancer screening alternatives. Weitere Beteiligte: IARC Screening Group (SCR) (Red.). International Agency for Research on Cancer (IARC) (Regie). PM 3 Audio. Lyon/France.
- Sankaranarayanan, R. (2009b): Evaluation of cervical cancer screening in developing countries. Weitere Beteiligte: IARC Screening Group (SCR) (Red.). International Agency for Research on Cancer (IARC) (Regie). PM3 Audio. Lyon/France.
- Saxenian, H. (2006): HPV Vaccines: Costs and Financing. Herausgegeben von International Aids Vaccine Initiative (IAVI). London. Online verfügbar unter http://www.rho.org/files/StopCxCa_financing_2006.pdf, zuletzt geprüft am 05.09.2009.
- Saxenian, H. (2007): HPV Vaccine Adoption in Developing Countries: Cost and Financing Issues. Herausgegeben von International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) & PATH. New York. Online verfügbar unter http://screening.iarc.fr/doc/IAVI_PATH_HPV_financing.pdf, zuletzt geprüft am 01.09.09.
- Schöffski, O. & Greiner W. (2007): Das QALY-Konzept als prominentester Vertreter der Kosten-Nutzwert -Analyse. In: Schöffski, O. & Schulenburg J. -M G. V. D. (Hg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer, S. 95–138.
- Schöffski, O. & Schulenburg J. -M G. V. D. (Hg.) (2007): Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer.
- Schwartz, F. W.; Badura, B.; Busse, R. Leidl R., et al. (Hg.) (2003): Das Public Health Buch - Gesundheit und Gesundheitswesen. 2. Auflage. München Jena: Urban & Fischer.

Schwartz; F. W. (2003): Public Health - Zugang zu Gesundheit und Krankheit der Bevölkerung, Analysen für effektive und effiziente Lösungsansätze. In: Schwartz, F. W.; Badura, B.; Busse, R. Leidl R.; Raspe, H.; Siegrist, J. et Walter U. (Hg.): Das Public Health Buch - Gesundheit und Gesundheitswesen. 2. Auflage. München Jena: Urban & Fischer, S. 3–6.

Schwefel, D. (2006): Gerechtigkeit und Gesundheit. In: Razum, O.; Zeeb, H. et Laaser U. (Hg.): Globalisierung- Gerechtigkeit- Gesundheit. Eine Einführung in international Public Health. 1. Auflage. Bern: Hans Huber, S. 65–78.

Siebert, U. (2009): Die Bewertung der Kosteneffektivität von Impfungen unter Berücksichtigung von PublicHealth Aspekten. In: Public Health Forum, Jg. 17, H. 63, S. 1–2, zuletzt geprüft am 04.09.2009.

Siebert, U.; Muth, C.; Sroczynski, G., et al. (Hg.) (2003): Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen. Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. (Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland). Online verfügbar unter https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display#_DEFANCHOR_, zuletzt geprüft am 20.09.2009.

Sitas, F.; Parkin, M.; Chirenje, Z.; Stein, L.; Mqoqi, N. et Wabinga H. (2006): Cancers. In: Jamison, D. T.; Feachem, R. G.; Makgoba, M. W.; Bos, E. R.; Baingana, F. K.; Hofman, K. J. et Rogo K. O. (Hg.): Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa. Second Edition. Washington, S. 289–304.

Syrjanen, S. & Puranen M. (2000): Human Papillomavirus Infections in Children: the Potential Role of Maternal Transmission. In: Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, Jg. 11, H. 2, S. 259–274. Online verfügbar unter [10.1177/10454411000110020801 / http://cro.sagepub.com/cgi/content/abstract/11/2/259](http://cro.sagepub.com/cgi/content/abstract/11/2/259), zuletzt geprüft am 12.08.2009.

Techakehakij, W. & Feldman R. D. (2008): Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: A literature review. Selected Papers from the 1st Global Vaccine Conference. In: Vaccine, Jg. 26, H. 49, S. 6258–6265.

