

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universität des Saarlandes
Förderkennzeichen:	01VSF16050
Akronym:	PRÄZIS
Projekttitel:	Prävention des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen bei Frauen im Saarland
Autoren:	Prof. Dr. Sigrun Smola, Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Prof. Dr. Thorsten Lehr
Förderzeitraum:	1. April 2017 – 31. März 2020

1. Zusammenfassung.....	1
2. Beteiligte Projektpartner	2
3. Einleitung	3
4. Projektdurchführung	4
5. Methodik	5
6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen.....	15
7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung.....	20
8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	20
9. Anlagen.....	20

1. Zusammenfassung

Die Neuerkrankungsrate an invasivem Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom, ICD-10 C53) pro 100.000 Frauen lag 2012 in Deutschland und insbesondere im Saarland mit 9,3 bzw. 13,8 (altersstandardisiert, Europäische Bevölkerung) deutlich über der Inzidenz in europäischen Nachbarstaaten (Schweiz oder Österreich mit 4,2 bzw. 7,0). Da die persistierende Infektion mit Hochrisiko-Papillomviren (HR-HPV) eine zentrale Rolle für die Entstehung des Zervixkarzinoms spielt, handelt es sich um eine potentiell impfpräventable Erkrankung. Die seit 2007 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlene HPV-Impfung wurde und wird im Vergleich zu anderen Impfungen im Kindesalter jedoch deutlich schlechter angenommen und damit das Potential zur Krebs-Verhinderung bei weitem nicht ausgeschöpft.

Die Sekundärprävention erfolgte in Deutschland bis Ende 2019 in einem Zytologie-basierten, opportunistischen Screening. In Deutschland gab es bis dato weder ein HPV-Impf- oder Screeningregister, noch wurde die Effizienz der Maßnahmen systematisch erfasst, überwacht oder valide evaluiert, wie es der Gesetzgeber vorgab. Es fehlte insbesondere eine Datenbasis zur integrierten Analyse der Wahrnehmung und Wirksamkeit der Zervixkarzinom-Primär- und -Sekundärpräventionsprogramme.

Im Projekt PRÄZIS sollten Routedaten aus zwei gesetzlichen Krankenkassen, der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland (AOK) und IKK Südwest (IKK), der Kassenärztlichen Vereinigung Saarland (KVS) und dem saarländischen Krebsregister in einer Studiendatenbank verknüpft und somit Instrumente für die notwendigen Versorgungsanalysen geschaffen werden. Aufgrund der relativ geringen Migrationsbewegungen und einem Krebsregister mit langjähriger vollständiger Datenverfügbarkeit wurde das Saarland als „Modellregion“ ausgewählt.

Es wurden in einem quantitativ nicht-interventionellen Ansatz pseudonymisierte Routedaten der GKV auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und der Schutzimpfungsrichtlinie des G-BA (SI-RL) zur HPV-Impfung und zur Krebsfrüherkennungsuntersuchung sowie des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) mit Krebsregisterdaten in einer Studiendatenbank verknüpft (automatisiertes Record-Linkage), analysiert und mit Hilfe eines Netzwerkmodells modelliert.

Das Projekt führte zu wichtigen Erkenntnissen in Bezug auf die Zervixkarzinom-Primär- und -Sekundärpräventionsprogramme. Das Vorziehen der HPV-Impfung auf 9 Jahre bzw. 2-Dosen Schema bis 14 Jahre (2014/2015) führte zu mehr abgeschlossenen HPV-Impfungen. Die HPV-Impfrate nahm seit 2015 stetig zu, auch nahm der Anteil der 9-11-Jährigen unter den HPV-Geimpften deutlich zu. Bei 15-Jährigen lag die HPV-Impfrate 2019 im Saarland jedoch noch immer deutlich unter 50%. Pädiater verimpften im Saarland zwischen 2013 und 2019 die meisten HPV-Impfdosen und hatten einen besonders hohen Anteil an der Impfung von Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (empfohlenes Impfalter), während Allgemeinmediziner einen höheren Anteil an Auffrischimpfungen durchführten. Gynäkologen verabreichten dagegen mehr HPV-Nachholimpfungen als Pädiater. In saarländischen Gemeinden, in denen weniger Pädiater zur Verfügung stehen, übernahmen Allgemeinmediziner oder Gynäkologen vermehrt die HPV-Impfungen.

In der Kinder-/Jugendvorsorge wurden die Vorsorgeuntersuchungen U8/U9 zwischen 2013 und 2019 konstant gut wahrgenommen. Die Anzahl der J1-Untersuchungen fiel dagegen kontinuierlich ab. Die U11 wird nicht von allen gesetzlichen Krankenkassen finanziert und auch im Falle der Finanzierung nicht immer über die KVS abgerechnet. Daten der IKK-Versicherten bzw. der KVS zeigten jedoch auf, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und der HPV-Impfung gibt und dass der Tag der U11 eine hohe Akzeptanz für eine HPV-Impfung im Jahr der U11 Untersuchung hat. Die Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung wurde in sehr unregelmäßigen Abständen wahrgenommen und vor allem jüngere Frauen gingen nicht jährlich zur Vorsorge. Unsere Analysen ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und Wahrnehmung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung. Die altersspezifische Analyse weist darauf hin, dass Carcinomata in situ der Zervix uteri zunehmend in jüngerem Alter (<35 Jahre) diagnostiziert werden, während die altersspezifische Inzidenz invasiver Zervixkarzinome im Saarland zwischen 1988 und 2017 weiter abnahm.

Im Zuge des Projekts konnte ein mathematisches Modell zur Vorhersage von Zervixkarzinomfällen erfolgreich entwickelt werden. Dieses Modell basiert auf den im Rahmen dieses Projektes erhobenen epidemiologischen Daten und kann zur Prädiktion eines zukünftigen Infektionsgeschehens sowie der Evaluierung verschiedener Präventionsmaßnahmen herangezogen werden.

2. Beteiligte Projektpartner

Institution	Name	Verantwortlichkeit/Rolle
Institut für Virologie; der Universität des Saarlandes (UdS)	Prof. Dr. Sigrun Smola, Dr. Jürgen Rissland Institut für Virologie der Universität des Saarlandes (UdS), Kirrbergerstrasse 100, Gebäude 47, 66421 Homburg/Saar Tel: 06841-1623931, E-Mail: sigrun.smola@uks.eu	Projektleitung / Konsortialführung, Systemarchitektur, Datenschutz/-analyse, Verwertung / Publikation
Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Frauen (MSGFF) mit dem Krebsregister Saarland (KRS)	Dr. Thomas Lamberty, Christa Stegmaier Dr. Bernd Holleczeck	Stellvertretende Projektleitung; Konsortialpartner; Abstimmung des Datenschutzkonzepts, Datenabgleich, -lieferung und -analyse
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, UdS	Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil	Biometrie und Epidemiologie; Führen der Studiendatenbank; Datenabgleich, Statistische Modellierung, Verantwortlich für Methodik
Institut für Klinische Pharmazie, UdS	Prof. Dr. Thorsten Lehr	Datenverlinkung, Mathematische Modellierung
Kassenärztliche Vereinigung des Saarlandes (KVS)	Rainer Warken Dr. Jana Harwart	Konsortialpartner; Abstimmung des Datenschutzkonzepts, Datenlieferung und -analyse
AOK Rheinland-Pfalz/Saarland (AOK)	Christiane Firk, Alexandra Schanzenbach	Konsortialpartner; Abstimmung des Datenschutzkonzepts, Datenlieferung und -analyse

IKK Südwest (IKK)	Heike Hohmann, Tanja Reichert	Konsortialpartner; Abstimmung des Datenschutzkonzepts, Datenlieferung und -analyse
-------------------	-------------------------------	--

Fachlicher Ansprechpartner für Rückfragen nach Projektende: Prof. Dr. S. Smola

3. Einleitung

Ausgangslage

Die Neuerkrankungsrate an invasivem Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom, ICD-10 C53) pro 100.000 Frauen lag 2012 in Deutschland und insbesondere im Saarland mit 9,3 bzw. 13,8 (altersstandardisiert, Europäische Bevölkerung) deutlich über der Inzidenz in europäischen Nachbarstaaten (Schweiz oder Österreich mit 4,2 bzw. 7,0) (1-4). Da die persistierende Infektion mit Hochrisiko-Papillomviren (HR-HPV) eine zentrale Rolle für die Entstehung des Zervixkarzinoms spielt (5), handelt es sich um eine potentiell impfpräventable Erkrankung. Die seit 2007 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlene HPV-Impfung (siehe auch deutsche S3-Leitlinie, (6)) wurde und wird im Vergleich zu anderen Impfungen im Kindesalter jedoch deutlich schlechter angenommen und damit das Potential zur Krebs-Verhinderung bei weitem nicht ausgeschöpft.

Seit 2007 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die HPV-Impfung für Mädchen. Zunächst wurde das Impfalter auf 12-17 Jahre festgelegt (7). Gemäß KV-Impfsurveillance des Robert Koch-Instituts (RKI) waren 2013 29% der 15-jährigen und 41,1% der 17-jährigen Mädchen/jungen Frauen vollständig geimpft (8). 2014 wurde das Impfalter auf 9-14 Jahre abgesenkt, eine Nachholimpfung bis 17 Jahre empfohlen (9). Seither gilt Impfstoff-abhängig ein 2- statt 3-Dosen-Impfschema unter 13 (quadrivalenter) bzw. 14 Jahren (bivalenter bzw. nonavalenter Impfstoff). Ein nonavalenter Impfstoff mit einer noch breiteren Abdeckung der HR-HPV wurde 2016 in Deutschland eingeführt. Vor Projektbeginn gab es noch keine Empfehlung zur HPV-Impfung für Jungen seitens der STIKO.

Die Sekundärprävention erfolgte in Deutschland bis Ende 2019 in einem Zytologie-basierten, opportunistischen Screening (S3-Leitlinie (10)). Nach Schätzungen aufgrund von Versicherten-Daten nahmen je nach Altersgruppe ca. 50% (Bandbreite 42,2-56,9%) der Frauen das Screening jährlich und bei den unter 65-jährigen Frauen altersabhängig etwa 67-80% mindestens alle 3 Jahre wahr (11). Ähnliche Daten wurden in weiteren Studien erhoben (12, 13). Vor Projektbeginn war bereits in Planung, dass das Screening gemäß EU-weiter (14, 15) und nationaler Vorgaben im Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) (16) zukünftig zu einem organisierten Programm mit persönlichem Einladungswesen umstrukturiert werden sollte, das perspektivisch auch die HPV-Testung als Screening-Strategie einbeziehen sollte (17, 18).

In Deutschland gab es bis dato weder ein HPV-Impf- oder Screeningregister, noch wurde die Effizienz der Maßnahmen systematisch erfasst, überwacht oder valide evaluiert, wie es der Gesetzgeber vorgab (16, 19). Es fehlte insbesondere eine Datenbasis zur integrierten Analyse der Wahrnehmung und Wirksamkeit der Zervixkarzinom-Primär- und -Sekundärpräventionsprogramme.

Ziele und Fragestellungen/Hypothesen des Projekts

1. HPV-Impfung

In diesem Projekt sollten Routinedaten aus zwei gesetzlichen Krankenkassen, der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland (AOK) und IKK Südwest (IKK), der Kassenärztlichen Vereinigung Saarland (KVS) und dem saarländischen Krebsregister (KRS) in einer Studiendatenbank verknüpft und somit Instrumente für die notwendigen Versorgungsanalysen geschaffen werden. Aufgrund der relativ geringen Migrationsbewegungen und einem Krebsregister mit langjähriger vollständiger Datenverfügbarkeit wurde das Saarland als „Modellregion“ ausgewählt.

Es sollte untersucht werden, wie sich das HPV-Impfverhalten im Vergleich zu anderen Impfungen in verschiedenen Facharztgruppen darstellt, und ob das Impfverhalten vom Wohnort/Umfeld des Impflings bzw. der lokalen Verfügbarkeit bestimmter Facharztgruppen abhängt.

Insbesondere sollte analysiert werden, wie sich die Wahrnehmung der HPV-Impfung im Verhältnis zu anderen Vorsorgemaßnahmen über die Jahre hinweg entwickelt hat. Die Frage, ob die HPV-Impfung im Rahmen eines Vorsorgeprogramms durchgeführt wird, war besonders wichtig, da sich hieraus neue Ansatzpunkte zur Verbesserung der Impfraten ergeben könnten.

2. Krebsfrüherkennungsuntersuchung

Im Vordergrund stand hier die Frage, wie sich die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung im Saarland darstellt und ob es einen Zusammenhang mit der Wahrnehmung der HPV-Impfung gibt. Bislang war unklar, ob HPV-Geimpfte auch Sekundärpräventionsmaßnahmen vermehrt wahrnehmen oder ob sich diese eher „in Sicherheit wiegen“ könnten und nicht mehr zur Krebsfrüherkennungsuntersuchung gehen.

3. Zervixkarzinom und dessen Vorstufen in Verbindung mit den Präventionsmaßnahmen und deren Mathematische Modellierung

Es sollte aufgeschlüsselt werden, wie sich die Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen über die Jahre hinweg in Hinblick auf altersgruppenspezifische Unterschiede entwickelt haben. Der Anteil an Intervallkarzinomen sollte ermittelt werden.

Als langfristiges Ziel sollte ein mathematisches Modell entwickelt werden, mit dem zukünftig Einflussfaktoren für die Prävention des Zervixkarzinoms gewichtet und damit Vorhersagen getroffen werden können. Mit diesem Instrument soll zukünftig die Entscheidungsfindung für zielgerichtete Maßnahmen im deutschen Versorgungssystem unterstützt werden.

Projektstruktur

Im Projekt PRÄZIS wurden in einem **quantitativ nicht-interventionellen Ansatz** pseudonymisierte Routinedaten der GKV auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und der Schutzimpfungsrichtlinie des G-BA (SI-RL) zur HPV-Impfung und zur Krebsfrüherkennungsuntersuchung sowie des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) mit Krebsregisterdaten in einer Studiendatenbank verknüpft (automatisiertes Record-Linkage), analysiert und modelliert. Das Studiendesign ergibt sich aus den verfolgten Forschungsfragen und Arbeitshypothesen. Die Routinedaten aus dem Bereich der GKV stammten von der AOK als größter saarländischer Krankenkasse und der IKK als der einzigen Krankenkasse mit Sitz im Saarland (siehe Abb.1).

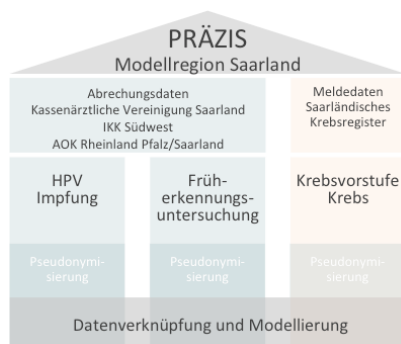


Abbildung 1 Struktur des Projekts PRÄZIS.

4. Projektdurchführung

Zunächst wurde von der Konsortialführung und Mitarbeitern von UdS-V ein Datenschutzkonzept erarbeitet und entsprechende Voten seitens Ethikkommission und Datenschutz zeitgerecht eingeholt als Grundvoraussetzung für die geplanten Arbeiten.

In enger Zusammenarbeit von Konsortialführung, Mitarbeitern von UdS-V und UdS-B sowie den Konsortialpartnern KVS, AOK, IKK und KRS wurde die Systemarchitektur für die einzelnen Datensätze erstellt. Gleichzeitig wurde der Studien- und Analyseplan fertiggestellt und die Pseudonymisierungsdienste etabliert. Seitens der Konsortialpartner (KV, IKK, AOK, KRS) erfolgte regelmäßige Lieferungen von Datensätzen, die in die Studiendatenbank integriert wurden. In enger Zusammenarbeit von Konsortialführung, Mitarbeitern von UdS-V und UdS-Ph erfolgte die Verlinkung der einzelnen Datensätze der KVS, der AOK, der IKK und des KRS mittels Record-Linkage-Verfahren. Die Datenanalysen des gesamten Datensatzblocks wurden mit dem Programm IBM-SPSS Statistics durchgeführt.

Zudem wurde ein mathematisches Modell, basierend auf einem epidemiologischen SIR-Modell (*susceptible-infected-recovered*) entwickelt. Die ersten sich hieraus ergebenden Modellrechnungen wurden auf Modellierungskonferenzen der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Im Weiteren wurde das Modell anhand historischer Daten informiert und ob seiner Robustheit zur Beschreibung des bekannten Infektionsgeschehens validiert. Nach abgeschlossener Analyse der im Rahmen dieses Projektes generierten Daten, wurden auch diese zur Implementierung des Modells genutzt. Um die abschließenden Fragestellungen des Projektes beantworten zu können, wurden Szenarien bestehend aus Kombinationen der aktuell schon angewendeten und möglichen Interventionen etabliert und für abschließende Modellrechnungen herangezogen. Die weitere Verschriftlichung und Veröffentlichung der erarbeitenden Ergebnisse in der Fachpresse ist in Arbeit und wird voraussichtlich in den nächsten Monaten abgeschlossen sein.

5. Methodik

Studiendesign

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Datensätze der KV, AOK und IKK enthielten Daten zu weiblichen Personen, die kassenärztliche Leistungen saarländischer Ärzte in Anspruch genommen hatten. Dies beinhaltete auch Personen, die außerhalb des Saarlandes wohnhaft waren.

GKV-Versicherte mit dem Geschlechtsmerkmal „unbestimmt/unbekannt“ wurden dann dem Geschlecht „weiblich“ zugeordnet, wenn mehr als 50% der Scheine die entsprechende Person als weiblich auswiesen.

Zur Vorauswertung der vorläufigen Datensätze (Datenlieferung bis einschließlich 2018, Zwischenbericht 2019) wurden zunächst alle im Datensatz eingeschlossenen Personen zur Auswertung herangezogen. Für die endgültige Datenlieferung (Datenlieferung bis einschließlich 2019) wurde für ausgewählte Daten das Einzugsgebiet Saarland als auch der umgrenzenden Regionen kartographisch dargestellt. Kartographische Darstellungen wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. Gero Weber, Physische Geographie und Umweltforschung, Universität des Saarlandes, vorgenommen. Für die statistische Endauswertung wurden nur Daten von Personen herangezogen, die im Saarland wohnhaft waren.

Technisches Vorgehen für die Gewinnung von Routinedaten

Als Datenquellen dienten pseudonymisierte Routinedaten, die bei der KVS (2013-2019), AOK (2009-2018, bei der Versichertenart bis 2019), IKK (2012-2019) oder KRS (1971-2017) vorlagen. Neben allgemeinen Informationen stellten Leistungsziffern gemäß G-BA (SI-RL), des EBM, OPS und Krebsregisterdaten einen wesentlichen Bestandteil der analysierten Variablen dar. Sie wurden in einer Studiendatenbank verknüpft (automatisiertes Record-Linkage), analysiert und modelliert. Tabelle 3 gibt eine Übersicht zu den verwendeten Datensätzen und zur Operationalisierung der Variablen für die einzelnen Fragestellungen (außer Modellierung).