The FUTURE II Study Group (2007): Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. In: N Engl J Med, Jg. 356, H. 19, S. 1915–1927. Online verfügbar unter [10.1056/NEJMoa061741/http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/356/19/1915](http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/356/19/1915), zuletzt geprüft am 20.09.2009.

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care - SBU (Hg.) (2008): General Childhood Vaccination Against HPV 16 and 18 Aimed at Preventing Cervical Cancer. Online verfügbar unter http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/General_Childhood_Vaccination_HPV_16_18_Preventing_Cervical_Cancer_200801.pdf, zuletzt geprüft am 20.09.2009.

Trottier, H. & Franco E. L. (2006): Human papillomavirus and cervical cancer - Burden of illness and basis for prevention. In: Am J Manag care., H. 12, S. 462–472, zuletzt geprüft am 26.08.2009.

van Howe, R. S. & Storms M. R. (2009): Circumcision to prevent HPV infection. In: The Lancet Oncology, Jg. 10, H. 8, S. 746–747.

Villiers, E. -M de; Fauquet, C.; Broker, T. R.; Zur Bernard, H. -U et Hausen H. Z. (2004): Classification of papillomaviruses. In: Virology, Jg. 324, H. 1, S. 17–27.

World Health Organization (WHO) (2002): The world health report 2002. Reducing risk, promoting healthy life. Herausgegeben von World Health Organization (WHO). Geneva. Online verfügbar unter http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf, zuletzt geprüft am 07.09.2009.

World Health Organization (WHO) (2006): Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Herausgegeben von World Health Organization. Geneva. Online verfügbar unter http://www.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf, zuletzt geprüft am 12.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2008): Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Background Paper. Herausgegeben von World Health Organization, zuletzt geprüft am 28.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2009a): WHO - Projections of mortality and burden of disease, 2002-2030. Herausgegeben von World Health Organization. Online verfügbar unter http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html, zuletzt geprüft am 01.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2009b): WHO-Webseite. Herausgegeben von World Health Organization. Online verfügbar unter <http://www.who.int/en/>, zuletzt geprüft am 07.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2009c): Human papillomavirus vaccines - WHO position paper. In: Weekly epidemiological record, H. 15, 84, S. 117–132, zuletzt geprüft am 16.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2009d): WHO - Disease and injury regional estimates for 2004. Herausgegeben von World Health Organization. Online verfügbar unter http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index.html, zuletzt geprüft am 27.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2009e): World Health Statistics 2009. Herausgegeben von World Health Organization. Online verfügbar unter http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf, zuletzt geprüft am 29.08.2009.

World Health Organization (WHO) (2009f): WHO Country Cooperation Strategy. Tanzania 2009-2014. Herausgegeben von World Health Organization (WHO). Online verfügbar unter <http://outlook.cv.afro.who.int/ccsDir/CCSTANZ2.pdf>, zuletzt geprüft am 14.09.2009.

World Health Organization (WHO)/Institut Català d'Oncologia (ICO) (2009): Information Centre on HPV and Cervical Cancer - Webseite. Unter Mitarbeit von World Health Organization (WHO)/Institut Català d'Oncologia (ICO). Online verfügbar unter <http://www.who.int/hpvcentre/en/>, zuletzt geprüft am 07.09.2009.

World Health Organization-Departement of Immunization, Vaccines and Biologicals (WHO/IVB) (2005): Global Immunization Vision and Strategy (GIVS) 2006-2015. Herausgegeben von Vaccines and Biologicals (WHO/IVB) World Health Organization-Departement of Immunization. Online verfügbar unter http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/GIVS_Final_EN.pdf, zuletzt geprüft am 02.09.2009.

World Health Organization-Departement of Immunization, Vaccines and Biologicals (WHO/IVB) (2007): Human Papillomavirus and HPV vaccines - Technical informations for policy-makers and health professionals. Herausgegeben von Vaccines and Biologicals (WHO/IVB) World Health Organization-Departement of Immunization. Online verfügbar unter http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf, zuletzt geprüft am 31.08.2009.