Kategorie	Forschungsfrage	Studienpopulation	Datensatz	Operationalisierung der Variablen	Abbildung oder Tabelle
HPV-Impfung	Teilnahmerate	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 2000-2004	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B	Abb. 3
	Impfintervall	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 2000-2004	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B	Abb. 4, Tabelle 5
	Impfalter	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 1996-2010	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B	Abb. 5A
	Impfvollständigkeit	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 2000-2004	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B	Abb. 3
	Recht-zeitiger Abschluss der Impfung	Saarländische Mädchen	KVS (2013-2019) AOK (2009-2018)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B, 01820, 01821, 01822, 01825, 32132	Abb. 6
Einfluss auf HPV-Impfung	Wahrnehmung im Vergleich zu U8	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 2011-2017	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der U8 (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01718	Abb. 7
	Wahrnehmung im Vergleich	Saarländische Mädchen;	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj),	Abb. 7

	zu U9	Jahrgänge 2007-2014		Datum der U9 (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01719	
	Wahrnehmung im Vergleich zu U10	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 2005-2012	IKK (2012-2018) aus verlinktem KVS- Datensatz ermittelt	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der U10 (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 81102	Abb. 7
	Wahrnehmung im Vergleich zu U11	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 2003-2010 Teilnahmerate: Jahrgang 2004- 2007	IKK (2012-2018) aus verlinktem KVS- Datensatz ermittelt	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der U11 (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 81120	Abb.7, 8A,9A
	Wahrnehmung im Vergleich zu J1	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 1999-2007 Teilnahmerate: Jahrgang 2001- 2004	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der J1 (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01720	Abb. 7, 8B,9B
	Impfarzt	Im Saarland tätige Vertragsärzte	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Facharztgruppen im Saarland, Anzahl der verabreichten HPV- Impfungen pro Jahr (2013-2019), Anzahl der verabreichten Auffrischimpfungen pro Jahr (2013-2019)	Abb.14, 15A,16
	Arztkontakte bevor es zur HPV-Impfung kam	Saarländische Mädchen, Jahrgänge 2002-2010	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der ersten HPV- Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B; Anzahl der Arztbesuche pro Quartal (2013-2019)	Abb. 10
	Einfluss des soziales Umfelds des Impflings	Saarländische Mädchen, Jahrgänge 2001-2004	AOK (2009-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B; Versichertenart zum Zeitpunkt 01.01.2009 und 01.01.2019 anhand des Beitragsgruppenschlüsse ls	Abb. 11A/B/C
	Einfluss des Wohnorts des Impflings	Saarländische Mädchen	KVS (2013- 2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B	Abb. 2, 12, 13
	Räumliche Distanz zum Impfarzt	Saarländische Mädchen, Im Saarland tätige Vertragsärzte	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Facharztgruppen im Saarland, Anzahl der verabreichten HPV- Impfungen pro Jahr (2013-2019), Anzahl der verabreichten Auffrischimpfungen pro Jahr (2013-2019)	Abb. 12, 14

	Fachgebiet des Impfarztes	Saarländische Mädchen, Jahrgänge 1996-2010 Im Saarland tätige Vertragsärzte	KVS (2013-2019)	<i>Impfling:</i> Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B, Arzt-ID (LANR) <i>Arzt:</i> Postleitzahl, Facharztgruppen im Saarland, Arzt-ID (LANR), Anzahl der verabreichten HPV- Impfungen pro Jahr (2013-2019), Anzahl der verabreichten Auffrischimpfungen pro Jahr (2013-2019)	Abb. 15A/B16
Auffrisch-impfung	Impfalter	Saarländische Mädchen; Jahrgänge 1997-2010	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der Auffrischimpfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89100R, 89116R, 89201R, 89302R, 89303R, 89400R	Abb. 5B/C/D Tabelle 6
Krebsfrüh-erkennungs-untersuchung	1-Jahres Teilnahmeraten	Saarländische Frauen, Jahrgänge ab 1993 (2013); ab 1994 (2014), ab 1995 (2015); ab 1996 (2016); ab 1997 (2017); ab 1998 (2018); ab 1999 (2019)	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 17A
	3-Jahres Teilnahmeraten	Saarländische Frauen, Jahrgänge ab 1993 (2013); ab 1994 (2014), ab 1995 (2015); ab 1996 (2016); ab 1997 (2017); ab 1998 (2018); ab 1999 (2019)	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 17B
	Screeningintervall	Saarländische Frauen, Jahrgänge ab 1993 (2013); ab 1994 (2014), ab 1995 (2015); ab 1996 (2016); ab 1997 (2017); ab 1998 (2018); ab 1999 (2019)	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 18, Tbl. 8
Einfluss auf Krebsfrüh-erkennungs-untersuchung	Alter	Saarländische Frauen, Jahrgänge ab 1993 (2013); ab 1994 (2014), ab 1995 (2015); ab 1996 (2016); ab 1997 (2017); ab 1998 (2018); ab 1999 (2019)	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 17A, 18

	HPV-Impfstatus	Saarländische Frauen, Jahrgänge 1997-1998	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der HPV-Impfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89110A, 89110B, Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 20
	Andere Impfungen, J1-Untersuchung	Saarländische Mädchen, Jahrgänge 1996-2010	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum der Auffrischimpfung (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 89100R, 89116R, 89201R, 89302R, 89303R, 89400R; Datum der J1, EBM-Ziffer: 01720 Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Tbl. 9, Abb. 21A/B
	Soziales Umfeld der Screening-teilnehmerin	Saarländische Frauen, Jahrgänge ab 1993 (2013); ab 1994 (2014), ab 1995 (2015); ab 1996 (2016); ab 1997 (2017); ab 1998 (2018); ab 1999 (2019)	AOK (2009-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Versichertenart zum Zeitpunkt von 01.01.2009 bis 01.01.2019 anhand des Beitragsgruppenschlusses Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 22A/B
	Wohnort der Screening-Teilnehmerin	Saarländische Frauen, Jahrgänge ab 1993 (2013); ab 1994 (2014), ab 1995 (2015); ab 1996 (2016); ab 1997 (2017); ab 1998 (2018); ab 1999 (2019)	KVS (2013-2019)	Postleitzahl, Geburtsdatum (tt/mm/jjjj), Datum des Screenings (tt/mm/jjjj), EBM-Ziffer: 01730, 01733	Abb. 23A/B

Tabelle I Übersicht zu den verwendeten Datensätzen und zur Operationalisierung der Variablen für die einzelnen Fragestellungen

Technisches Vorgehen bei der Pseudonymisierung

Für alle personenbezogenen Informationen wurden anstelle der Übermittlung von Identitätsdaten im Klartext (Nachname, Nachname Teil 2, Nachname Teil 3 oder Zusätze, Vorname, Vorname Teil 2, Vorname Teil 3, Geburtsname, Geburtsname Teil 2, Geburtsname Teil 3, Früherer Name, Früherer Name Teil 2, Früherer Name Teil 3, Tag des Geburtsdatums, Phonetisch standardisierter Nachname, Phonetisch standardisierter Vorname, Phonetisch standardisierter Geburtsname, Phonetisch standardisierter Früherer Name, Titel, Titel Teil 2) lediglich die entsprechenden Kontrollnummern (bzw. Chiffraten) übermittelt. Die Chiffrierung erfolgte anhand von standardisierten Klartextmerkmalen (Einweg-Hash und symmetrische IDEA-Verschlüsselung) durch die KVS. Dies schloss eine Rückgewinnung der Klartextdaten aus. Die Verknüpfung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Record-Linkage-Verfahrens (am KRS etabliert).

Technisches Vorgehen beim Record-Linkage

Grundlage des Record-Linkage-Verfahrens ist das von den deutschen Krebsregistern entwickelte UNICON (Uniform Control Number Generator)-Verfahren welches erfolgreich zum standardisierten, pseudonymisierten

Abgleich von Patientendaten mit den deutschen Krebsregistern oder dritten Datenlieferanten verwendet werden kann. Der Abgleich wird dadurch ermöglicht, dass auf Basis der gleichen individuellen Merkmale immer der gleiche kryptografisch verschlüsselte Code (Pseudonymisierung) durch die Datenlieferanten erzeugt wird. Die Erzeugung der Pseudonymisierung wird im Abschnitt „Technisches Vorgehen bei der Pseudonymisierung“ genauer beschrieben. Im Verlauf der Verschlüsselung wurden chiffrierte Kontrollnummern gebildet, welche zur Verknüpfung von Daten der einzelnen Patientinnen zwischen dem Krebsregister und den Krankenkassen (IKK, AOK) bzw. der Kassenärztlichen Vereinigung dienen. Die technische Umsetzung der Verknüpfung erfolgte durch das Programm Merge ToolBox (Version 0.742) welches deterministische und stochastische Methoden des Record-Linkage verwendet. Diese Verlinkungsart wurde durch den Konsortialpartner (KRS) entwickelt, validiert und schon erfolgreich in vorherigen Verlinkungsprozessen genutzt.

Basisdatensätze und verlinkte Datensätze

Die Datensätze der KVS, IKK und AOK nehmen über die Jahre hinweg durch Geburten und Zuzug an Personen zu. Einmal erfasste Personen bleiben im Datensatz erhalten, auch wenn durch Wegzug oder Tod keine späteren Abrechnungsdaten mehr gelistet werden. Daher ergibt sich über die Jahre eine Addition der Personen. Tabelle II beschreibt die den Analysen zu Grunde liegenden Basisdatensätze sowie die im Rahmen der Studie verlinkten Datensätze im Vergleich zur weiblichen Bevölkerung im Saarland.

	Anzahl der Personen (komplett)	Anzahl der Personen (Saarland: PLZ 66110 bis 66840)	Anzahl weiblicher Personen im Saarland
Basisdatensätze			
AOK (2009-2018)	221.812	151.147	511.088 (2009-2018, Mittelwert)
IKK (2012 ab 3. Quartal-2018)	101.782	81.513	507.185 (2012-2018, Mittelwert)
KV (2013-2019)	892.815	603.841	506.004 (2013-2019, Mittelwert)
KRS (ab 1970)	11.606	11.606	547.818 (1970-2018, Mittelwert)
Verknüpfte Datensätze			
IKK-KV (2013-2018)	80.452	65.157	506.593 (2013-2018 Mittelwert)
AOK-KRS (2014-2017)	248	245	506.732 (2014-2017 Mittelwert)
KV-KRS (2014-2017)	1230	1224	506.732 (2014-2017 Mittelwert)

Tabelle II Anzahl der Personen (weiblich) in den Basisdatensätzen der AOK, IKK, KV und KRS sowie in verknüpfte Datensätzen.

Analysen, die durch Verknüpfung der Datensätze ermöglicht wurden

Einige Auswertungen konnten nur nach Verlinkung von Datensätzen durchgeführt werden. Sie sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Verlinkter Datensatz und Datenquellen	Beschreibung der Analysen, die durch die Verknüpfung der Daten möglich wurde	Abbildung in der Anlage 9
IKK-KV Abrechnungsdaten IKK-Versicherte 2012-2018, aus verlinktem KVS-	Da die U10/U11 nicht durch alle Krankenkassen angeboten wird und dadurch nicht über die KVS abgerechnet werden, sind die Zahlen zu U10/U11 in dem IKK-Datensatz falsch niedrig. Aus diesem Grund wurden die Zahlen	Abbildung 7 Anzahl (absolute Häufigkeiten) der Vorsorgeuntersuchungen bei weiblichen Individuen im Saarland

Abrechnungsdatensatz (2013-2018)	aus einem KVS- und IKK-verlinkten Datensatz ermittelt.	<p>Abbildung 8A U11 Teilnahmeraten für Mädchen der Geburtsjahrgänge 2004-2007</p> <p>Abbildung 9 Nutzung des U11-Termins durch HPV-geimpfte weibliche Individuen im Jahr der U11</p>
<p>AOK-KRS Abrechnungsdaten AOK-Versicherte 2009-2018, aus verlinktem KRS-Abrechnungsdatensatz (2014-2017)</p>	<p>Zur besseren Beurteilung und Beantwortung der folgenden wissenschaftlichen Fragen wurde der AOK- und der KRS-Datensatz miteinander verlinkt:</p> <p>Entwicklung der Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen in Hinblick auf das mutmaßliche Alter des ersten Sexualkontakts der Mädchen/Frauen.</p> <p>Auswirkungen der Wahrnehmung der HPV-Impfung auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen.</p> <p>Auswirkungen der Wahrnehmung des Screenings auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen. Identifizierung der Subpopulationen.</p> <p>Auswirkungen der Wahrnehmung der kombinierten Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen.</p>	<p>Abbildung 26A A Alter der Patientinnen im Jahr 2009 mit späterer Krebsdiagnose B Alter der Patientinnen mit Diagnose in 2009 für: Carcinoma in situ, bösartigen Neubildungen und keine Diagnose</p> <p>Abbildung 27B HPV Impfstatus bei Patientinnen mit der Diagnose Carcinoma in situ der Geburtenjahrgänge 1992-2009 die keine HPV-Impfung oder mindestens eine HPV-Impfung erhalten haben</p> <p>Abbildung 28 Zusammenhang zwischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung und der Häufigkeit von Carcinoma in situ oder bösartigen Neubildungen. Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen mit der Diagnose Carcinoma in situ oder bösartigen Neubildungen im Verhältnis zur Anzahl der wahrgenommenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen im Zeitraum 2009-2017</p> <p>Abbildung 29 Zusammenhang Wahrnehmung der kombinierten Primär- und Auftreten von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen A Anzahl der Patientinnen ohne und mit mind. einer HPV-Impfung, die an 0-24 Screeninguntersuchungen teilgenommen haben und B die Diagnose Carcinoma in situ haben; C Prozentualer Anteil der Patientinnen aus A+B mit Teilnahme an Screeninguntersuchungen mit und ohne Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom HPV-Impfstatus (Geburtenjahrgänge 1992-2009)</p>
<p>KV-KRS Abrechnungsdaten KVS-Versicherte 2013-2019, aus verlinktem KRS-Abrechnungsdatensatz (2014-2017)</p>	<p>Bei der Verknüpfung von KVS und KRS-Datensatz war unser Ziel zu analysieren, ob die Wahrnehmung der HPV-Impfung auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen Auswirkungen hat. Darüber hinaus war damit die Auswertung zur Höhe des Anteils an Intervallkarzinomen möglich.</p>	<p>Abbildung 27A HPV Impfstatus bei Patientinnen mit der Diagnose Carcinoma in oder bösartige Neubildungen alle Jahrgänge</p> <p>Abbildung 30 Intervallkarzinomrate A Anteil der Intervallkarzinome bei Patientinnen mit der Diagnose 233.1 (Carcinoma in situ Zervix uteri) und 180.x (Bösartige Neubildung der</p>

		Zervix uteri); B Anteil der Intervallkarzinome nach der Diagnose 180.x; C Anteil der Intervallkarzinome nach der Diagnose 233.1. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten.
--	--	--

Tabelle III Zusammenstellung der Analysen, die durch die Verknüpfung von Daten möglich wurde, Quellen des verlinkten Daten und Verweis auf Abbildungen (siehe Anlage 9), die mit Hilfe entsprechender, verlinkter Datensätze erstellt wurden.

Technisches Vorgehen bei der Datenauswertung und Modellierung

Grundlage für die Datenauswertung waren die pseudonymisierten Dateien in der Studiendatenbank. Hierfür wurde ein Rohdatensatz erstellt, der den aktuellen Datenschutzrichtlinien genügt. Die Datensicherheit wurde durch ein entsprechendes Backup-System sichergestellt. Für Auswertungszwecke wurde in einer separaten Instanz ein Basisauswertungsdatensatz erstellt, der aus den Rohdatensätzen durch verschiedene Verfahren des Datenmanagements hervorgeht: Datenaufbereitung, Daten- und Plausibilitätschecks, Variablenberechnungen, Umkodierungen von Variablen. Daran anschließend wurden Auswertungsdatensätze aus dem Basisauswertungsdatensatz der Studiendatenbank separat für jede Aufgabenstellung im Rahmen des Arbeitsprogramms zu den Forschungsfragen in einem für die Software-Analysertools kompatiblen Format erstellt, die nur den beteiligten und berechtigten Projektpartnern zur Verfügung gestellt wurden.

Für Datenanalyse wurden **statistische Verfahren** eingesetzt: Bei den qualitativen Daten aus der Parameterliste wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt, bei quantitativen Variablen ggf. Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen oder Ranges angegeben.

Im Rahmen der deskriptiven statistischen Analyse wurden bei den qualitativen Daten aus der Parameterliste wie z.B. HPV-Impfung vorhanden, Teilnahme U8, U9, J1, usw. die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt, bei quantitativen Variablen wie HPV-Impfalter, Alter bei Zervix-Screening, usw. die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Ranges berechnet. Die Angaben wurden zusätzlich nach Impfstatus stratifiziert: Einmal bezüglich Impfung vorhanden (ja/nein) und zum anderen nach Impfstatus vollständig (ja/nein). Ferner wurden statistische und mathematische Modellierungsansätze verfolgt, um die Forschungsfragen empirisch-explorativ und hinsichtlich ihrer Dynamik zu untersuchen. Die statistische Modellierung erfolgte über univariate und multiple Regressionsanalysen. Hierbei wurden die potentiellen, in den gelinkten Sekundärdaten vorhandenen und relevanten Einflussfaktoren und Prädiktoren auf die Zielgrößenvariablen HPV-Impfverhalten, Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung, Auftreten eines Zervixkarzinoms, usw. untersucht. Zum Einsatz kamen dabei logistische Regressionsansätze, bei denen u.a. die folgenden abhängigen und unabhängigen Variablen untersucht wurden: Abhängige Größe: HPV-Impfung vorhanden (ja/nein), Unabhängige Größen: Art des Impfarztes, Teilnahme an den Untersuchungen U8, U9, J1, Alter bei Impfung, Vorliegen weiterer Vorsorgemaßnahmen. Die jeweils angewandten statistische Verfahren, zugrundeliegenden Datensätze und Parameter sind in den entsprechenden Abbildungs- oder Tabellenlegenden angegeben.

Komplexere statistische Berechnungen wie zu Impfraten, Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung in 1-Jahres und 3-Jahres-Abständen oder Intervallkarzinomen sind im Folgenden dargestellt.

Die Berechnung der Impfraten von im Saarland wohnhaften 15-Jährigen in den Jahren 2015 bis 2019 erfolgte anhand von zwei Abrechnungsziffern (A-Ziffer: Erste Dosis oder Folgedosis, B-Ziffer: Abschlussdosis). Unter Berücksichtigung des Alters bei Beginn der Impfserie und dem empfohlenen Impfschema (9-14 Jährige: zwei Dosen im Abstand von mindestens fünf Monaten, 15- Jährige: drei Dosen) wurde die Vollständigkeit der Impfserie ermittelt. Die Vollständigkeit der Impfserie für 9-14 Jährige bei Beginn der Impfserie war dementsprechend gegeben, wenn spätestens im Jahr des 15. Geburtstags laut Abrechnungsziffer eine Abschlussdosis verabreicht wurde oder wenn zwei aufeinanderfolgende Impfdosen im Abstand von mindestens fünf Monaten verabreicht wurden (zwei Mal A-Ziffer). Die Vollständigkeit der Impfserie für 15-Jährige bei Beginn der Impfserie war gegeben, wenn spätestens im Jahr des 15. Geburtstags laut Abrechnungsziffer eine Abschlussdosis verabreicht wurde oder wenn drei aufeinanderfolgende Impfdosen verabreicht wurden (drei Mal A-Ziffer). Für die Berichterstattung wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Zusätzlich wurden für vollständig geimpfte 15-Jährige in den Jahren 2015 bis 2019 Intervalle

zwischen den Verabreichungen der Impfdosen berechnet, stratifiziert für das empfohlene Impfschema basierend auf dem Alter bei Beginn der Impfserie. Für die Berichterstattung wurden aufgrund einer Abweichung von der Normalverteilung der Median und Interquartilsabstand berechnet.

Die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung in 1-Jahres und 3-Jahres-Abständen wurde in den Jahren 2013 bis 2019 untersucht, stratifiziert für Altersklassen ab 20 Jahren. Um die Plausibilität der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde berücksichtigt, dass die Daten der erfassten Untersuchungen unterschiedlich sind und mindestens ein Quartal zwischen aufeinanderfolgenden Untersuchungen liegt. Für die Berichterstattung wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Intervalle zwischen zwei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, stratifiziert für Altersklassen ab 20 Jahren, wurden basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten aus den Jahren 2013 bis 2019 berechnet. Das erste Intervall gibt dementsprechend die Zeit in Tagen zwischen der ersten und der zweiten erfassten Krebsfrüherkennungsuntersuchung an, unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung, aber unter Berücksichtigung, dass das Jahr in dem die Untersuchung stattfand unterschiedlich ist und mindestens ein Quartal zwischen den aufeinanderfolgenden Untersuchungen liegt. Abhängig von der Anzahl der individuell erfassten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen konnten entsprechend bis zu sechs Intervalle berechnet werden. Die Berechnung des zweiten bis sechsten Intervalls setzten jedoch voraus, dass die vorangegangenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in unterschiedlichen Jahren und mit mindestens einem Quartal Abstand stattfanden. Für die Berichterstattung wurden aufgrund einer Abweichung von der Normalverteilung der Median und der Interquartilsabstand berechnet.

Für das Zervixkarzinom lag ein Intervallkarzinom vor, wenn das Intervall zwischen der letzten Krebsfrüherkennungsuntersuchung vor der Diagnose und dem Zeitpunkt der Diagnose mindestens sechs Monate beträgt.

Die Analysen und das Datenhandling erfolgten unter Verwendung von IBM-SPSS Version 25 und R Version 4. Im Rahmen der Studienplanung wurde für Fallzahlberechnungen nQuery Advisor version 7.0 verwendet.

Zudem wurden **mathematische Modellierungsansätze** verfolgt.

Modellierungstechnik

Zur Beschreibung der HPV-Infektionsdynamik und Entwicklung des Zervixkarzinoms wurden verschiedene Modelle aus dem Bereich der mathematischen Epidemiologie für die Anforderungen des Projekts getestet und evaluiert.

Zu diesen zählen statische und dynamische Differenzialgleichungsmodelle, Markov-Modelle, Individuelle Kontaktmodelle sowie Netzwerkmodell und hier im Speziellen auch Exponential-Random-Graph-Models. Zur Beschreibung der multistratifizierten Dynamik wurden Ansätze aus der Familie der Zufallsgraphen Markov-Ketten-Monte-Carlo-Modelle als vorteilhaft bewertet und implementiert. Diese Modellierungsform nutzt ein System aus sich gegenseitig ausschließenden Zuständen welchen Individuen als zählbare Einheiten zugeordnet werden. Diese Zustände stehen für verschiedene Infektions-, Progressions- und Krankheitszustände, welche modellierte Individuen einer untersuchten Population durchlaufen können. Im Laufe des Modellierungszeitraums können Individuen in andere Zustände wechseln. Diese Wechsel sind wahrscheinlichsbasiert und abhängig von den jeweiligen Individuen, sowie den entsprechenden Zuständen, zwischen welchen die Individuen wechseln. Hierfür müssen sowohl individuelle Attribute wie beispielweise Alter oder Geschlecht implementiert werden, aber auch Infektionsprävalenz und Interventionsmaßnahmen. Zum Start der Modellierung werden den jeweiligen Zuständen und Eigenschaften Startverteilungen zugewiesen und anschließend das sich über die modellierten Zeitschritte verändernde Modell ausgewertet. Aufgrund der stochastischen Modellierung ist es erforderlich, diese Simulationen mehrfach mit den gleichen Parametern durchzuführen, um einen wahrscheinlichsten Modellverlauf sowie zugehörige Modellvariabilitäten zu erhalten. Dieser Prozess wird auch als Monte-Carlo-Simulation bezeichnet. Darüber hinaus findet im entwickelten Modell die oben schon angekündigte Technik des Netzwerkmodellings Anwendung.

Hierbei handelt es sich um einen Ansatz welcher vorwiegend in der Epidemiologie, aber auch in der Soziologie verwendet wird, um wiederkehrende Interaktionen zwischen Gruppen oder Individuen darstellen zu können. In diesem Kontext werden einzelne Individuen als sogenannte Knoten (engl. Nodes) dargestellt, welche über Kanten bzw. Edges mit anderen Knoten verbunden werden und somit ein Netzwerk formen. Netzwerke lassen sich über ihrer Anzahl an Knoten und der Art ihrer Vernetzung charakterisieren und unterscheiden. Die Vernetzung der Knoten miteinander findet gemäß vorher definierter Verteilungen statt, so dass zwar nicht gezielt einzelne Individuen vernetzt werden, aber das Gesamtnetzwerk Schlüsselmetriken wie Vernetzungsgraden und Vernetzungsdichten folgt. Diese wiederum können je nach Modell auch von individuellen Knotencharakteristika abhängen. Besagte Modellierungsmethodik wurde gewählt, da sie vor allem in der Darstellung der Übertragung einer sexuell übertragbaren Infektion einige Vorteile aufweist, so

können sowohl wiederholte Akte mit dem gleichen Partner, Clusteringeffekte, verschiedene sexuelle Aktivitätsgrade, sowie gruppen- und altersbasiertes Vermischungen adäquat abgebildet werden. Mathematisch sind diese Strukturen mittels Exponential-Random-Graph-Models realisiert, welche die Gesamtheit der im Zuge eines Monte-Carlo-Prozesses generierter Netzwerke mit den gleichen zugrundeliegenden Netzwerkmetriken meinen.

Zur Modellierung wurden die freie Software R sowie die Pakete *Epimodel*, *Statnet* und *Ergm* verwendet.

Parameteroperationalisierung

Parameter	Wert	Referenz (siehe Anlage 9)
Altersverteilung 1950	Jahresabhängig implementiert	(24)
Geburtsraten	Jahresabhängig implementiert	(24)
Sterberaten	Jahresabhängig implementiert	(24)
Migrationsraten	Jahresabhängig implementiert	(24)
Netzwerk Mean Degree	0,57	(28, 35)
Homosexualität	0,02	(28, 35)
Anteil an Menschen mit Beziehungen neben ihrer Hauptbeziehung	0,07	(28, 35)
Sexuelle Akte Pro Jahr	Altersabhängig implementiert	(25)
Kondombenutzung in Partnerschaften	0,10	(25, 27)
Kondombenutzung außerhalb von Partnerschaften	0,41	(25, 27)
Infektionswahrscheinlichkeit pro sexuellem Akt	0,11	Kalibriert
Prävalenz	Kalibriert nach Alter	(36-38)
Serokonversionsrate nach Überstandener Infektion	0,65	(39)
Relatives Risiko nach erfolgter Serokonversion; HPV-Typ 16	0,69	(39)
Relatives Risiko nach erfolgter Serokonversion; HPV-Typ 18	0,75	(39)
Relatives Risiko nach erfolgter Serokonversion; Hoch-Risiko-Typen	0,75	(39)
Impfquote des Geburtsjahrganges 1990 – 1993, vollständig	0,485	(40, 41)
Impfquote des Geburtsjahrganges 1995, vollständig	0,556	(40, 41)
Impfquote des Geburtsjahrganges 1996, vollständig	0,459	(40, 41)

Impftrate des Geburtsjahrganges 1997, vollständig	0,377	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1990 - 1993, einfache Dosis	0,602	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1995, einfache Dosis	0,634	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1996, einfache Dosis	0,589	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1997, einfache Dosis	0,545	(40, 41)
Impftrate 15-jährige 2015, vollständig	0,252	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2016, vollständig	0,298	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2017, vollständig	0,325	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2018, vollständig	0,364	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2019, vollständig	0,417	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2015, einfache Dosis	0,516	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2016, einfache Dosis	0,535	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2017, einfache Dosis	0,586	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2018, einfache Dosis	0,675	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2019, einfache Dosis	0,77	PRÄZIS-Daten
Screeningteilnahmerate 1991	0,243	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1992	0,241	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1993	0,296	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1994	0,326	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1995	0,334	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1996	0,386	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1997	0,393	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2000	0,481	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2001	0,486	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2002	0,488	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2003	0,494	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2004	0,468	(42, 11)
Screeningrate jährlich 2006 – 2011	0,448	(43)

Screeningrate jährlich 2011 – 2015	0,476	(43)
Screeningraten jährlich 2015 – Simulationseende	0,476*	(43)

* Screeningraten des PRÄZIS-Projekts waren zum Zeitpunkt der sehr rechen- und zeitintensiven Modellkalibrierung noch nicht verfügbar. PRÄZIS-Daten werden für anstehende Publikationen in einem rekalierten Modell verwendet.

Tabelle IV Zusammenstellung wichtiger Modellparameter sowie ihrer Quellen

6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wichtigsten Projektergebnisse

Das Vorziehen der HPV-Impfung auf 9 Jahre bzw. 2-Dosen Schema bis 14 Jahre (2014/2015) führte zu mehr abgeschlossenen HPV-Impfungen. Die HPV-Impfrate nahm seit 2015 stetig zu, auch nahm der Anteil der 9-11-Jährigen unter den HPV-Geimpften deutlich zu. Bei 15-Jährigen lag die HPV-Impfrate 2019 im Saarland jedoch noch immer deutlich unter 50%.

Pädiater verimpften im Saarland zwischen 2013 und 2019 die meisten HPV-Impfdosen und hatten einen besonders hohen Anteil an der Impfung von Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (empfohlenes Impfalter), während Allgemeinmediziner einen höheren Anteil an Auffrischimpfungen durchführten. Gynäkologen verabreichten dagegen mehr HPV-Nachholimpfungen als Pädiater. In saarländischen Gemeinden, in denen weniger Pädiater zur Verfügung stehen, übernahmen Allgemeinmediziner oder Gynäkologen vermehrt die HPV-Impfungen.

In der Kinder-/Jugendvorsorge wurden die U8/U9 zwischen 2013 und 2019 konstant gut wahrgenommen. Die Anzahl der J1-Untersuchungen fiel dagegen kontinuierlich ab. Die U11 wird nicht von allen gesetzlichen Krankenkassen finanziert und auch im Falle der Finanzierung nicht immer über die KVS abgerechnet. Daten der IKK-Versicherten bzw. der KVS zeigten jedoch auf, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und der HPV-Impfung gibt und dass der Tag der U11 eine hohe Akzeptanz für eine HPV-Impfung im Jahr der U11 Untersuchung hat.

Die Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung wurde in sehr unregelmäßigen Abständen wahrgenommen und vor allem jüngere Frauen gingen nicht jährlich zur Vorsorge. Unsere Analysen zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und Wahrnehmung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung auf. Die altersspezifische Analyse weist darauf hin, dass Carcinomata in situ der Zervix uteri zunehmend in jüngerem Alter (<35 Jahre) diagnostiziert werden, während die altersspezifische Inzidenz invasiver Zervixkarzinome im Saarland zwischen 1988 und 2017 weiter abnahm.

Im Zuge des Projekts konnte ein mathematisches Modell zur Vorhersage von Zervixkarzinomfällen erfolgreich entwickelt werden. Dieses Modell basiert auf den im Rahmen dieses Projektes erhobenen epidemiologischen Daten und kann zur Prädiktion eines zukünftigen Infektionsgeschehens sowie der Evaluierung verschiedener Präventionsmaßnahmen herangezogen werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse zu den einzelnen Forschungsfragen dargestellt.

Die Nummerierung ist identisch zum Projektantrag und zu Anhang 9, der die Detailergebnisse wiedergibt.

1. HPV-Impfung

1.1. Wie hat sich die Wahrnehmung und Qualität der HPV-Impfung im Verhältnis zu anderen (Auffrisch-)Impfungen seit 2007 entwickelt bezüglich

- **Teilnahmerate, Impfstoffart, Impfintervallen, Impfalter, Impfvollständigkeit und rechtzeitigem Abschluss der Impfung?**
- **Wie schnell etabliert sich die nonavalente HPV-Impfung? Ersetzt sie die bi- bzw. quadrivalente HPV-Impfung?**

Unsere Ergebnisse zeigen einen steten Zuwachs der vollständig HPV-geimpften 15-jährigen Mädchen im Saarland zwischen 2015 und 2019.

Nach Vorverlegung des Impfalters auf 9 Jahre wurde die 1. HPV-Impfdosis ab 2015 zunehmend jüngeren Mädchen im Alter von 9 bis 11 Jahren verabreicht. 9-14-Jährigen (empfohlenes Impfalter) wurde die 1. HPV-Impfung deutlich häufiger verabreicht als 15-17-Jährigen.

Um einen Zusammenhang zwischen Wahrnehmung der HPV- und anderer Impfungen zu ermitteln, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Wahrnehmung der Auffrischimpfungen und Wahrnehmung der HPV-Impfung. Die Chance der Durchführung einer mindestens einmaligen HPV-Impfung bei den Personen, die mindestens eine Auffrischimpfung jemals wahrgenommen haben, war deutlich höher als bei Personen, die keine Auffrischimpfung wahrgenommen hatten.

Um zu überprüfen, ob es zu einem rechtzeitigen Abschluss der HPV-Impfung kam, wurde analysiert, ob der Zeitpunkt der abschließenden HPV-Impfung vor oder nach abgerechneten Leistungen lag, die auf eine Aufnahme des Geschlechtsverkehrs hinweisen. Hierbei ergab sich, dass die letzte HPV-Impfung seltener vor dem Zeitpunkt der Beratung im Rahmen der Empfängnisregelung, und deutlich häufiger vor dem Zeitpunkt der Abstrichentnahme im Rahmen der Empfängnisregelung, vor dem Zeitpunkt der Kontrazeptivverschreibung oder vor dem Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft lag.

Der Parameter „Art des Impfstoffs“ konnte weder durch KVS noch Krankenkassen zur Verfügung gestellt werden. Somit konnte die Art des Impfstoffs (bivalent, quadrivalent oder nonavalent) bei den Auswertungen nicht berücksichtigt werden. In Deutschland wurde der quadrivalente Impfstoff im Jahr 2017 vom nonavalenten Impfstoff allgemein abgelöst. Daher erübrigte sich die Forschungsfrage „Wie schnell etabliert sich die nonavalente HPV-Impfung“.

1.2. Welche Faktoren beeinflussen das HPV-Impfverhalten von Impfling und Arzt?

- **Wie wird die HPV-Impfung im Vergleich zu anderen Vorsorgemaßnahmen (z.B. U8/9- und J1-Untersuchungen, ggf. auch U10/11) wahrgenommen (Impfling) bzw. durchgeführt (Impfarzt)? Separat oder als Teil eines Vorsorgeprogramms?**
- **Wieviele Arztkontakte lagen im Impfalter vor, bevor es zur HPV-Impfung kam?**
- **Welchen Einfluss hat das soziale Umfeld/Wohnort des Impflings? Korreliert die räumliche Distanz zwischen Impfling und Impfarzt mit der Wahrnehmung der HPV-Impfung?**
- **Korreliert das Fachgebiet des Impfartzes mit seiner HPV-spezifischen bzw. allgemeinen Impfpraxis?**

Zusätzlich zur HPV-Impfung analysierten wir die Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen durch saarländische Mädchen. Während die Anzahl an durchgeführten (d.h. durch die KVS abgerechneten) Vorsorgeuntersuchungen U8 und U9 (Alter 4 bzw. 5 Jahre) im Auswertungszeitraum auf konstant hohem Niveau blieben, zeigte sich ein anderes Bild für die J1-Untersuchung, die im HPV-Impfalter zwischen 12-14 Jahren angeboten wird. So war die Anzahl der J1-Untersuchungen bereits 2013 deutlich geringer als die Anzahl an U8/U9-Untersuchungen und sie nahm bis 2019 noch weiter ab. Im Gegensatz zu der flächendeckend angebotenen J1-Untersuchung wird die im noch jüngeren HPV-Impfalter von 9-10 Jahren erfolgende U11-Untersuchung derzeit nicht von allen Krankenkassen angeboten.

Ein gravierender Unterschied zwischen U8/U9 und J1 im Saarland ist ein zentral organisiertes Einladungs- und Erinnerungssystem durch das sogenannte Zentrum für Kindervorsorge, welches für U3- bis U9-, nicht jedoch für J1-Untersuchungen implementiert ist, da hier eine gesetzliche Grundlage fehlt. Für die U11 kann ein solches Einladungs- und Erinnerungssystem nicht zentral erfolgen, da sie nicht durch alle Krankenkassen angeboten wird. Teilnahmeraten an U11 und J1 wurden für mehrere Geburtsjahrgänge ermittelt. Diese Daten wurden aus einem verlinkten Datensatz ermittelt.

Regressionsanalysen zeigten, dass Mädchen, die eine U11 Vorsorgeuntersuchung wahrgenommen haben, eine deutlich höhere Chance hatten, eine HPV-Impfung zu bekommen, im Vergleich zu denjenigen, die die U11 nicht in Anspruch genommen haben. Mädchen, die eine J1 Vorsorgeuntersuchung wahrgenommen haben, hatten sogar eine noch höhere Chance, eine HPV-Impfung zu bekommen, im Vergleich zu denjenigen, die die J1 nicht in Anspruch genommen haben.

Im Jahr der U11 Untersuchung wurde von HPV-Geimpften zu einem sehr hohen Prozentsatz der Tag der U11-Untersuchung als Impftermin genutzt. Für die J1 fiel diese Nutzung deutlich niedriger aus. Allerdings ist hier nicht auszuschließen, dass die Mädchen sogar schon in einem früheren Jahr geimpft worden waren.

Der U11-Termin erscheint somit besonders gut geeignet, um eine frühe, altersgerechte HPV-Impfung (9-10 Jahre) durchzuführen. Unsere Daten legen nahe, dass sich Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere der U11-Termin als idealer Zeitpunkt für eine Intervention zur Steigerung der HPV-Impfraten in Deutschland anbieten. Gerade diese neue Erkenntnis hat ein hohes Verwertungspotenzial.

Die Anzahl der Arztbesuche war bei Mädchen, die eine HPV-Impfung erhalten hatten, deutlich höher als bei nicht HPV-geimpften Mädchen.

Um den Einfluss des Sozialstatus zu bewerten, stand die Versichertenart zum Stichtag 01.01.2009 bzw. 01.01.2019 zur Verfügung. Dieser Parameter wurde seitens der Krankenkassen anstelle des Beitragsgruppenschlüssels zur Verfügung gestellt, da letzterer nicht als aussagekräftig erachtet wurde. Die Auswertung für mehrere Geburtsjahrgänge zeigte einen Zusammenhang zwischen Versichertenarten und HPV-Impfung auf.

Um den Einfluss des Wohnortes und damit auch des räumlichen Umfeldes zu bewerten, wurde eine räumliche Auswertung vorgenommen. In vielen Gemeinden verabreichten Pädiater die meisten HPV-Impfdosen. In ländlichen Gemeinden war die Abdeckung durch Pädiater geringer und wurde offenbar durch andere Facharztgruppen, insbesondere Allgemeinmediziner, aber auch Gynäkologen kompensiert. In den sechs saarländischen Landkreisen gab es kaum Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung der HPV-Impfung.

Zudem wurde die Impfarztdichte je Gemeinde (pro 10.000 Einwohner*innen) im Saarland ausgewertet. In den meisten Gemeinden fand sich kein Zusammenhang. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass die Distanz zum Impfarzt keine entscheidende Rolle für die Wahrnehmung der Impfung im Saarland spielt.

Um festzustellen, ob das Fachgebiet des Impfarztes mit seiner HPV-spezifischen bzw. allgemeinen Impfpraxis korreliert, wurde die Verabreichung von HPV-Impfungen und Auffrisch-Impfungen unter den verschiedenen Facharztgruppen verglichen. Es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Facharztgebiet und HPV-Impfpraxis ermittelt werden, die sich von der Verabreichung von Auffrischimpfungen (Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis) unterschied.

Bei altersdifferenzierter Betrachtung zeigt sich, dass 9 bis 14-Jährige im Vergleich zu 15 bis 17-Jährigen vor allem durch die Pädiater geimpft werden. Hier wird deutlich, welche wichtige Rolle die Kinderärzte für den Erfolg der Durchführung der HPV-Impfung im empfohlenen Impfalter spielen. Gynäkologen überwogen dagegen bei der Durchführung der HPV-Nachholimpfung.

2. Krebsfrüherkennungsuntersuchung

2.1. Wie haben sich die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung und Durchführung von Folgeuntersuchungen seit 2007 entwickelt bezüglich

▪ Häufigkeit bzw. 1- und 3-Jahres Teilnehmeraten, Screeningintervall?

Unter Zugrundelegung der umfangreichen KVS-Datensätze wurde die Wahrnehmung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung analysiert. Jeder Frau zwischen 20 und 65 Jahren steht gesetzlich die Teilnahme an einer jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung zu. Die 1-Jahres Teilnehmerate war wie erwartet geringer als die 3-Jahres Teilnehmerate.

Intervalle zwischen zwei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, stratifiziert für Altersklassen ab 20 Jahren, wurden basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten im Auswertzeitraum berechnet. Unsere Daten weisen darauf hin, dass ältere Teilnehmerinnen in kürzeren Abständen die Vorsorgeuntersuchung wahrnehmen und bei jüngeren Frauen eine eher unregelmäßigere Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchung stattfindet.

2.2. Welche Faktoren beeinflussen die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung und Durchführung von Folgeuntersuchungen? (M)

▪ Alter? HPV-Impfstatus? Allgemeine Gesundheitsvorsorge (Wahrnehmung anderer Impfungen, U8/9- und J1-Untersuchungen, ggf. auch U10/11)?

▪ Welchen Einfluss hat das soziale Umfeld/Wohnort der Screening-Teilnehmerin? Korreliert die räumliche Distanz zum Screeningarzt mit der Wahrnehmung des Screenings?

▪ Prospektiv: Womit korreliert die Entscheidung zu zytologischem oder HPV-basiertem Screening (z.B. HPV-Impfstatus)?

Bei älteren Frauen war eine höhere 1-Jahres-Teilnehmerate als bei jüngeren Frauen <30 Jahre (zu beobachten). Dies glich sich im Zeitverlauf bis 2019 zunehmend an. Die niedrigsten Teilnehmeraten zeigten Frauen >65 Jahre.

In allen Altersstufen wurden auch Folgeuntersuchungen (histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials, Nachweis von HPV-DNA und/oder HPV-mRNA) bei Frauen i.d.R. nach einer Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung durchgeführt. Frauen <35 Jahre hatten die wenigsten Folgeuntersuchungen, >75 Jahre fiel der Anteil der Frauen wieder ab. In 2013 gab es zwei Altersgipfel an Folgeuntersuchungen. Über den Beobachtungszeitraum blieb der Anteil der Frauen mit Folgeuntersuchungen in allen Altersstufen jedoch weitgehend konstant.

Der Einfluss des HPV-Impfstatus auf die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung konnte nur für Geburtsjahrgänge ermittelt werden, für die sowohl eine HPV-Impfungs- als auch Früherkennungsuntersuchung zeitlich möglich war. Im Auswertzeitraum zeigte sich ein Trend zu einer höheren Wahrnehmung des Screenings bei HPV-Geimpften als bei nicht-HPV-Geimpften. Damit konnte gezeigt werden, dass HPV-Geimpfte Sekundärpräventionsmaßnahmen vermehrt wahrnehmen, sich also nicht „in Sicherheit wiegen“ und die Wahrnehmung von Screeninguntersuchungen vernachlässigen. Auch Frauen, bei denen mindestens eine Auffrischimpfung vorlag, hatten deutlich häufiger eine Krebsfrüherkennungsuntersuchung wahrgenommen. Mit diesen Ergebnissen konnte ein Zusammenhang zwischen Wahrnehmung verschiedener Leistungen der Gesundheitsfürsorge und der Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung aufgezeigt werden. Ein Zusammenhang zwischen U8/9- bzw. U10/11-Untersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchung konnte aus den Abrechnungsdaten der KVS nicht analysiert werden, da die Zeiträume, die dazwischen lagen, zu groß waren.

Um den Einfluss des Sozialstatus zu bewerten, stand die Versichertenart zur Verfügung. Zunächst wurden die Versicherungsarten der Screeningteilnehmerinnen im Auswertzeitraum analysiert. Bei den Teilnehmern an einer Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung zeigten sich Unterschiede in den Anteilen der Versichertenarten.

In den verschiedenen Landkreisen des Saarlandes gab es kaum Unterschiede bezüglich des Anteils an Frauen, die an einer Screeninguntersuchung teilnahmen.

Die Beantwortung der Forschungsfrage „Womit korreliert die Entscheidung zu zytologischem oder HPV-basiertem Screening (z.B. HPV-Impfstatus)“ hatte sich erübrigt, da die Möglichkeit einer Entscheidung zu zytologischem oder HPV-basiertem Screening, die zum Zeitpunkt der Antragstellung seitens des G-BA noch geplant war, im Bearbeitungszeitraum des Projekts PRÄZIS seitens des G-BA revidiert wurde.