Yang, B. H.; Bray, F. I.; Parkin, D. M.; Sellors, J. W. et Zhang Z. -F (2004): Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lost. In: *International Journal of Cancer*, Jg. 109, H. 3, S. 418–424. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.11719>, zuletzt geprüft am 10.08.2009.

Zur Hausen, H. (2009): Papillomaviruses in the causation of human cancers -- a brief historical account. *Small Viruses, Big Discoveries: The Interwoven Story of the Small DNA Tumor Viruses*. In: *Virology*, Jg. 384, H. 2, S. 260–265.

Anhang

Anhang 1: Verteilung der GAVI-antragberechtigten Länder nach WHO-Regionen

WHO -Region	Weltbank Einkommensgruppe	Länder
African Region (AFR) (36)	Mittleres Einkommen	Angola
	Niedriges Einkommen	Benin, Burkina Faso, Burundi, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kamerun, Komoren, Liberia, Madagaskar, Mali, Mauretanien, Niger, Nigeria, Sao Tome und Príncipe, Senegal, Sierra Leone, Togo, Tschad, Zentralafrika, Demokratische Republik Kongo, Kongo Republik, Côte d'Ivoire, Eritrea, Äthiopien, Kenia, Lesotho, Malawi, Mozambik, Ruanda, Tansania,
American Region (AMR) (6)	Mittleres Einkommen	Bolivien, Guyana, Honduras, Kuba
	Niedriges Einkommen	Haiti, Nicaragua
Eastern Mediterranean Region (EMR) (6)	Mittleres Einkommen	Djibouti,
	Niedriges Einkommen	Afghanistan, Pakistan, Somalia, Sudan und Jemen
European Region (EUR) (8)	Mittleres Einkommen	Armenien, Aserbaidshan, Georgien, Ukraine
	Niedriges Einkommen	Kirgisistan, Moldawien, Tadschikistan, und Usbekistan
South-East Asian Region (SEAR) (9)	Mittleres Einkommen	Indonesien, Sri-Lanka
	Niedriges Einkommen	Bangladesch, Bhutan, demokratische Republik Korea, Indien, Timor-Leste, , Myanmar und Nepal
Western Pacific Region (WPR)(7)	Mittleres Einkommen	Kiribati
	Niedriges Einkommen	Kambodscha, Mongolei, Lao PDR, Papua-Neuguinea, Salomonen Island und Vietnam

Datenquelle: WHO, 2009d (Eigene Darstellung)

Anhang 2: Bevölkerung und Krankheitslast in ressourcenarmen Ländern 2004

Einkommensgruppe der Länder	Bevölkerung			Burden of diseases	
	Gesamt	Frauen	Mädchen 4-14.J	Mortalitätsfälle	Mortalitätsrate(1000)
Hohes Einkommen	977 189 071	494 795 366	59 058 886	8 144 386	8,33
Obere Kategorie mittleres Einkommen	579 621 015	297 583 936	47 572 712	5 556 132	9,59
Untere Kategorie mittleres Einkommen	2464 976 382	1215 857 452	206 136 648	18 792 917	7,62
Niedriges Einkommen	2412 668 969	1183 792 107	280 302 559	26 251 418	10,88
Welt	6436 826 483	3193 230 488	593 279 270	58 771 791	9,13
Untere Kateg + niedriges Einkommen	4877 645 351	2399 649 559	486 439 207	45 044 335	9,23
Anteil Untere K. + niedriges (%)	75,78	75,15	81,99	76,64	

Datenquelle: WHO, 2009d

Anhang 3: Zusammenfassung der Prävalenz der Hochrisiko HP-Virustypen in invasiven Zervixkarzinomen