3. Zervixkarzinom und dessen Vorstufen

3.1. Wie haben sich die Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen seit 1971 entwickelt, auch in Hinblick auf

- **altersgruppenspezifische Unterschiede?**
- **Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom)?**
- **das mutmaßliche Alter des ersten Sexualkontakts der Mädchen/Frauen?**

Während die Anzahlen der im Krebsregister Saarland neu diagnostizierten invasiven Zervixkarzinome kontinuierlich abnahmen, kam es im gleichen Zeitraum zu einem deutlichen Anstieg der neu registrierten nicht-invasiven Carcinomata in situ (in situ Zervixkarzinome). Die altersspezifische Inzidenz invasiver Zervixkarzinome im Saarland nahm bei >35-Jährigen zwischen 1988 und 2017 deutlich ab. Die altersspezifische Analyse weist darauf hin, dass Carcinomata in situ der Zervix uteri zunehmend in jüngerem Alter (<35 Jahre) diagnostiziert werden. Dies spricht dafür, dass Neoplasien der Zervix uteri im Zeitraum zwischen 1990 und 2017 immer früher erkannt wurden und durch entsprechende Maßnahmen invasive Karzinome verhindert wurden.

Während sich dieser abnehmende Trend auch in den Inzidenzwerten der Plattenepithelkarzinome widerspiegelte, nahm die Diagnose von Adenokarzinomen zwischen tendenziell eher zu.

3.2. Welchen Effekt haben die Präventionsmaßnahmen und deren Umstrukturierung auf die tatsächliche Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?

- **Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung bzw. Qualität/Art der HPV-Impfung auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?**
- **Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung (perspektivisch ggf. auch die Art) des Screenings auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen? Sind Subpopulationen identifizierbar?**
- **Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung der kombinierten Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen (perspektivisch ggf. auch Art des Screenings) auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?**
- **Wie hoch ist der Anteil an Intervallkarzinomen?**

Der Einfluss der HPV-Impfung auf Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen wurde mit zwei verschiedenen Ansätzen in zusammengeführten Datensätzen der AOK und des Krebsregisters untersucht. Es wurden alle Patientinnen analysiert, bei denen eine solche Neoplasie vorlag und die Frage gestellt, in wievielen Fällen keine oder mindestens 1 HPV-Impfung vorlag. Dies war sowohl für das invasive Zervixkarzinom als auch für Carcinoma in situ sehr selten der Fall. In einem zweiten Schritt wurden nur die Geburtsjahrgänge innerhalb des verfügbaren Datensatzes eingeschlossen, bei denen eine HPV-Impfung gemäß STIKO empfohlen wird. Auch hier ergab sich nur ein geringer Anteil an Fällen, die ein Carcinoma in situ entwickelt hatten und zuvor eine HPV-Impfung erhalten hatten. Wie bereits oben dargestellt, war es mit den übermittelbaren Datensätzen nicht möglich, den Impfungen die Art des Impfstoffs zuzuordnen.

Im Folgenden wurden die Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen in Kombination betrachtet und ausgewertet. Unter den AOK-versicherten Frauen gab es in dem mit dem KRS verlinkten Datensatz keine HPV-geimpfte Frau, die ein Carcinoma in situ entwickelt hat. Jedoch hatten alle an mehreren Screeninguntersuchungen teilgenommen.

Bei Intervallkarzinomen handelt es sich um Karzinome, die nicht im Rahmen einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung diagnostiziert werden. Ein geringes Auftreten dient als Marker der Qualität eines Vorsorgeprogramms. Zur Berechnung wurde der verlinkte Datensatz herangezogen und Fälle identifiziert, bei denen zwischen dem Datum der Diagnose und dem Datum der letzten Vorsorgeuntersuchung vor der Diagnose mindestens 6 Monate (180 Tage) lagen. Dabei handelte es sich in einem geringeren Prozentsatz um invasive Intervallkarzinome und bei einem höheren Prozentsatz um Carcinomata in situ.

Seit Januar 2020 wird in Deutschland die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs als organisiertes Screeningprogramm angeboten. Da die Einführung erst nach der Datenerhebung in PRÄZIS erfolgte (was bei Projektbeantragung noch unklar war), entfielen die Forschungsfragen zur Umstrukturierung dieser Präventionsmaßnahme.

Wie bereits oben dargestellt, war es mit den übermittelbaren Datensätzen nicht möglich, den Impfungen die Art des Impfstoffs zuzuordnen.

Auch die Forschungsfragen zur Art des Screenings hatten sich erübrigt, da die Möglichkeit einer Entscheidung zwischen zytologischem oder HPV-basiertem Screening, die zum Zeitpunkt der Antragstellung seitens des G-BA noch geplant war, im Bearbeitungszeitraum des Projekts PRÄZIS seitens des G-BA revidiert wurde.

3.3. Zervixkarzinom und dessen Vorstufen in Verbindung mit den Präventionsmaßnahmen (Mathematische Modellierung)

Der Konsortialpartner Klinische Pharmazie (UdS-Ph) entwickelte im Zuge des Projektes ein mathematisches Modell zur Beschreibung und Prädiktion des HPV-bezogenen Infektionsgeschehens, des hierdurch ausgelösten Zervixkarzinoms und der Evaluation potentieller Präventionsmaßnahmen für das Saarland als Modellregion für Deutschland.

Um potentielle zukünftige Präventionsmaßnahmen evaluieren zu können, wurde ein Basisszenario als Referenzpunkt entworfen. Hierfür wurde angenommen, dass Mädchen und junge Frauen im Alter von 9 bis 17 Jahren geimpft werden und dass die zukünftigen Übergangsraten und Parameterverteilungen denjenigen entsprechen wie sie der aktuellen Literatur entnommen wurden oder im Rahmen des PRÄZIS-Projekts gewonnenen werden konnten. Den so erhaltenen Simulationen, wurden Simulationen zusätzlicher Szenarien gegenübergestellt.

So wurde geprüft, inwiefern eine Impfung von Jungen und jungen Männern zu einer Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms führen würde. Hierfür wurde angenommen, dass diese Gruppe zukünftig eine halb so große Impfquote aufweisen wird, wie aus den Daten für Mädchen und junge Frauen hervorgeht. Im Falle des Basisszenarios prognostiziert das Modell eine Reduktion der detektierten Zervixkarzinomfälle um eine bestimmten in den zukünftigen 100 Jahren, dies geht im Modell einher mit einem Rückgang der zervixkarzinombasierten Mortalität. Für das zweite Szenario, der Impfung von Jungen und jungen Männern, ergeben sich ebenfalls deutliche Reduktionen der neu detektierten Fälle zervikaler Krebserkrankungen für die hieraus resultierenden Todesfälle.

Zusammenfassend konnte ein mathematisches Modell zur Beschreibung der HPV-Prävalenz im Saarland und den daraus resultierenden Zervixkarzinomfällen erfolgreich entwickelt werden. Dieses Modell basiert auf im Rahmen dieses Projektes erhobenen epidemiologischen Daten und nutzt diese um Prädiktionen für das zukünftige Infektionsgeschehen sowie die Evaluierung von verschiedenen Präventionsmaßnahmen zu ermöglichen.

7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung

Nach unseren in PRÄZIS gewonnenen Ergebnissen gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und der HPV-Impfung. Unsere Daten legen nahe, dass sich Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere der U11-Termin (Alter 9-10 Jahre) als idealer Zeitpunkt für eine Intervention zur altersgerechten HPV-Impfung und Steigerung der HPV-Impfraten in Deutschland anbieten. Gerade diese neue Erkenntnis hat ein hohes Verwertungspotenzial.

Derzeit wird die U11 Untersuchung nicht durch alle Kassen finanziert und angeboten. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine Finanzierung der U11 durch alle gesetzlichen Krankenkassen sowie eine kombinierte Einladung zu den Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und zur HPV-Impfung die HPV-Impfraten erheblich steigern könnten. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Es sollte zukünftig in einer Interventionsstudie überprüft werden, ob eine kombinierte Einladung zu den Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und zur HPV-Impfung zu höheren Impfraten in Deutschland führen. Eine solche Interventionsstudie wurde durch die Antragsteller geplant und könnte bei entsprechender Finanzierung direkt umgesetzt werden. Eine weitere Erkenntnis unseres Projektes ist, dass Allgemeinmediziner eine Facharztgruppe darstellt, die nach unseren Ergebnissen in Gebieten, in denen es an Pädiatern mangelt, vermehrt HPV-Impfungen übernehmen. Allgemeinmediziner sollten daher verstärkt in Informationskampagnen zur HPV-Impfung eingebunden werden, um das Potenzial dieser Facharztgruppe besser auszuschöpfen.

Gynäkologen kommt eine wichtige Rolle bei der HPV-Nachholimpfung von 15- bis 17-Jährigen zu. Gezielte Kampagnen etwa in Schulen könnten die Rate an Nachholimpfungen weiter erhöhen.

Unsere Studie zeigt zudem, dass HPV-Geimpfte generell mehr Arztbesuche aufweisen. Dies spricht dafür, dass eine höhere Arztbindung mit regelmäßigen Arztkontakten generell auch zu mehr HPV-Impfungen führen könnte.

Unsere Daten haben eine sehr gute Grundlage (Datenbasis, -transfer, -auswertung) gelegt, um die Effekte der Umstrukturierung und des seit Januar 2020 in Deutschland eingeführten organisierten Screeningprogramms auf die Wahrnehmung von Screeninguntersuchungen und deren Auswirkungen auf die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen weiter untersuchen zu können.

Hierzu wurde ein mathematisches Modell entwickelt, mit dem Einflussfaktoren für die Prävention des Zervixkarzinoms gewichtet und damit Vorhersagen getroffen werden können. Mit diesem Instrument könnte die Entscheidungsfindung für zielgerichtete Maßnahmen im deutschen Versorgungssystem zukünftig unterstützt werden.

8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Die Veröffentlichung der Ergebnisse ist in einem epidemiologisch ausgerichteten Journal geplant.

9. Anlagen

Detailergebnisse des Projekts PRÄZIS

Anlage: Detailergebnisse des Projekts PRÄZIS

Projekt-Detailergebnisse und Schlussfolgerungen

Nach Abschluss der Datenlieferungen seitens der Konsortialpartner wurden Datenverknüpfungen und Analysen durch die Konsortialführung (UdS-V) mit Unterstützung des Konsortialpartners Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (UdS-B) durchgeführt und Auswertungen sowie entsprechende Modellierungen durch das Institut für Klinische Pharmazie (UdS-Ph) und UdS-B vorgenommen (siehe Abb. 1).

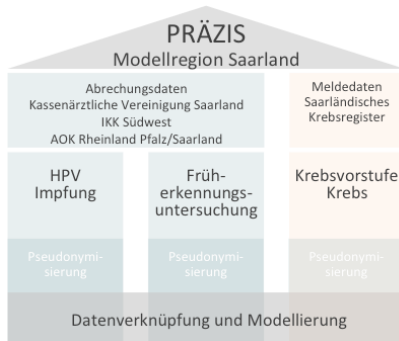


Abbildung 1 Struktur, Datenverknüpfung und Modellierung im Projekt PRÄZIS.

1. HPV-Impfung

Die Auswertungen ergaben sehr interessante, neue Ergebnisse insbesondere zur Durchführung der HPV-Impfung durch verschiedene Facharztgruppen und zur Wahrnehmung der HPV-Impfung im Vergleich zu anderen Vorsorgemaßnahmen, wie Auffrischimpfungen oder Vorsorgeuntersuchungen im Kindes- und Jugendlichen-Alter.

In Abb. 2 sind die von 2013 bis 2019 im Saarland und angrenzenden Wohnorten verabreichten HPV-Impfdosen, die durch die KVS abgerechnet wurden, kumulativ dargestellt. Es wird ersichtlich, dass auch Impfungen, die in angrenzende Gemeinden in Rheinland-Pfalz wohnhaft sind, Ärzte im Saarland aufsuchten.

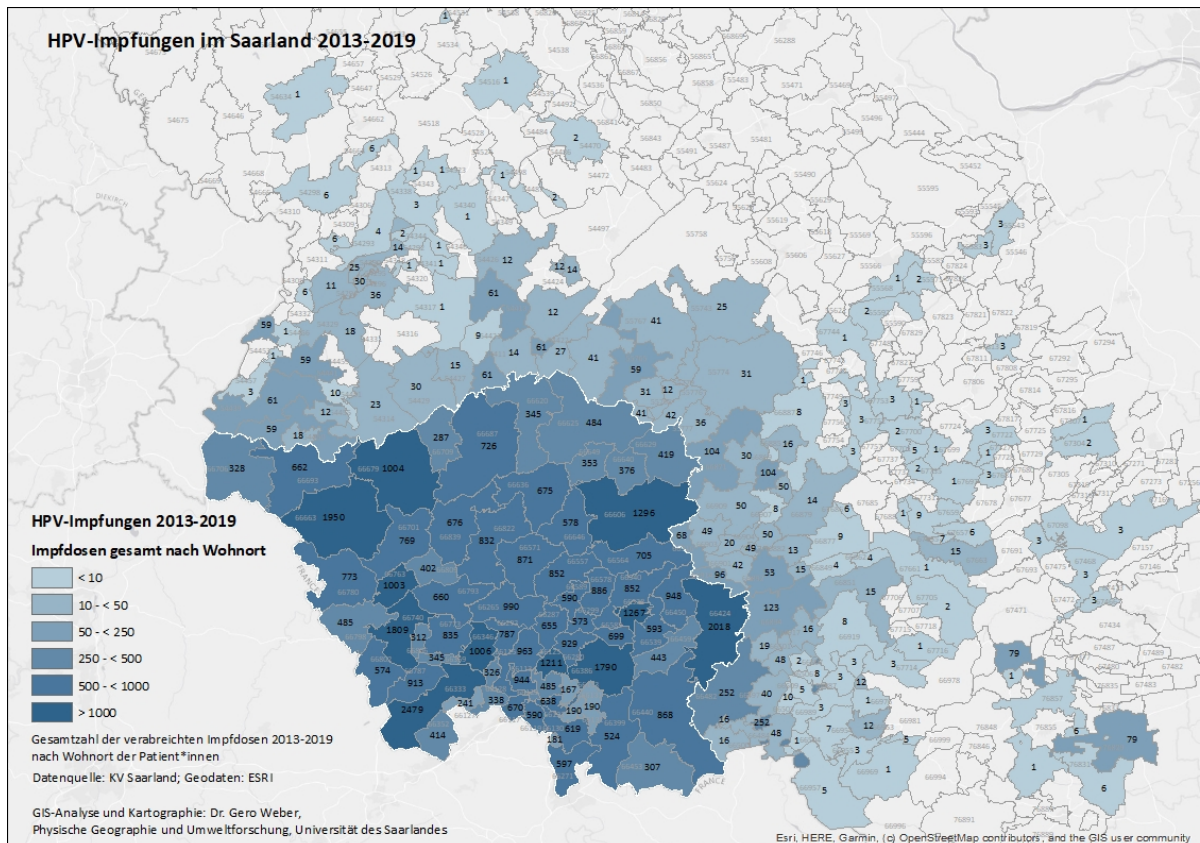


Abbildung 2 Kartographische Darstellung der durch die KVS abgerechneten HPV-Impfdosen. Kumulativ, 2013-2019, verabreicht im Saarland und angrenzenden Regionen. Die kartographischen Darstellungen wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. Gero Weber, Physische Geographie und Umweltforschung, Universität des Saarlandes, vorgenommen.

Wo immer möglich, wurde für die Beantwortung dieser Fragen der KVS-Datensatz zugrundegelegt, da er deutlich umfangreicher und daher aussagekräftiger und relevanter war als der der Krankenkassen. Dies führte teilweise zu Abweichungen der Auswertezwischenräume, was jedoch zugunsten der Aussagekraft bevorzugt wurde.

1.1. Wie hat sich die Wahrnehmung und Qualität der HPV-Impfung im Verhältnis zu anderen (Auffrisch-)Impfungen entwickelt bezüglich

- **Teilnahmerate, Impfintervallen, Impfalter, Impfvollständigkeit und rechtzeitigem Abschluss der Impfung?**

Im Folgenden wird auf die einzelnen Fragen eingegangen.

- **Teilnahmerate, Impfvollständigkeit**

Zur Ermittlung der HPV-Impfraten für die Jahre 2015 bis 2019 wurden jeweils die Geburtsjahrgänge 2001 bis 2004 berücksichtigt, die im Saarland wohnhaft waren. Die Raten beziehen sich auf Mädchen, die im entsprechenden Jahr 15 Jahre alt wurden. Für Mädchen, die vor dem 15. Geburtstag die erste Impfdosis erhielten, wurde ein 2-Dosen-Schema berücksichtigt. Hierbei mussten die Impfdosen jedoch richtliniengetreu im Abstand von mindestens fünf Monaten verabreicht werden. Für Mädchen, die nach dem 15. Geburtstag die erste Impfdosis erhielten, wurde ein 3-Dosen-Schema berücksichtigt. Für die Vollständigkeit mussten die benötigten Impfdosen spätestens bis zum Ende des Jahres, in dem die Mädchen 15. Jahre alt wurden, verabreicht werden (z.B. spätestens am 31.12.2018 für 15-Jährige im Jahr 2018). Unsere Ergebnisse zeigen einen steten Zuwachs der vollständig HPV-geimpften 15-jährigen Mädchen im Saarland zwischen 2015 und 2019. Betrug die HPV-Impfrate 2015 noch 25,1%, lag sie im Jahr 2019 bei 41,3% (Abb. 3).

HPV-Imprate
vollständig geimpfte jeweils 15-Jährige

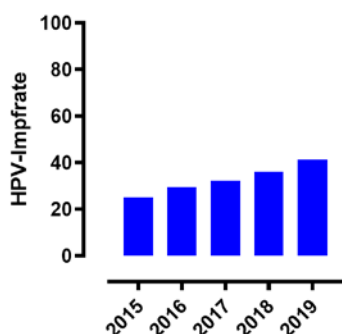


Abbildung 3 Rate der vollständig HPV-geimpften 15-jährigen Mädchen im Saarland. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten (Abrechnungsdaten KVS, 2015-2019).

▪ Impfintervalle

Der Median der Impfintervalle nach dem 2-Dosenschema lag bei den 15-Jährigen für die Geburtsjahrgänge 2002-2004 bei 6 Monaten, bei den Jahrgängen 2000 und 2001 nur bei 2 Monaten. Allerdings gab es große Abweichungen nach oben (Abb. 4). Das kurze Zeitintervall bei den Jahrgängen 2000 und 2001 könnte erklären, weshalb hier offenbar auf Grund der Unterschreitung des 5-Monatsabstandes eine dritte Impfung durchgeführt werden musste (siehe Tabelle 1). In Tabelle 1 sind die Impfabstände zwischen 1. und 2. bzw. 2. und 3. HPV-Impfung angegeben für die Fälle, bei denen ein 3-Dosenschema angewendet wurde.

		Abrechnungs- jahr 2019, Jg. 2004	Abrechnungs- jahr 2018, Jg. 2003	Abrechnungs- jahr 2017, Jg. 2002	Abrechnungs- jahr 2016, Jg. 2001	Abrechnungs- jahr 2015, Jg. 2000
Abstand Impfung 1 und 2	2-Dosen Impf- schema*	6 (2), n=1705	6 (3), n=1486	6 (5), n=1432	2 (4), n=1342	2 (3), n=1121
	3-Dosen Impf- schema#	2 (1), n=16	2 (0), n=25	2 (1), n=25	2 (1), n=40	1 (1), n=61
Abstand Impfung 2 und 3	2-Dosen Impf- schema*	5 (3,75), n=180	5 (3), n=305	4 (2), n=494	4 (2), n=848	4 (2), n=898
	3-Dosen Impf- schema#	4 (2,75), n=8	4 (2), n=21	4 (2), n=20	5 (2), n=37	4 (2), n=56

Tabelle 1 Zeitdifferenz in Monaten zwischen HPV-Impfungen von Mädchen, die im Abrechnungsjahr 15 Jahre wurden. Dargestellt ist der Median (Interquartilbereich) und die Anzahl der berücksichtigten Mädchen. *Mädchen, die erste Impfung vor 15. Lebensjahr erhalten haben, #Mädchen, die erste Impfung nach 15. Lebensjahr erhalten haben (Abrechnungsdaten KVS, 2015-2019).

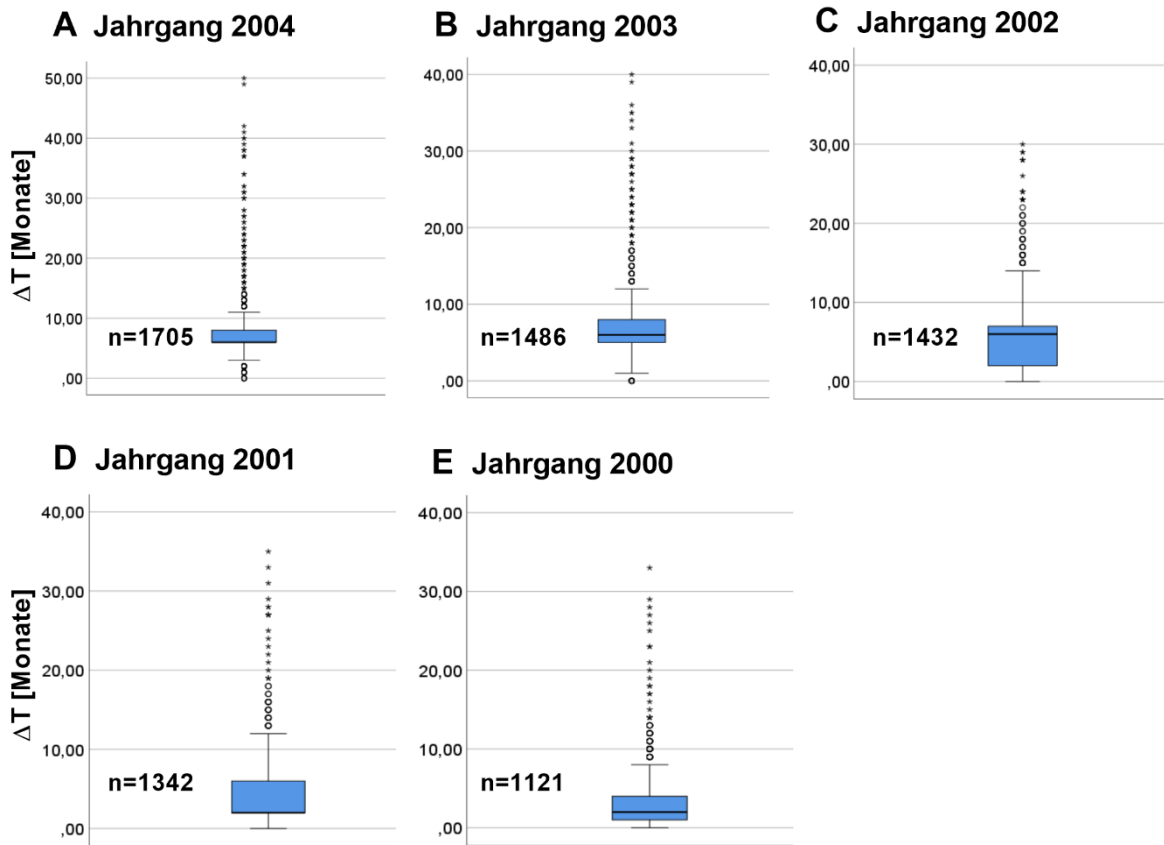


Abbildung 4 Box-Whiskers-Blot: Zeitdifferenz in Monaten für das HPV-Impfintervall für 15-jährige Mädchen, die ihre erste Impfung vor dem 15. Lebensjahr erhalten haben und deshalb dem 2-Dosen-Schema unterliegen. Dargestellt ist der Median (Interquartilbereich, Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

▪ Impfalter

Nach Vorverlegung des Impfalters auf 9 Jahre wurde die 1. HPV-Impfdosis ab 2015 zunehmend jüngeren Mädchen im Alter von 9 bis 11 Jahren verabreicht. 9-14-Jährigen (empfohlenes Impfalter) wurde die 1. HPV-Impfung deutlich häufiger verabreicht als 15-17-Jährigen (Abb. 5).

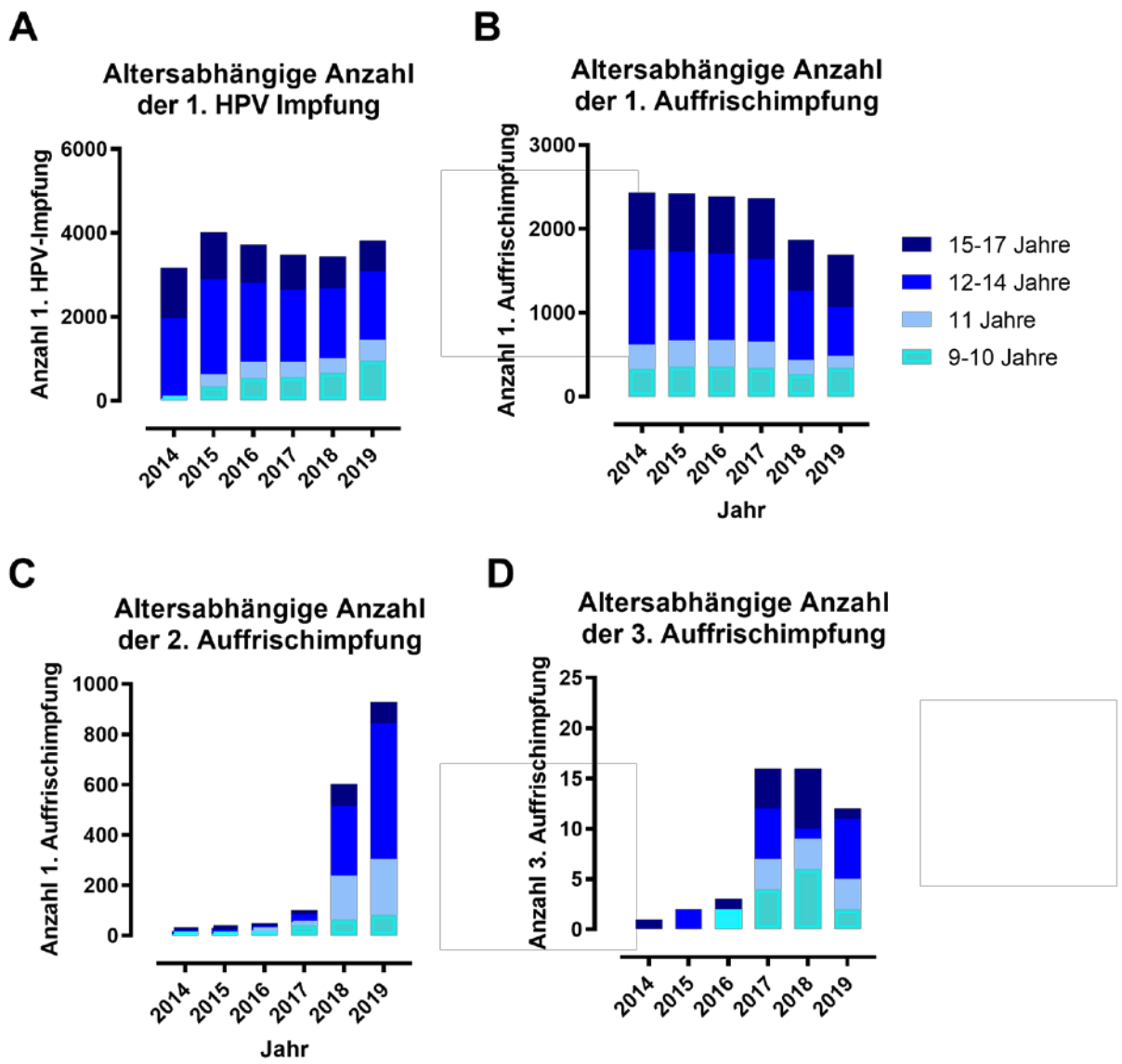


Abbildung 5 Anzahlen (absolute Häufigkeiten) der ersten HPV-Impfungen (A) und der ersten (B), zweiten (C) und dritten (D) Auffrischimpfung (Diphtherie (89100R), Pertussis (89116R), Diphtherie und Tetanus (89201R), Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis (89302R), Diphtherie, Tetanus, Pertussis (89303R), Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis (TdapIPV) (89400R) nach Altersstufen (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

Um einen Zusammenhang zwischen Wahrnehmung der HPV- und anderer Impfungen zu ermitteln, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 2). Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen Wahrnehmung der Auffrischimpfungen (mindestens 1-maliges Vorkommen der EBM-Ziffer: 89100R oder 89116R oder 89201R oder 89302R oder 89303R oder 89400R) und Wahrnehmung der HPV-Impfung (mindestens 1-maliges Vorkommen der EBM-Ziffer 89110A oder B). Die Chance der Durchführung einer mindestens 1-maligen HPV-Impfung bei den Personen, die mindestens eine Auffrischimpfung jemals wahrgenommen haben war 3-mal (95% KI: 2,888 – 3,08) höher als bei Personen, die keine Auffrischimpfung wahrgenommen hatten.

Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)
--------------------------	----------------	------	----	------	--------	-----------------------------------

							Unterer Wert	Oberer Wert
Auffrischimpfung vorhanden	1,093	,016	4453,236	1	,000	2,982	2,888	3,079
Konstante	-1,121	,011	10336,756	1	,000	,326		

Tabelle 2 Wahrnehmung der Auffrischimpfungen und der HPV-Impfung im Saarland Geburtsjahrgänge 1996-2010, Binäre logistische Regressionsanalyse, Referenz: keine Auffrischimpfung (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

▪ Rechtzeitiger Abschluss der Impfung

Um zu überprüfen, ob es zu einem rechtzeitigen Abschluss der HPV-Impfung kam, wurde analysiert, ob der Zeitpunkt der abschließenden HPV-Impfung (EBM Ziffer 89110B) vor oder nach abgerechneten Leistungen lag, die entweder auf eine Aufnahme des Geschlechtsverkehrs, wie z.B. Beratung oder Abstrichnahme im Rahmen der Empfängnisregelung, Kontrazeptivaverschreibung oder auf eine Schwangerschaft hinweisen.

Abb. 6 veranschaulicht, dass die letzte HPV-Impfung (kodiert durch EBM Ziffer 89110B) zu 47,82% (2-Dosen-Impfschema) bzw. 35% (3-Dosen-Impfschema) vor dem Zeitpunkt der Beratung im Rahmen der Empfängnisregelung (EBM Ziffer 01821), zu 78,22% bzw. 70,73% vor dem Zeitpunkt der Abstrichentnahme im Rahmen der Empfängnisregelung (EBM Ziffer 01825), zu 73,85% bzw. 72,35% vor dem Zeitpunkt der Kontrazeptivaverschreibung (EBM Ziffer 01820) und zu 80,75% bzw. 76,02% vor dem Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft lag.

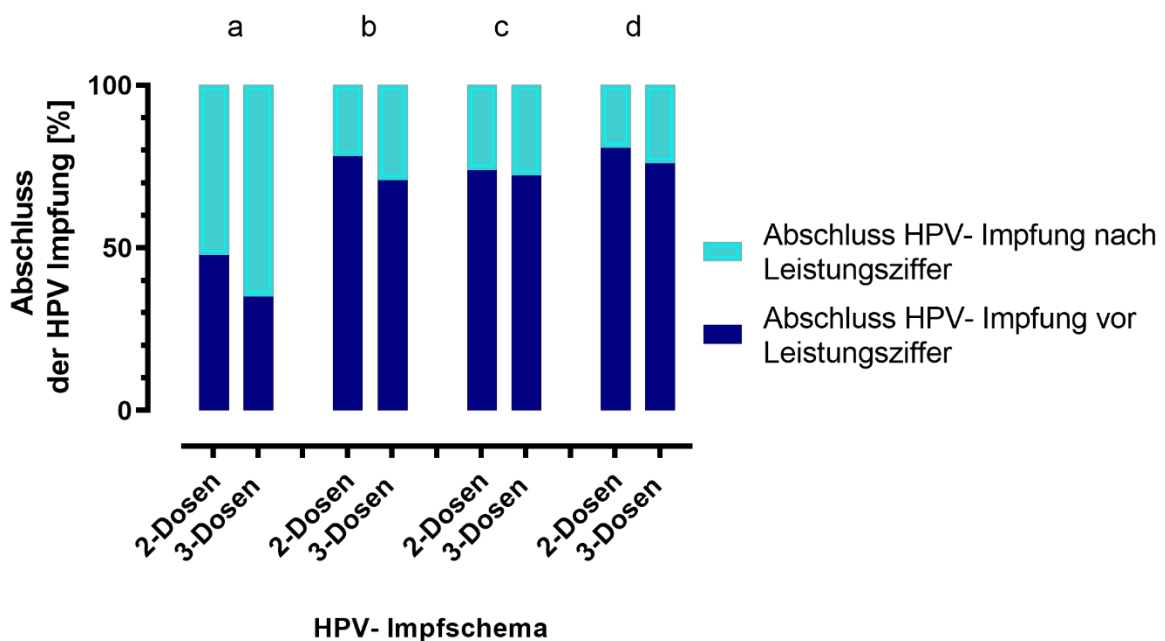


Abbildung 6 Rechtzeitiger Abschluss der HPV-Impfung. Dargestellt ist der Anteil der Frauen mit EBM Ziffer 89110B vor oder nach dem ersten Datum für (a) Beratung im Rahmen der Empfängnisregelung (EBM Ziffer 01821), (b) Abstrichentnahme im Rahmen der Empfängnisregelung (EBM Ziffer 01825), (c) Kontrazeptivaverschreibung (EBM Ziffer 01820) oder (d) Schwangerschaftsnachweis (EBM Ziffer 32132). Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten (a,b,d: Abrechnungsdaten KVS 2013-2019, c: Abrechnungsdaten AOK 2009-2018).

1.2. Welche Faktoren beeinflussen das HPV-Impfverhalten von Impfling und Arzt?

- Wie wird die HPV-Impfung im Vergleich zu anderen Vorsorgemaßnahmen (z.B. U8/9- und J1-Untersuchungen, ggf. auch U10/11) wahrgenommen (Impfling) bzw. durchgeführt (Impfarzt)? Separat oder als Teil eines Vorsorgeprogramms?
- Wieviele Arztkontakte lagen im Impfalter vor, bevor es zur HPV-Impfung kam?
- Welchen Einfluss hat das soziale Umfeld/Wohnort des Impflings? Korreliert die räumliche Distanz zwischen Impfling und Impfarzt mit der Wahrnehmung der HPV-Impfung?
- Korreliert das Fachgebiet des Impfztes mit seiner HPV-spezifischen bzw. allgemeinen Impfpraxis?

Im Folgenden wird auf die einzelnen Fragen eingegangen.

- **Wie wird die HPV-Impfung im Vergleich zu anderen Vorsorgemaßnahmen (z.B. U8/9- und J1-Untersuchungen, ggf. auch U10/11) wahrgenommen (Impfpling) bzw. durchgeführt (Impfarzt)? Separat oder als Teil eines Vorsorgeprogramms?**

Da den Pädiatern die wichtigste Rolle bei der zeitgerechten Durchführung der HPV-Impfung zukommt, analysierten wir zusätzlich zur HPV-Impfung die Wahrnehmung von Vorsorgeuntersuchungen durch saarländische Mädchen. Während die Anzahl an durchgeführten (d.h. durch die KVS abgerechneten) Vorsorgeuntersuchungen U8 und U9 (Alter 4 bzw. 5 Jahre) zwischen 2013 und 2019 auf konstant hohem Niveau blieben, zeigte sich ein anderes Bild für die J1-Untersuchung, die im HPV-Impfalter zwischen 12-14 Jahren angeboten wird. So war die Anzahl der J1-Untersuchungen bereits 2013 deutlich geringer als die Anzahl an U8/U9-Untersuchungen und sie nahm bis 2019 noch weiter ab. Im Gegensatz zu der flächendeckend angebotenen J1-Untersuchung wird die im noch jüngeren HPV-Impfalter von 9-10 Jahren erfolgende U11-Untersuchung derzeit nicht von allen Krankenkassen angeboten. Da auch bei Angebot einer U11-Untersuchung nicht in allen Fällen eine Abrechnung über die KVS erfolgt, sind die dargestellten Zahlen unterschätzt (Abb. 7).

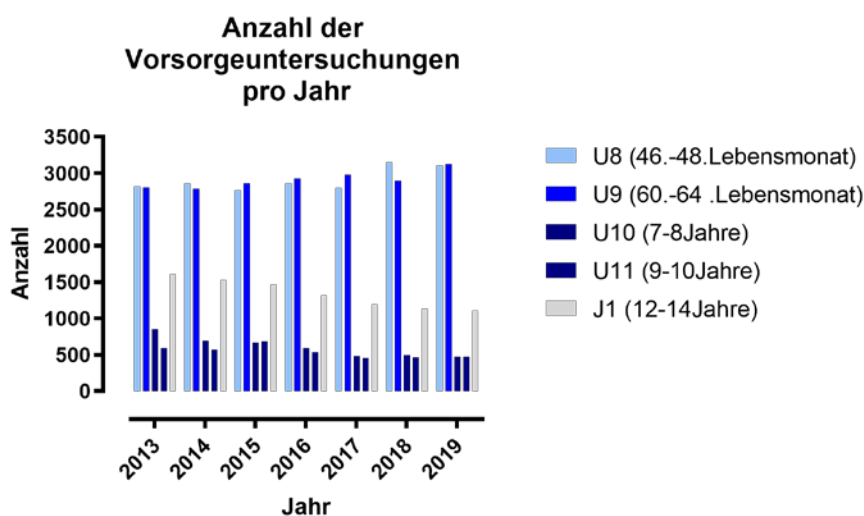


Abbildung 7 Anzahl (absolute Häufigkeiten) der Vorsorgeuntersuchungen bei weiblichen Individuen im Saarland (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019). U10/U11 Daten sind nur von Krankenkassen dargestellt, die über die KVS abrechnen. Da nicht von allen Krankenkassen über die KVS abgerechnet, sind die Zahlen zu U10 und U11 falsch niedrig (Abrechnungsdaten IKK-Versicherte 2012-2018, aus verlinktem KVS-Abrechnungsdatensatz (2013-2018) ermittelt).

Ein gravierender Unterschied zwischen U8/U9 und J1 im Saarland ist ein zentral organisiertes Einladungs- und Erinnerungssystem durch das sogenannte Zentrum für Kindervorsorge, welches für U3- bis U9-, nicht jedoch für J1-Untersuchungen implementiert ist, da hier eine gesetzliche Grundlage fehlt. Für die U11 kann ein solches Einladungs- und Erinnerungssystem nicht zentral erfolgen, da sie nicht durch alle Krankenkassen angeboten wird. Teilnehmeraten an U11 und J1 wurden für mehrere Geburtsjahrgänge ermittelt (Abb. 8AB). Für die U11 konnte nur auf die Abrechnungsdaten der IKK-Versicherten zurückgegriffen werden. Da diese Daten nicht direkt im Datensatz der IKK enthalten waren, wurden sie aus einem KVS- und IKK-verlinkten Datensatz ermittelt.

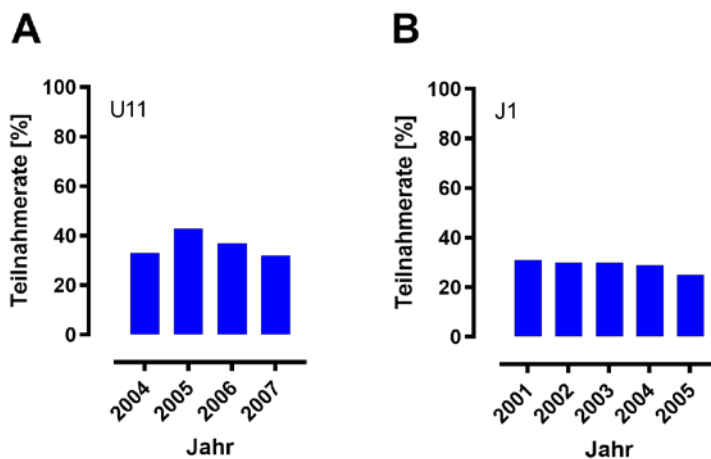


Abbildung 8 **A** U11 Teilnahmeraten für Mädchen der Geburtsjahrgänge 2004-2007 (Abrechnungsdaten IKK-Versicherte, aus verlinktem KVS-Abrechnungsdatensatz ermittelt). **B** J1 Teilnahmeraten für weibliche Individuen der Geburtsjahrgänge 2001-2004. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten (Abrechnungsdaten IKK-Versicherte 2012-2018, aus verlinktem KVS-Abrechnungsdatensatz (2013-2018) ermittelt).

Regressionsanalysen für die Geburtsjahrgänge 2004 und 2005 zeigten, dass Mädchen, die eine U11 Vorsorgeuntersuchung wahrgenommen haben, eine 5,3-mal (95% KI: 4,66 – 6,11) höhere Chance hatten, eine HPV-Impfung zu bekommen, im Vergleich zu den Personen, die U11 nicht in Anspruch genommen haben ($p < 0,001$). Mädchen, die eine J1 Vorsorgeuntersuchung wahrgenommen haben, hatten sogar eine 10,03-mal (95% KI: 8,96 – 11,22) höhere Chance, eine HPV-Impfung zu bekommen, im Vergleich zu den Personen, die J1 nicht in Anspruch genommen haben ($p < 0,001$).

Im Jahr der U11 Untersuchung wurde von HPV-Geimpften zu einem sehr hohen Prozentsatz der Tag der U11-Untersuchung als Impftermin genutzt (Abb. 9A). Für die J1 fiel diese Nutzung deutlich niedriger aus (Abb. 9B). Allerdings ist hier nicht auszuschließen, dass die Mädchen sogar schon in einem früheren Jahr geimpft waren.