Region	Prävalenz der HP-Virustypen in %													Total	
	16	18	45	31	33	58	52	35	59	56	51	6	68	HPV16/18	Andere
Afrika	50,2	14,1	7,9	2,6	3,1	1,6	1,6	1,4	0,6	1,6	1,2	0,4	0,8	64,3	35,7
Asien	43,4	15,3	4,5	2,0	3,4	5,4	4,2	1,0	1,1	0,4	1,0	0,5	0,5	58,7	41,3
Europa	56,0	17,5	2,9	4,2	4,4	0,8	0,5	0,5	0,1	0,6	0,0	0,3	0,4	73,5	26,5
Nordamerika Und Australia	54,9	22,1	3,3	3,9	3,2	0,2	0,6	0,4	0,0	0,2	0,0	1,1	0,2	77	23
Sud- und Zent- ralamerika	51,7	10,6	5,5	7,0	4,0	2,9	3,3	2,0	1,9	0,7	0,7	0,5	0,5	62,3	37,7
gesamte Welt	51,0	16,3	4,4	3,9	3,8	2,7	2,3	0,9	0,8	0,6	0,5	0,6	0,5	67,3	32,7

Quelle: Clifford et al., 2003

Anhang 4: Datensätze aus dem WHO-Register "Global Burden of Disease" (GBD)

Inhalt	Dateiname	File
Datensatz zur Mortalität 2004	DTHInc 2004.xls	http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/DTHInc%202004.xls
Datensatz zu den DALYs	DALYInc 2004.xls	http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/DALYInc%202004.xls
Datensatz zur Mortalität 2030 (Grundszenario)	DTHInc 2030.xls	http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/DthInc_2030.xls

Datenquelle: WHO-GBD, 2009 (eigene Darstellung)

Anhang 5: Weltweite Krankheitslast des Zervixkarzinoms 2004

Einkommensgruppe der Länder	Globale Mortalitätsfälle	Zervixkarzinom		
		Erkrankungsfälle	Mortalitätsfälle	%Total Mortalität
Hohes Einkommen	8 144 386	75 504	23 655	0,29
Obere Kategorie mittleres Einkommen	5 556 132	61 655	28 989	0,52
Untere Kategorie mittleres Einkommen	18 792 917	149 689	73 218	0,39
Niedriges Einkommen	26 251 418	252 503	142 231	0,54
Welt	58 771 791	539 623	268 245	0,46
Untere kateg + niedriges Einkommen	45 044 335	402 192	215 449	0,48
Anteil Untere K. + niedriges (%)	76,64	74,53	80,32	

Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

Anhang 6: Globale und zervixkarzinomsspezifische Krankheitslast 2030 (WHO-GrundszENARIO)

Einkommensgruppe der Länder	Globale Krankheitslast 2030		Zervixkarzinom	
	Todesfälle	% Total	Todesfälle	%Total
Hohes Einkommen	10 042 969	14,81	16 633	0,17
Obere Kategorie mittleres Einkommen	5 863 935	8,65	35 292	0,60
Untere Kategorie mittleres Einkommen	24 260 651	35,79	104 301	0,43
Niedriges Einkommen	27 622 242	40,75	317 321	1,15
Welt	67 790 423	100,00	473 553	0,70
Untere kateg + niedriges Einkommen	51 882 893	76,53	421 622	0,81

Datenquelle: WHO, 2009a

Anhang 7: Verlorene Lebensjahre aufgrund des Zervixkarzinoms nach Bruttoinlandsprodukt der Länder 2004

Einkommensgruppe der Länder	Globale DALY		Zervixkarzinom	
	DALY	% Total DALY	DALY	%Total DALY
Hohes Einkommen	122 091 512	8,02	329 873	0,27
Obere Kategorie mittleres Einkommen	121 032 095	7,95	408 883	0,34
Untere Kategorie mittleres Einkommen	451 827 244	29,66	1 077 585	0,24
Niedriges Einkommen	827 668 844	54,34	1 901 061	0,23
Welt	1523 258 879		3 719 348	0,24
Untere kateg + niedriges Einkommen	1279 496 088	84,00	2 978 646	0,23

Datenquelle: WHO, 2009d (eigene Darstellung)

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Wörtlich übernommene Textteile sowie Einzelsätze sind als Zitat gekennzeichnet.

Bielefeld, September 2009