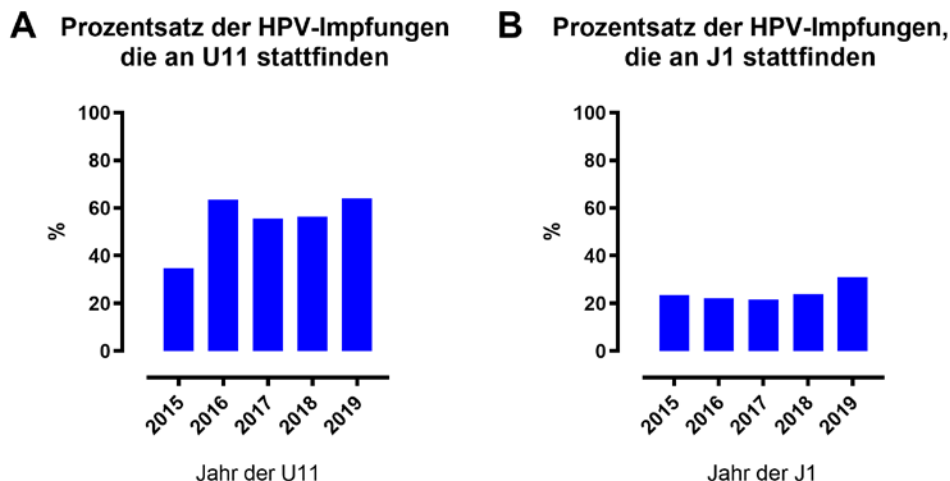


Abbildung 9 Nutzung des **A** U11 oder **B** J1 Termins durch HPV-geimpfte weibliche Individuen im Jahr der U11 bzw. J1. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten. A. Abrechnungsdaten IKK-Versicherte 2012-2018, aus verlinktem KVS-Abrechnungsdatensatz (2013-2018) ermittelt; B Abrechnungsdaten KVS 2013-2019.

Der U11-Termin erscheint somit besonders gut geeignet, um eine frühe, altersgerechte HPV-Impfung (9-10 Jahre) durchzuführen. Erfahrungsgemäß begleiten Eltern ihre Kinder in diesem Alter noch häufiger zum Vorsorgetermin als zur J1, so dass die elterliche Einwilligung in die Impfung vor Ort und somit auch die Impfung am selben Termin erfolgen kann. Voraussetzung hierfür ist, dass der HPV-Impfstoff im Rahmen des Praxisbedarfs vorrätig ist, was im Saarland gegeben ist. Auch wird die HPV-Impfung bei jüngerem Impfalter eher als „normale Kinderimpfung“

angesehen und kann durch das junge Alter von der Frage der Aufnahme sexueller Aktivität eher entkoppelt werden. Unsere Daten legen nahe, dass sich Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere der U11-Termin als idealer Zeitpunkt für eine Intervention zur Steigerung der HPV-Impfraten in Deutschland anbieten. Gerade diese neue Erkenntnis hat ein hohes Verwertungspotenzial.

▪ **Wieviele Arztkontakte lagen im Impfalter vor, bevor es zur HPV-Impfung kam?**

Um dies zu untersuchen, wurde die Anzahl der Arztbesuche für den Abrechnungszeitraum 2013 bis für die Mädchen bzw. Frauen, die im Jahr 2019 das angegebene Alter erreicht hatten, ermittelt (Abb. 10).

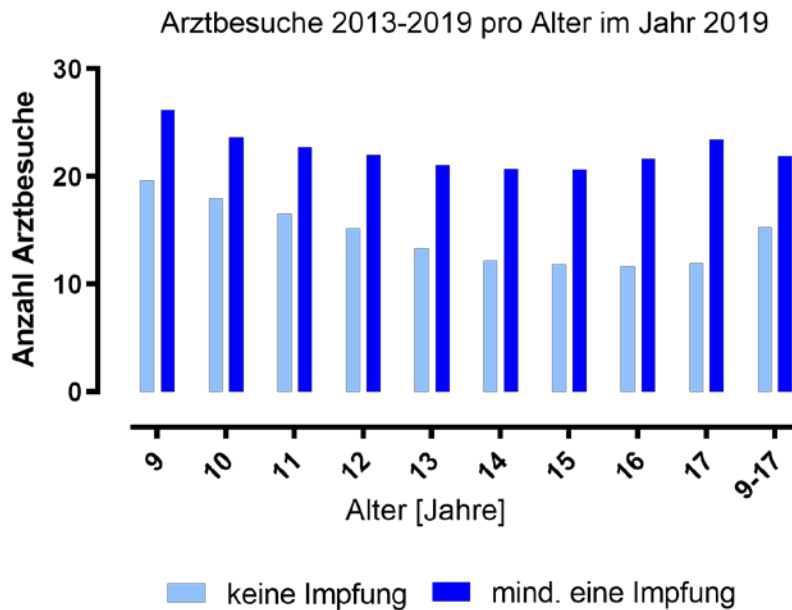


Abbildung 10 Durchschnittliche Anzahl (absolute Häufigkeiten) der Arztbesuche in den Abrechnungsjahren 2013 bis 2019 für weibliche Individuen die 2019 das angegebene Alter erreichen und die keine HPV-Impfung oder mindestens eine HPV-Impfung (EBM 89110A/B) erhalten haben (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

▪ **Welchen Einfluss hat das soziale Umfeld/Wohnort des Impflings? Korreliert die räumliche Distanz zwischen Impfling und Impfarzt mit der Wahrnehmung der HPV-Impfung?**

Um den Einfluss des Sozialstatus zu bewerten, stand die Versichertenart zum Stichtag 01.01.2009 bzw. 01.01.2019 zur Verfügung. Dieser Parameter wurde seitens der Krankenkassen anstelle des Beitragsgruppenschlüssels zur Verfügung gestellt, da dieser nicht als aussagekräftig erachtet wurde.

Die Versichertenarten wurde wie in Tabelle 3 kodiert.

Gruppe	Beschreibung
10	KV-Pflichtige
11	KV-Pflichtige Beschäftigte, Unständig Beschäftigte, Reisegewerbe, Künstler, Publizisten
12	KV-Pflichtige Studierende, Auszubildende, Praktikant, Wehrdienst, Zivildienst, Schüler
14	KV-Pflichtige bislang Nichtversicherte - § 5 Abs. 1 Nr. 13 SGB V - (509)
20	Rentenbezieher, Rentenantragsteller
30	SGB III-Leistungsbezieher
40	SGB II-Leistungsbezieher (402, 409)
50	Freiwillig Versicherte

51	Freiwillig versicherte DO-Angestellte, freiwillig Versicherte und ihre Ehegatte, Arbeitnehmer mit Beschäftigung im Ausland, freiwillig Vers. mit Besonderheit, Pflegeperson
52	Freiwillig versicherte Studierende, Auszubildende
60	<i>Familienversicherung</i>
61	Ehegatte, Lebenspartner
62	Kinder in Ausbildung/im Studium (≥ 18 J)
63	Adoptiv/Stief/Enkel/Pflegekind, Kind vom Kind, Kind/Adoptivkind (<18 J)
64	sonstige Angehörige
70	<i>Auftragsfälle</i>

Tabelle 3 Kodierung der Versichertenart.

Die Auswertung für mehrere Geburtsjahrgänge zeigte einen erwarteten Zusammenhang zwischen Versichertenart und Alter der Versicherten auf. Die Anzahl der versicherten Mädchen nahm von 2009 nach 2019 in der Gruppe 63 ab (Adoptiv/Stief/Enkel/Pflegekind, Kind vom Kind, Kind/Adoptivkind (<18 J)), wodurch es hauptsächlich zu einer Zunahme in den Gruppen 11, 12, 20 und vor allem 40 kam.

In Abb. 10C sieht man einen Trend, dass im Jahr 2019 in den Geburtenjahrgängen 2001-2003 der prozentuale Anteil der Patientinnen, welche der Versichertengruppe 40 (SGBII Empfänger) angehören, in der mindestens 1 mal geimpften Gruppe höher ist (27,1%-27,45%) als in der Gruppe ohne HPV-Impfung (19,66%-25,21%). Im Vergleich dazu ist die Anzahl der Patientinnen der Gruppe 63 (Kind <18 Jahre) in der Gruppe ohne Impfung 2001-2002 höher (42,14%-56,71%) als in der Gruppe mit begonnener Impfung (56,21%-60,33%), in den Jahren 2003-2004 nimmt dieser Trend ab.

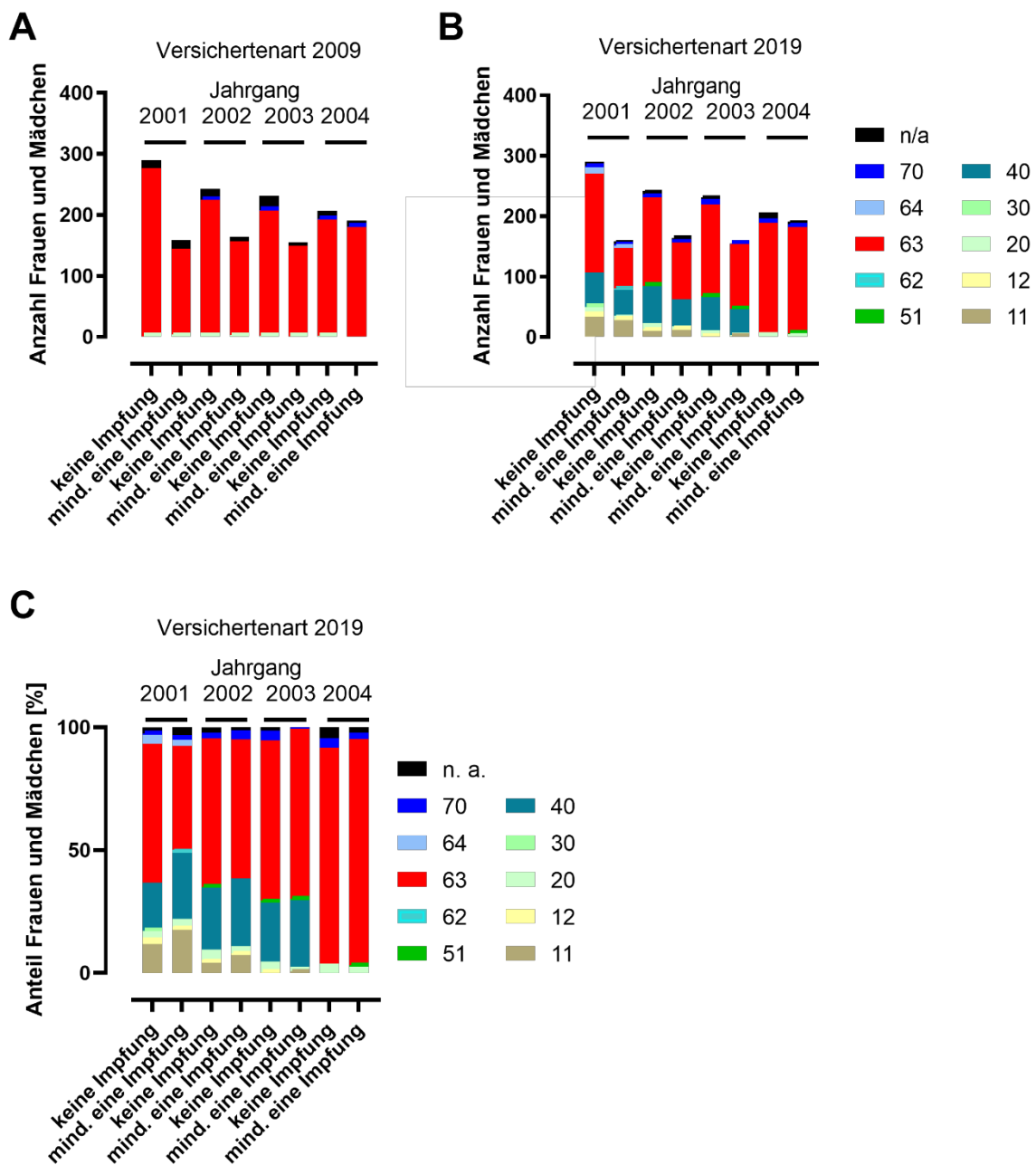


Abbildung 11 Graphische Darstellung des HPV-Impfstatus in Relation zur Versichertenart (absolute Häufigkeiten), die gemäß Tabelle 3 dargestellt wurde. Anzahl der Frauen und Mädchen in der Versichertenart im Abrechnungsjahr **A** 2009 und **B** 2019 der Geburtsjahrgänge 2001-2004 die keine HPV-Impfung oder mind. eine HPV Impfung erhalten haben (EBM 89110A/B) (Abrechnungsdaten AOK, 2009-2019). **C** Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten. Daten aus B für den jeweiligen Impfstatus und Jahrgang.

Um den Einfluss des Wohnortes und damit auch des räumlichen Umfeldes zu bewerten, wurde eine räumliche Auswertung vorgenommen. Die kartographische Darstellung zeigt die regionalen Unterschiede auf bezüglich der Verabreichung der HPV-Impfdosen pro Facharzttrichtung und bezogen auf saarländische Gemeinden, gewichtet nach der Einwohnerzahl (Abb. 12). In den Gemeinden Völklingen, Merzig und Losheim am See wurden mit mehr als 60 die meisten Impfdosen pro 1000 EinwohnerInnen gegeben. In vielen Gemeinden sind die Pädiater (gelb) die Facharztgruppe, welche die meisten HPV-Impfdosen verabreichen. In ländlichen Gemeinden ist die Abdeckung durch Pädiater geringer und wird offenbar durch andere Facharztgruppen, insbesondere Allgemeinmediziner (blau), aber auch Gynäkologen (rosa) kompensiert. Dass zwischen den sechs Landkreisen kaum Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung der HPV-Impfung bestehen, zeigt auch die quantitative Auswertung der Impfungen in Abb. 13.

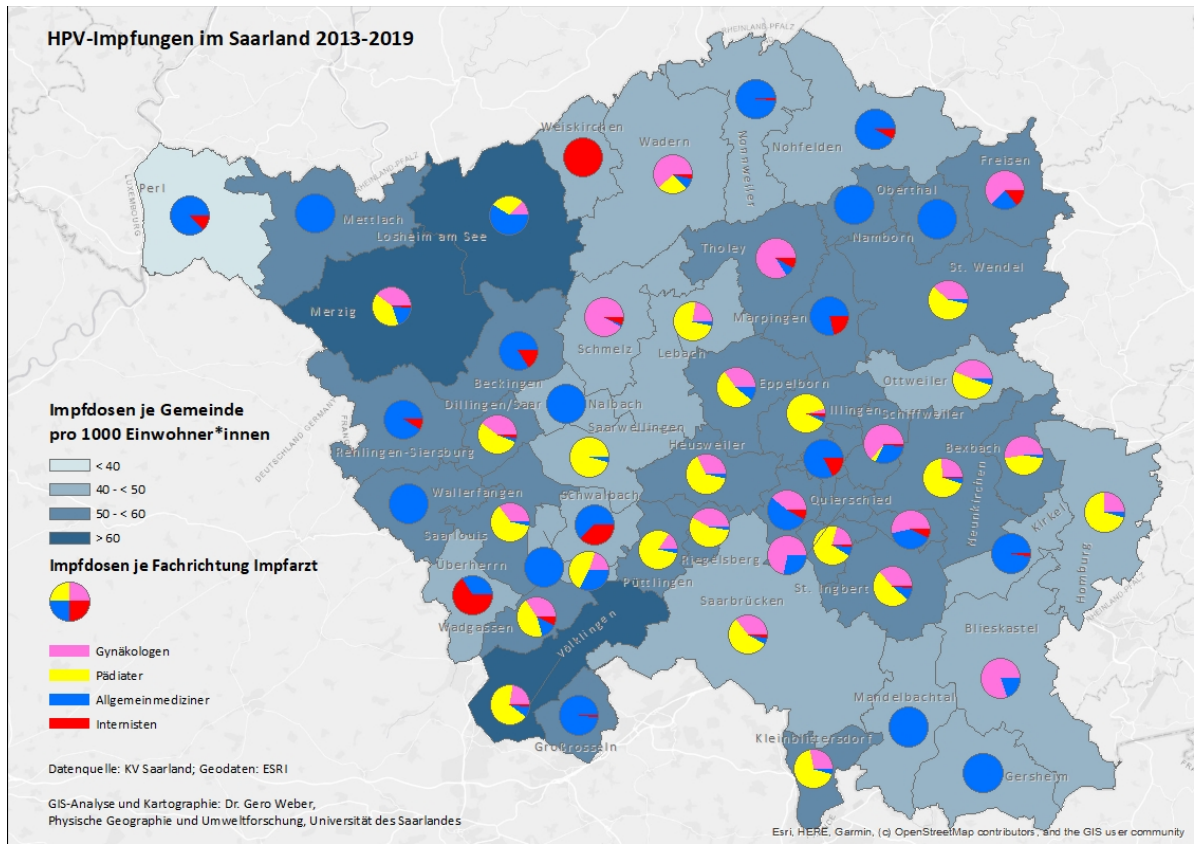


Abbildung 12 Kartographische Darstellung der Verteilung der Impfdosen nach Facharzttrichtung und der HPV-Impfdosen bezogen auf saarländische Gemeinden, gewichtet nach der Einwohnerzahl (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

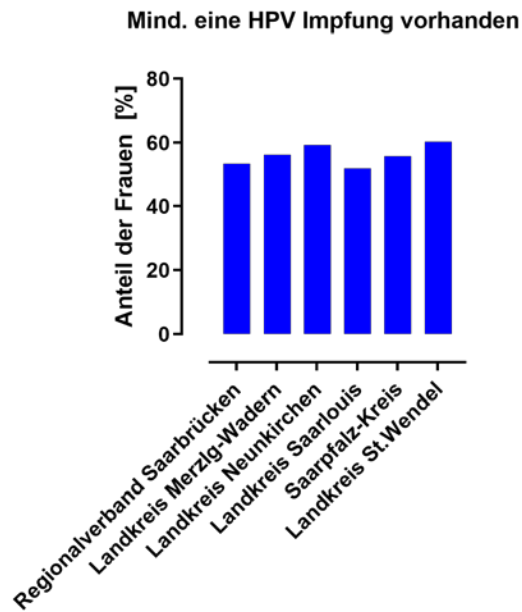


Abbildung 13 Anteil der Patientinnen aus einem Landkreis, die mindestens eine HPV-Impfung (EBM 89110A/B) erhalten haben (Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten, Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

Zudem wurde die Impfarztdichte je Gemeinde (pro 10.000 Einwohner*innen) im Saarland dargestellt und ausgewertet (Abb. 14). Vergleicht man diese mit der in Abb. 12 dargestellten Karte der Impfdosen, so findet sich (bis auf Merzig mit hoher Arztdichte und hoher Impftrate) kein Zusammenhang. Besonders auffällig ist, dass gerade in der Großstadt Saarbrücken mit einer hohen Arztdichte relativ wenige Impfdosen pro Einwohnerzahl verabreicht werden. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass die Distanz zum Impfarzt keine entscheidende Rolle für die Wahrnehmung der Impfung im Saarland spielt.

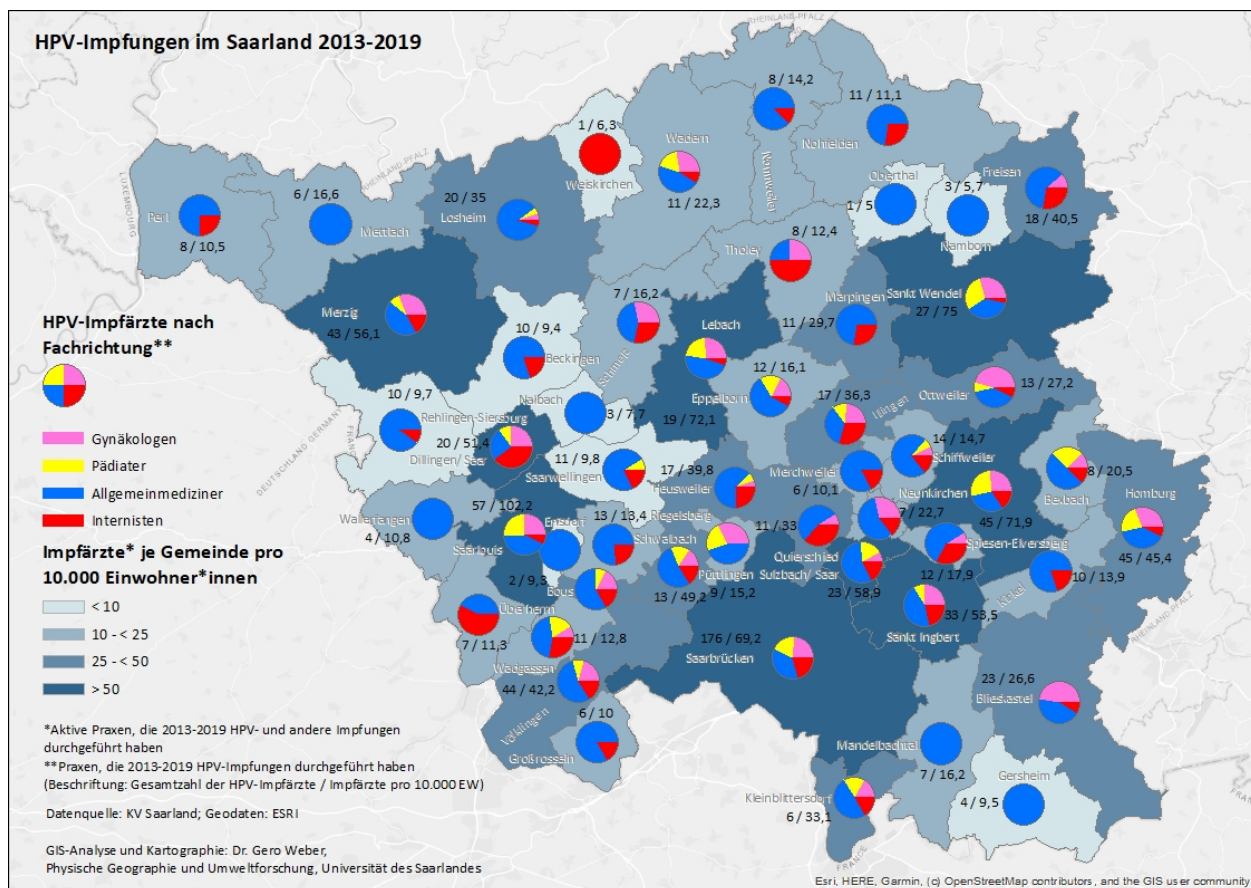


Abbildung 14 Kartographische Darstellung der Impfärzte nach Facharzttrichtung bezogen auf saarländische Gemeinden und je 10.000 EinwohnerInnen (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

- **Korreliert das Fachgebiet des Impfarztes mit seiner HPV-spezifischen bzw. allgemeinen Impfpraxis?** Hierzu wurde die Verabreichung von HPV-Impfungen und Auffrisch-Impfungen unter den verschiedenen Facharztgruppen verglichen. Zwischen 2013 und 2019 wurden 54% der HPV-Impfdosen durch Pädiater, 32,5 % durch Gynäkologen, 11,5 % durch Allgemeinärzte und 2% durch Internisten verabreicht (Abb. 15A). Damit konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Facharztgebiet und HPV-Impfpraxis ermittelt werden. Im Vergleich dazu erfolgten die Auffrischimpfungen (Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis) nur zu 23,2% durch Pädiater und wurden zu 54,9% durch Allgemeinmediziner durchgeführt (Abb. 15B). Die ausgeprägte Impfbereitschaft der saarländischen Pädiater korreliert damit nicht mit der allgemeinen Impfpraxis (hier operationalisiert durch Auffrischimpfungen), die bei Allgemeinärzten höher ist.

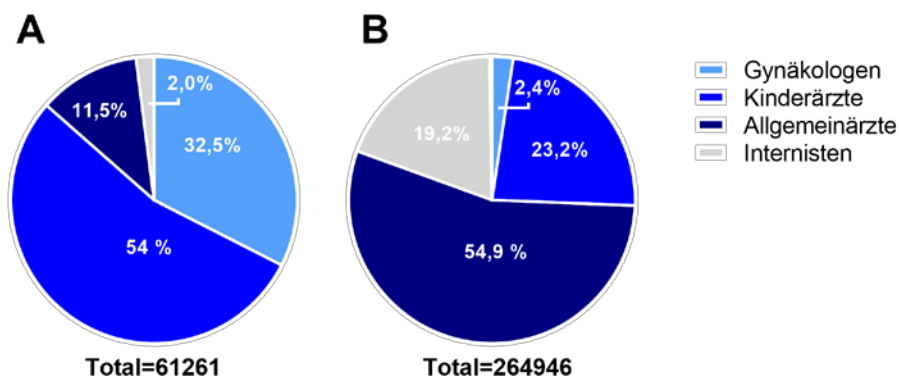


Abbildung 15 Verabreichung von **A** HPV-Impfungen (insgesamt 61.261) bzw. **B** Auffrischimpfungen (Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, insgesamt 264.946) durch verschiedene Facharztgruppen. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten in Kreisdiagramm (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

Betrachtet man die Vergabe der HPV-Impfdosen durch die verschiedenen Fachrichtungen altersdifferenziert für 9 bis 14-Jährige und 15 bis 17-Jährige (Abb. 16) zeigt sich, dass 9 bis 14-Jährige im Vergleich zu 15 bis 17-Jährigen vor allem durch die Pädiater geimpft werden. Hier wird deutlich, welche wichtige Rolle die Kinderärzte für den Erfolg der Durchführung der HPV-Impfung im empfohlenen Impfalter spielen. Gynäkologen überwiegen dagegen bei der Durchführung der HPV-Nachholimpfung.

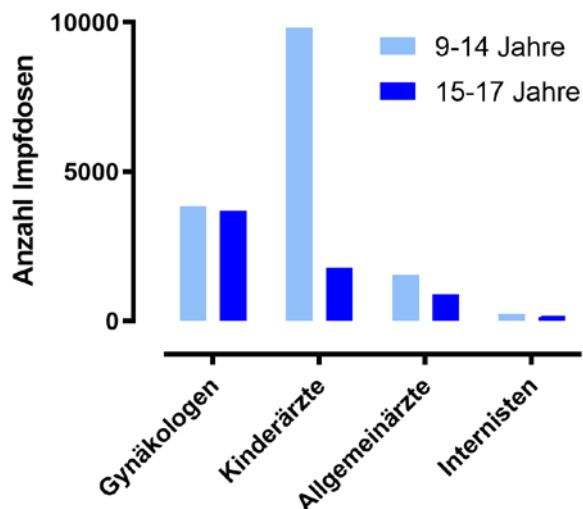


Abbildung 16 Verabreichung von HPV Impfdosen nach Facharzttrichtung und Alter der Impflinge. Darstellung absoluter Häufigkeiten (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

1.2. Krebsfrüherkennungsuntersuchung

2.1. Wie haben sich die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung und Durchführung von Folgeuntersuchungen entwickelt bezüglich

▪ Häufigkeit bzw. 1- und 3-Jahres Teilnehmeraten, Screeningintervall?

Unter Zugrundelegung der umfangreichen KVS-Datensätze wurde die Wahrnehmung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung analysiert. Daher beschränkten wir uns auf die Jahre 2013-2019 zu denen Datensätze seitens der KV geliefert wurden. Jeder Frau zwischen 20 und 65 Jahren steht gesetzlich die Teilnahme an einer jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung zu.

Die 1-Jahres Teilnehmerate wurde ermittelt, indem mindestens einmal die EBM Ziffer 01730 oder in Kombination mit 01733 pro Jahr (2013-2019) in den jeweiligen Altersklassen gewertet wurde. Abb. 17A zeigt bei 20-29-Jährigen eine nahezu gleichbleibende knapp über 30% liegende 1-Jahres Teilnehmerate für die Jahre 2013-2019. Bei

Frauen ab 30 Jahren ist jedoch in allen Altersstufen eine Abnahme der 1-Jahres Teilnahme rate im Zeitverlauf bis 2019 zu beobachten.

Für die 3-Jahres Teilnahme rate wurden alle Altersstufen gemeinsam betrachtet. Hierzu wurden die Personen gezählt, die mindestens einmal in 3 Jahren die EBM Ziffern 01730 bzw. 01730 und 01733 aufwiesen. Sie lag im Zeitintervall 2014-2016 bei 38,4% und zeigt im Zeitverlauf ebenfalls eine leicht abfallende Tendenz (Abb. 17B). Bei unter 65-jährigen Frauen die 3-Jahres Teilnahme rate in der Literatur mit etwa 67-80% beziffert (11). Der Unterschied zu den uns vorliegenden Daten kann darin begründet sein, dass hier nicht alle Altersstufen berücksichtigt worden waren.

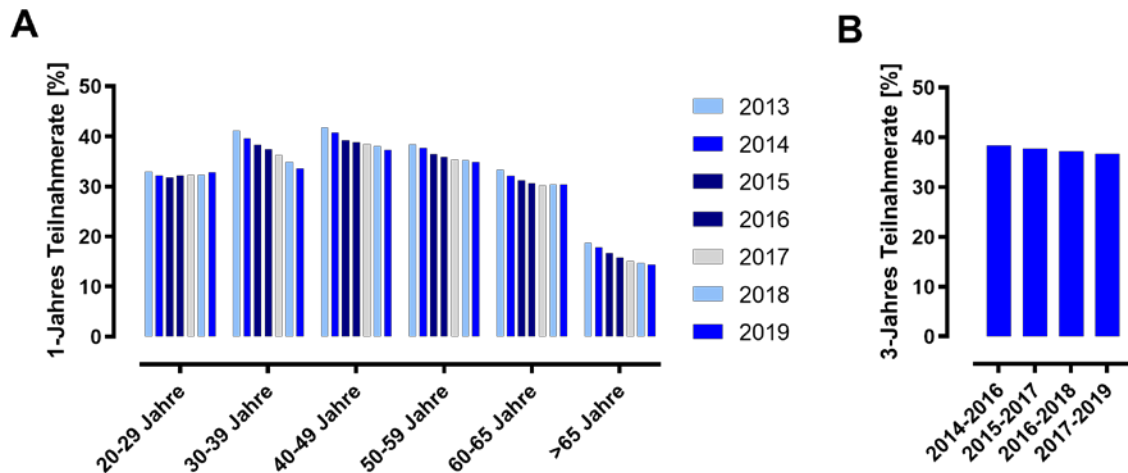


Abbildung 17 Entwicklung der **A** 1-Jahres und **B** 3-Jahres-Teilnahme rates an Krebsfrüherkennungsuntersuchung (EBM Ziffern 01730 bzw. 01730 und 01733). Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

Intervalle zwischen zwei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, stratifiziert für Altersklassen ab 20 Jahren, wurden basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten aus den Jahren 2013 bis 2019 berechnet. Das erste Intervall gibt dementsprechend die Zeit in Tagen zwischen der ersten und der zweiten erfassten Krebsfrüherkennungsuntersuchung an, unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung, aber unter Berücksichtigung, dass das Jahr in dem die Untersuchung stattfand unterschiedlich ist und mindestens ein Quartal zwischen den aufeinanderfolgenden Untersuchungen liegt. Abhängig von der Anzahl der individuell erfassten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen konnten entsprechend bis zu sechs Intervalle berechnet werden. Die Berechnung des sechsten Intervalls setzt jedoch voraus, dass die vorangegangenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in unterschiedlichen Jahren und mit mindestens einem Quartal Abstand stattfanden.

Wenn eine Frau jährlich zur Vorsorge geht, können für den Abrechnungszeitraum 2013-2019 somit maximal 6 Zeitintervalle vorliegen. Geht eine Frau aber beispielsweise nur im Januar 2015 und im Januar 2017 zur Vorsorge, ergibt sich ein einziges Intervall für den Zeitraum 2015-2017 von etwa 712 Tagen.

Dargestellt ist der Median der Screeningintervalle in Tagen, da auf Grund der zum Teil sehr großen Streuung der Zeitintervalle dieser ein robusteres Lagemaß darstellt als der Mittelwert (Tabelle 4). Die Streuung wird als Interquartilabstand wiedergegeben. Je größer dieser ist, desto weiter liegen die Daten auseinander.

Die Mediane der Screeningintervalle bei Frauen im Saarland lagen altersabhängig zwischen 368 und 435 Tagen. Frauen, die nicht jährlich zur Vorsorge gehen, haben einen sehr großen Zeitabstand in den ersten Intervallen und für diese Frauen konnten unter Umständen für den Zeitraum 2013-2019 nur 2 oder 3 Intervalle berechnet werden. Dieser Effekt spiegelt sich in der Abnahme der absoluten Teilnahmezahlen mit Zunahme der Intervalle (Tabelle 4, n, blau und Abb. 18) und in der Abnahme des Interquartilabstands wieder. Das bedeutet: vor allem im ersten Intervall liegt bei allen Altersklassen ein sehr hoher Interquartilabstand vor, das heißt es gibt Frauen, die hier einen sehr hohen oder sehr niedrigen Zeitabstand zwischen zwei Untersuchungen haben. Für die Altersklasse 20-29 Jahre liegt beispielsweise der Zeitabstand zwischen den ersten beiden Untersuchungen (=1. Intervall) im Minimum bei 93 Tagen, im Maximum bei 2532 Tagen. Der Zeitabstand zwischen der 6. und der 7. Untersuchung (=6. Intervall) liegt im Minimum bei 95, im Maximum bei 757 Tagen.

Um eine Aussage über die Regelmäßigkeit der Teilnahme treffen zu können, ist es demnach aufschlussreicher die Teilnehmer-Anzahl, welche die 6 Intervalle erreichen (=jährliche Teilnahme), mit der Teilnehmer-Anzahl mit nur einem Intervall, zu vergleichen (Abb. 12). Hier zeigt sich vor allem für die 20 bis 29-Jährigen eine große

Diskrepanz. Nur sehr wenige Frauen haben im Vergleich eine jährliche Teilnehmerate, weshalb auf eine eher unregelmäßigere Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchung geschlossen werden kann. Hingegen ist bei den höheren Altersklassen, vor allem bei den 50 bis 59-Jährigen die Zunahme eines 6. Intervalls, d.h. der jährlichen Teilnahme, festzustellen.

	1. Intervall	2. Intervall	3. Intervall	4. Intervall	5. Intervall	6. Intervall
20-29	424 (269) n=52209	408 (217) n=37980	397 (187) n=23410	385 (159) n=13208	373 (133) n=6371	370 (109) n=2182
30-39	434 (288) n=38957	418 (230) n=33428	404 (190) n=26009	390 (155) n=18831	378 (120) n=11806	368 (105) n=5309
40-49	435 (291) n=47673	416 (217) n=39267	399 (163) n=29515	386 (128) n=21191	375 (97) n=13790	368 (76) n=6665
50-59	431 (288) n=43673	412 (212) n=39655	399 (152) n=33329	385 (112) n=26489	374 (84) n=19003	369 (62) n=10473
60-65	427 (294) n=17880	406 (196) n=16067	394 (136) n=13525	383 (101) n=10828	372 (70) n=8185	368 (55) n=4806
>65	418 (277) n=26711	401 (190) n=22506	392 (139) n=18603	381 (96) n=15149	373 (72) n=11484	369 (53) n=6700

Tabelle 4 Intervall zwischen zwei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Tagen (Median der absoluten Häufigkeiten (Interquartilabstand), Anzahl Teilnehmerinnen). EBM Ziffern 01730 bzw. 01730 und 01733 (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

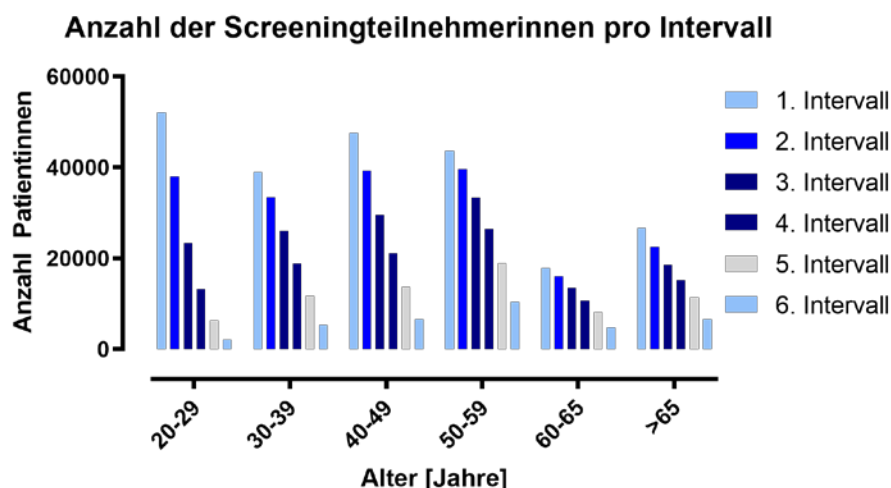


Abbildung 18 Anzahl der Screeningteilnehmerinnen pro Altersklasse und Zeitintervall. EBM Ziffern 01730 bzw. 01730 und 01733. Darstellung der absoluten Häufigkeiten (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

2.2. Welche Faktoren beeinflussen die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung und Durchführung von Folgeuntersuchungen? (M)

- **Alter? HPV-Impfstatus? Allgemeine Gesundheitsvorsorge (Wahrnehmung anderer Impfungen, J1-Untersuchungen)?**
- **Welchen Einfluss hat das soziale Umfeld/Wohnort der Screening-Teilnehmerin? Korreliert die räumliche Distanz zum Screeningarzt mit der Wahrnehmung des Screenings?**
- **Prospektiv: Womit korreliert die Entscheidung zu zytologischem oder HPV-basiertem Screening (z.B. HPV-Impfstatus)?**

Im Folgenden wird auf die einzelnen Fragen eingegangen.

- **Einfluss des Alter auf die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung**

Bei Frauen zwischen 30 und 49 Jahren war im Jahr 2013 eine höhere 1-Jahres-Teilnahmerate (41,2-41,8%) als bei jüngeren Frauen <30 Jahre (33%) zu beobachten. Dies glich sich im Zeitverlauf bis 2019 zunehmend an. Die niedrigsten Teilnahmerate zeigten Frauen >65 Jahre (15,1-18,7%) (Abb. 17).

In allen Altersstufen wurden auch Folgeuntersuchungen (histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials, Nachweis von HPV-DNA und/oder HPV-mRNA) bei Frauen i.d.R. nach einer Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung durchgeführt (operationalisiert durch die Abrechnungsziffern EBM 19310, 19311, 32819, 32820). Abb. 19 zeigt, dass Frauen <35 Jahre die wenigsten Folgeuntersuchungen hatten, >75 Jahre fiel der Anteil der Frauen wieder ab. In 2013 gab es zwei Altersgipfel an Folgeuntersuchungen (zwischen 50 und 54 Jahren in 2013 und zwischen 65 und 69 Jahren). Über den Beobachtungszeitraum Jahre 2013-2019 blieb der Anteil der Frauen mit Folgeuntersuchungen in allen Altersstufen jedoch weitgehend konstant.

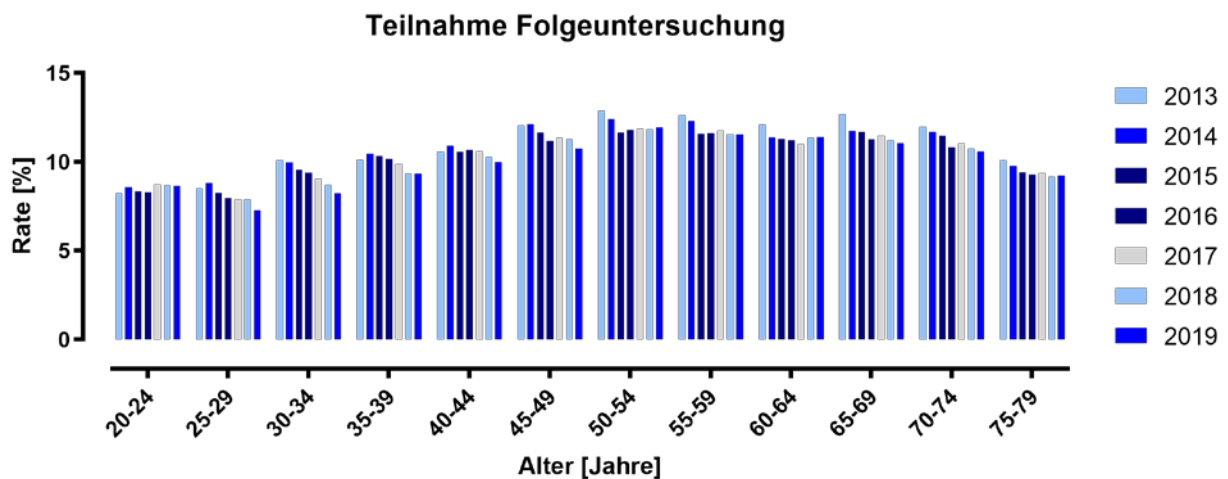


Abbildung 19 Entwicklung der Folgeuntersuchungen (EBM 19310, 19311, 32819, 32820). Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

▪ **Einfluss des HPV-Impfstatus auf die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung**

Dies konnte nur für Geburtsjahrgänge ermittelt werden, für die sowohl eine HPV-Impfungs- als auch Früherkennungsuntersuchung zeitlich möglich war. Für die Geburtsjahrgänge 1997 und 1998 wurde untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Wahrnehmung der HPV-Impfung und der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung besteht. Im Auswertzeitraum 2017-2019 zeigte sich ein Trend zu einer höheren Wahrnehmung des Screenings bei HPV-Geimpften als bei nicht-HPV-Geimpften (Abb. 20). Damit konnte gezeigt werden, dass HPV-Geimpfte Sekundärpräventionsmaßnahmen vermehrt wahrnehmen, sich also nicht „in Sicherheit wiegen“ und die Wahrnehmung von Screeninguntersuchungen vernachlässigen.

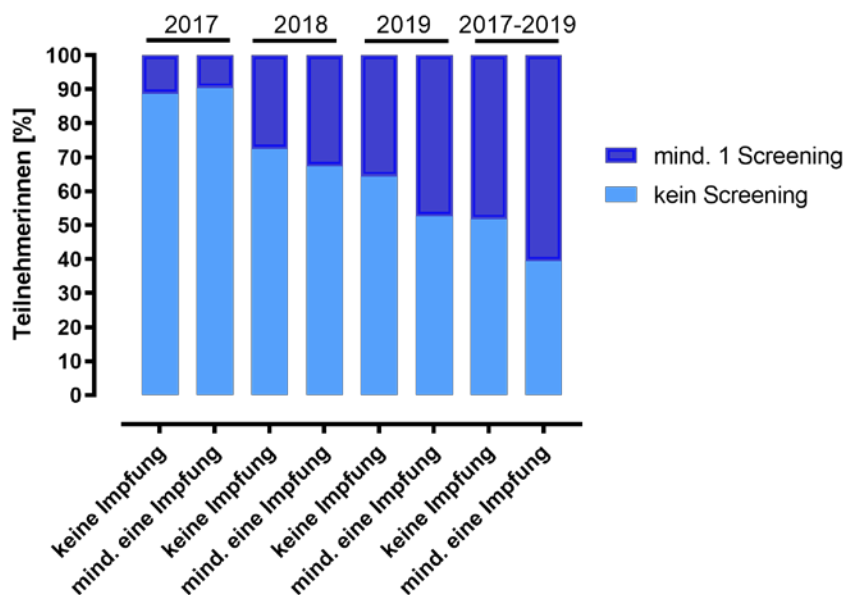


Abbildung 20 Procentsatz der Frauen (Geburtsjahrgänge 1997 und 1998), die mindestens eine Screening-Untersuchung im Zeitraum 2017-2019 wahrgenommen haben in Abhängigkeit vom HPV-Impfstatus (Abrechnungsdaten KVS 2013-2019).

▪ **Einfluss der allgemeinen Gesundheitsvorsorge (Wahrnehmung anderer Impfungen, U8/9- und J1-Untersuchungen, ggf. auch U10/11) auf die Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung**

Tabelle 5 zeigt, dass Frauen, bei denen mindestens eine Auffrischimpfung (operationalisiert durch die Abrechnungsziffern 89100R oder 89116R oder 89201R oder 89302R oder 89303R oder 89400R) abgerechnet war, 3 mal häufiger eine Krebsfrüherkennungsuntersuchung (EBM Abrechnungsziffern 01730 bzw. 01730 und 01733) wahrgenommen hatten.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Auffrischimpfung vorhanden	1,100	,006	31751,053	1	,000	3,003	2,967	3,040
Konstante	-,648	,003	62862,355	1	,000	,523		

Tabelle 5 Wahrnehmung der Auffrischimpfungen (mindestens 1-mal; EBM-Ziffer: 89100R oder 89116R oder 89201R oder 89302R oder 89303R oder 89400R) und der Screeninguntersuchung (mindestens 1-mal; EBM-Ziffer 01730 bzw. 01730 und 01733) im Saarland, Geburtsjahrgänge 1996-2010. Binäre logistische Regressionsanalyse Referenz: keine Auffrischimpfung (Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019).

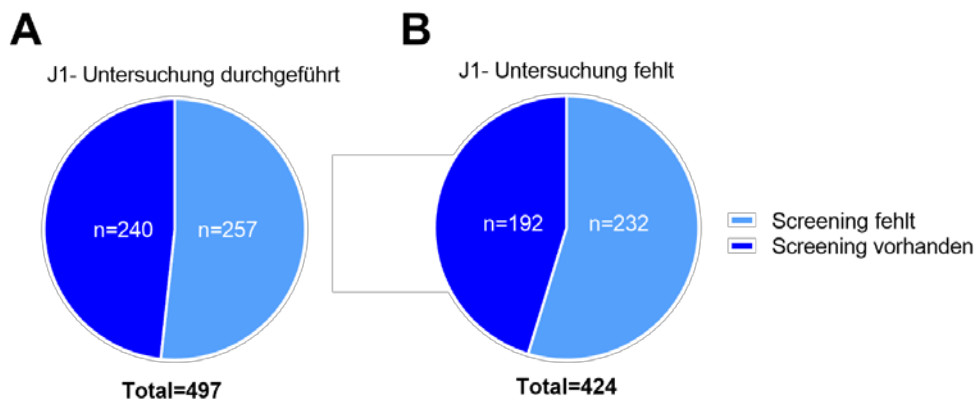


Abbildung 21 A B Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (EBM 01730 bzw. 01730 und 01733) in Abhängigkeit von der Wahrnehmung der J1-Untersuchung (EBM 01720). Darstellung absoluter Häufigkeiten (Abrechnungsdaten AOK, 2009-2018).

Abb. 21 zeigt, dass Frauen, bei denen die J1-Vorsorgeuntersuchung (EBM 01720) durchgeführt worden war, häufiger eine Krebsfrüherkennungsuntersuchung (EBM Abrechnungsziffern 01730 bzw. 01730 und 01733) wahrgenommen hatten.

Mit diesen Ergebnissen konnte ein Zusammenhang zwischen Wahrnehmung verschiedener Leistungen der Gesundheitsfürsorge und der Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung aufgezeigt werden.

Ein Zusammenhang zwischen U8/9- bzw. U10/11-Untersuchungen und Krebsfrüherkennungsuntersuchung konnte aus den Abrechnungsdaten der KVS nicht analysiert werden, da die Zeiträume, die dazwischen lagen, zu groß waren.

▪ Welchen Einfluss hat das soziale Umfeld der Screening-Teilnehmerin?

Um den Einfluss des Sozialstatus zu bewerten, stand wiederum die Versichertenart zum Stichtag 01.01.2009 bzw. 01.01.2019 zur Verfügung (Zahlencodes siehe Tabelle 3).

Zunächst wurden die Versicherungsarten der Screeningteilnehmerinnen im Auswertungszeitraum 2009 bis 2018 analysiert (Abb. 22A). Die Versichertenarten verschoben sich systematisch mit der Zeit, insbesondere nahm Versichertenart 11 zu (KV-Pflichtige Beschäftigte, Unständig Beschäftigte, Reisegewerbe, Künstler, Publizisten), während die Versichertenart 61 (Versicherung über den Ehegatte bzw. Lebenspartner) abnahm.

Betrachtete man den Anteil an Frauen aus den jeweiligen Versichertenarten, die an einer Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung teilgenommen hatten, zeigte sich ein höherer Anteil bei Versichertenart 12 (Pflichtversicherte Studierende, Auszubildende, Praktikant, Wehrdienst, Zivildienst, Schüler), während erwartungsgemäß die Anteile bei Versichertenart 14 (bislang Nichtversicherte - § 5 Abs. 1 Nr. 13 SGB V - (509)) und bei Versichertenart 20 (Rentenbezieher, Rentenantragsteller) deutlich niedriger Wahrnehmungsraten zu verzeichnen waren (Abb. 22A).

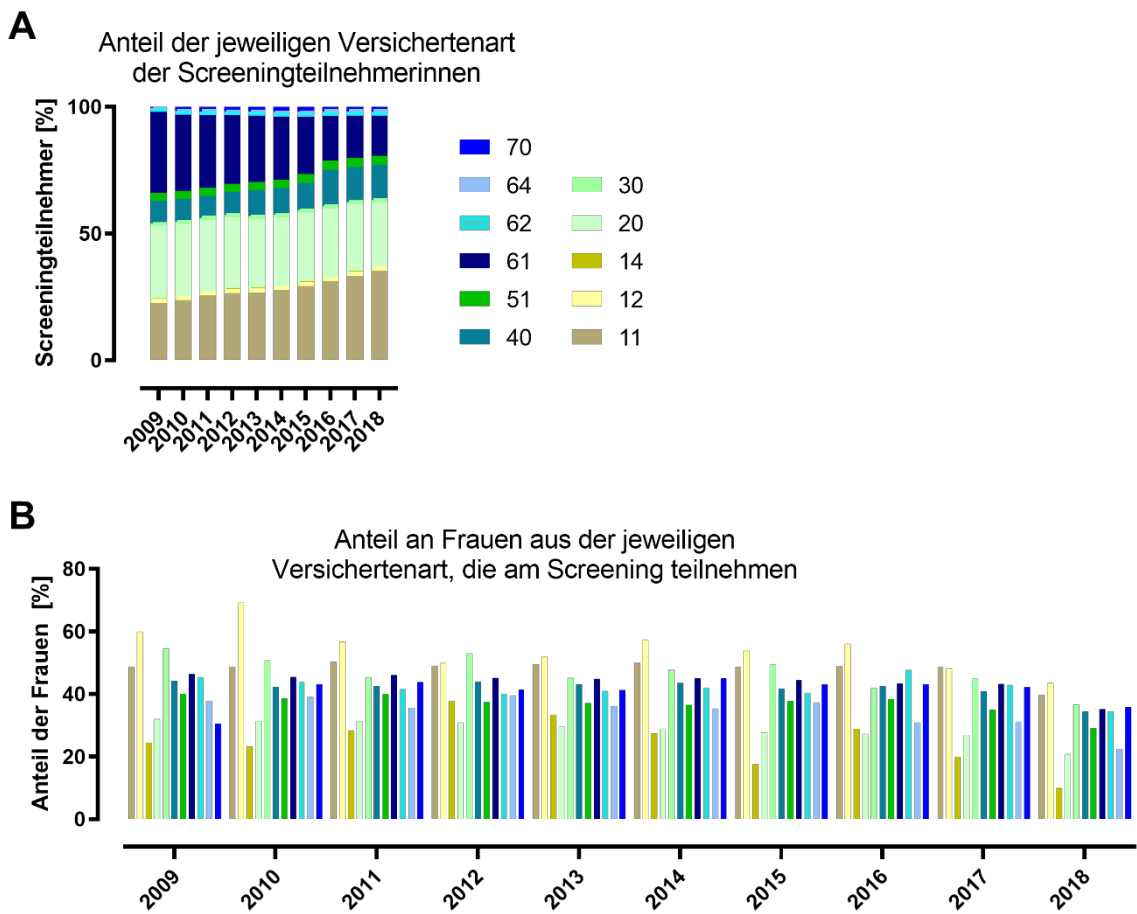
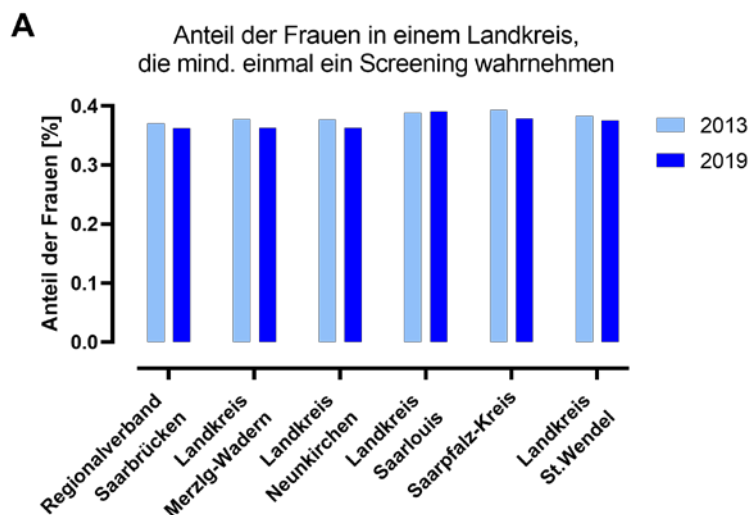


Abbildung 22 Versichertenart (siehe Tabelle 3) der Screeningteilnehmerinnen im Alter von 20-79 Jahren. **A** Verteilung der Versichertenart bei den Patientinnen, die im jeweiligen Abrechnungsjahr eine Krebsfrüherkennungsuntersuchung wahrgenommen haben (EBM 01730 bzw. 01730 und 01733). Anteil an Frauen aus der jeweiligen Versichertenart, die eine Krebsfrüherkennungsuntersuchung wahrgenommen haben. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten (Abrechnungsdaten AOK, 2009-2018).

▪ **Welchen Einfluss hat der Wohnort der Screening-Teilnehmerin? Korreliert die räumliche Distanz zum Screeningarzt mit der Wahrnehmung des Screenings?**

Abb. 23A zeigt, dass es in den verschiedenen Landkreisen des Saarlandes kaum Unterschiede bezüglich des Anteils an Frauen gab, die an einer Screeninguntersuchung teilnahmen. Auch hat sich zeitlich zwischen 2013 und 2019 keine deutliche Veränderung ergeben, obwohl es sich beim Regionalverband Saarbrücken um die Region einer Großstadt handelt, während die anderen Landkreise mit geringeren Einwohnerzahlen (Abb. 23B) eher als ländliche Region anzusehen sind. Auch führte die im Großstadtbereich anzunehmende geringere räumliche Distanz zum Screeningarzt nicht zu einer höheren Teilnehmerate.



B

	2013		2019	
	Anzahl Patientinnen (20-79 Jahre)	Anzahl Einwohnerinnen (20-79 Jahre)	Anzahl Patientinnen (20-79 Jahre)	Anzahl Einwohnerinnen (20-79 Jahre)
Regionalverband Saarbrücken	50014	135085	49070	135484
Landkreis Merzig-Wadern	15353	40594	14544	40050
Landkreis Neunkirchen	20313	53893	19201	52826
Landkreis Saarlouis	31978	82237	31861	81578
Saarpfalz-Kreis	22108	56186	20810	54980
Landkreis St. Wendel	13042	33996	12502	33339

Abbildung 23 Abhängigkeit der Screeningteilnahme vom Wohnort. **A** Prozentualer Anteil (relative Häufigkeiten) der Patientinnen eines Landkreises, die mindestens einmal im Jahr die Krebsfrüherkennungsuntersuchung wahrgenommen haben (EBM 01730 bzw. 01730 und 01733). **B** Anzahl an Patientinnen aus A im Vergleich zur saarländischen weiblichen Bevölkerung (20-79 Jahre, absolute Häufigkeiten). Abrechnungsdaten KVS, 2013-2019.

1.3. Zervixkarzinom und dessen Vorstufen

1.3.1. Wie haben sich die Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen entwickelt, auch in Hinblick auf

- altersgruppenspezifische Unterschiede?
- Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom)?
- das mutmaßliche Alter des ersten Sexualkontakts der Mädchen/Frauen?

Im Folgenden wird auf die einzelnen Fragen eingegangen.

- **Wie haben sich die Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen entwickelt in Hinblick auf altersgruppenspezifische Unterschiede?**

Während die Anzahlen der im Krebsregister Saarland neu diagnostizierten invasiven Zervixkarzinome seit 1990 kontinuierlich abnahmen, kam es im gleichen Zeitraum zu einem deutlichen Anstieg der neu registrierten nicht-invasiven Carcinomata in situ (in situ Zervixkarzinome) (Abb. 24). Dies spricht dafür, dass Neoplasien der Zervix uteri im Zeitraum zwischen 1990 und 2017 immer früher erkannt wurden und durch entsprechende Maßnahmen invasive Karzinome verhindert wurden.

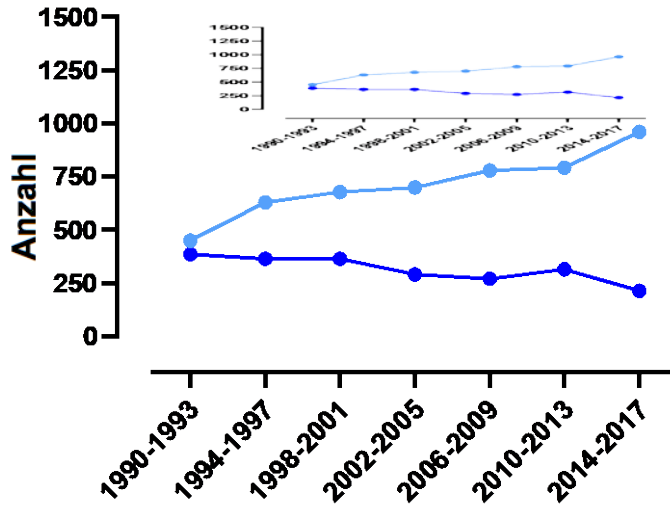


Abbildung 24 Anzahl der neu diagnostizierten in situ (ICD-Code: 233.1) versus invasiven Zervixkarzinome (ICD-Code: 180.0, 180.1, 180.8, 180.9). Darstellung absoluter Häufigkeiten in 4-Jahresintervalle (Daten KRS, 1990-2017).

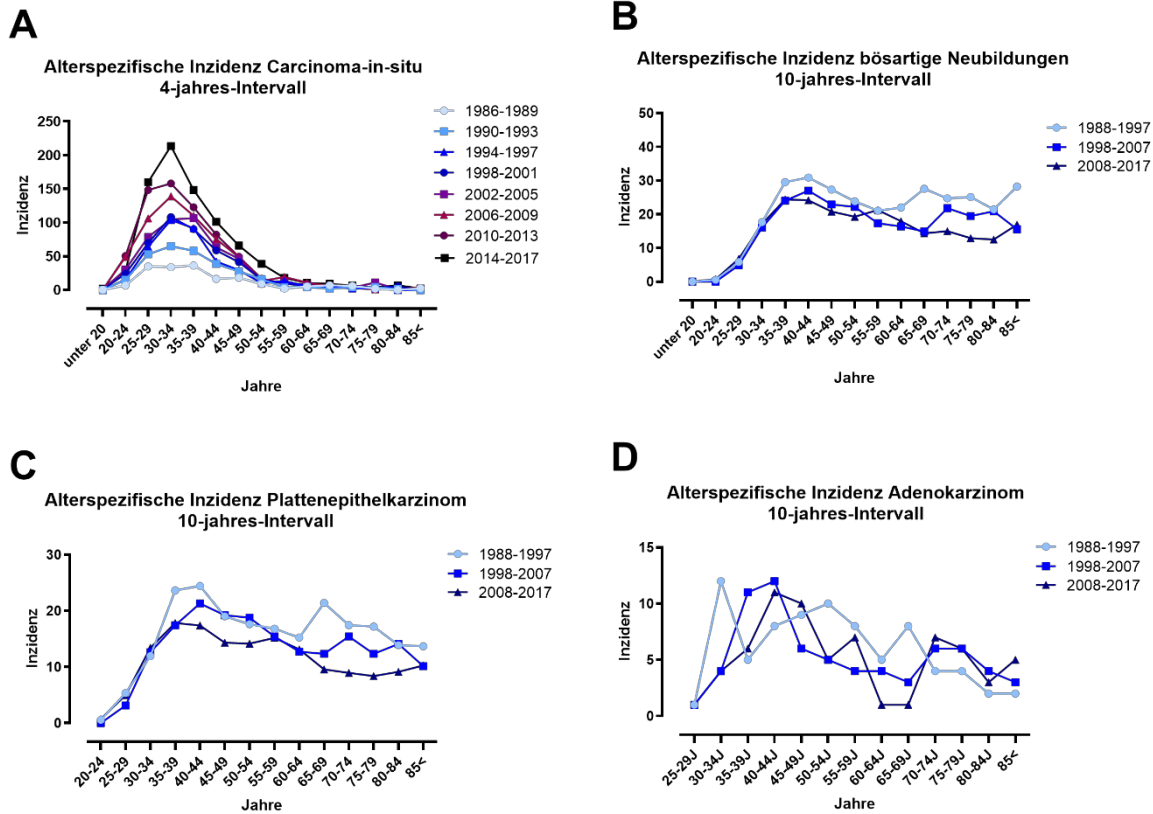


Abbildung 25 Altersspezifische Inzidenzraten von in situ (A), bösartigen Neubildungen (B), Plattenepithelkarzinom (C) und Adenokarzinom (D) in Saarland (Daten KRS, 1990-2017).

Abbildung 25 A Anzahl der neu diagnostizierten in situ Zervixkarzinome (ICD-Code: 233.1) (Häufigkeiten pro 100.000 weiblicher Personen in Altersgruppen von 5 Jahren, 4-Jahresintervalle, Daten KRS, 1986-2017). **B** Altersspezifische Inzidenz invasiver Zervixkarzinome (ICD-0-3: 180, 180.0 Endozervix, 180.1 Ektozervix, 180.8 Sonstige, 180.9 N.n.bez. Zervix uteri; Häufigkeiten pro 100.000 weiblicher Personen in Altersgruppen von 5 Jahren, 10-Jahresintervalle, Daten KRS, 1988-2017). **C** Altersspezifische Inzidenz Plattenepithelkarzinom (Häufigkeiten pro 100.000 weiblicher Personen in Altersgruppen von 5 Jahren, 10-Jahresintervalle) (ICD-0-3 8070, 8071, 8072, 8074, 8076; Daten KRS, 1988-2017). **D** Altersspezifische Inzidenz Adenokarzinom (Häufigkeiten pro 100.000 weiblicher Personen in Altersgruppen von 5 Jahren, 10-Jahresintervalle; ICD-0-3 8140, 8310, 8323, 8480; Daten KRS, 1988-2017).

Auch die altersspezifische Analyse weist darauf hin, dass Carcinomata in situ der Zervix uteri zunehmend in jüngerem Alter (<35 Jahre) diagnostiziert werden (Abb. 25A). Bereits im Alter zwischen 20 und 24 Jahren konnte ein Anstieg der Inzidenz von 6,9 im Zeitraum 1986-1989 zu 28,3 im Zeitraum 2014 bis 2017 beobachtet werden. Bei 30 bis 35-Jährigen stieg die Inzidenz sogar von 34 auf 213.

Die altersspezifische Inzidenz invasiver Zervixkarzinome im Saarland nahm bei >35-Jährigen deutlich zwischen 1988 und 2017 ab (Abb. 25B). So lag die Inzidenz im Zeitraum 1988-1997 bei den 40 bis 44-Jährigen bei 30,9, 20 Jahre später nur noch bei 24,2.

- **Wie haben sich die Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen entwickelt bezüglich Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom)?**

Während sich dieser abnehmende Trend auch in den Inzidenzwerten der Plattenepithelkarzinome widerspiegelte (Abb. 25C), nahm die Diagnose von Adenokarzinomen zwischen 1988 und 2017 tendenziell eher zu (Abb. 25D).

- **Wie haben sich die Inzidenzen des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen entwickelt in Hinblick auf das mutmaßliche Alter des ersten Sexualkontakts der Mädchen/Frauen?**

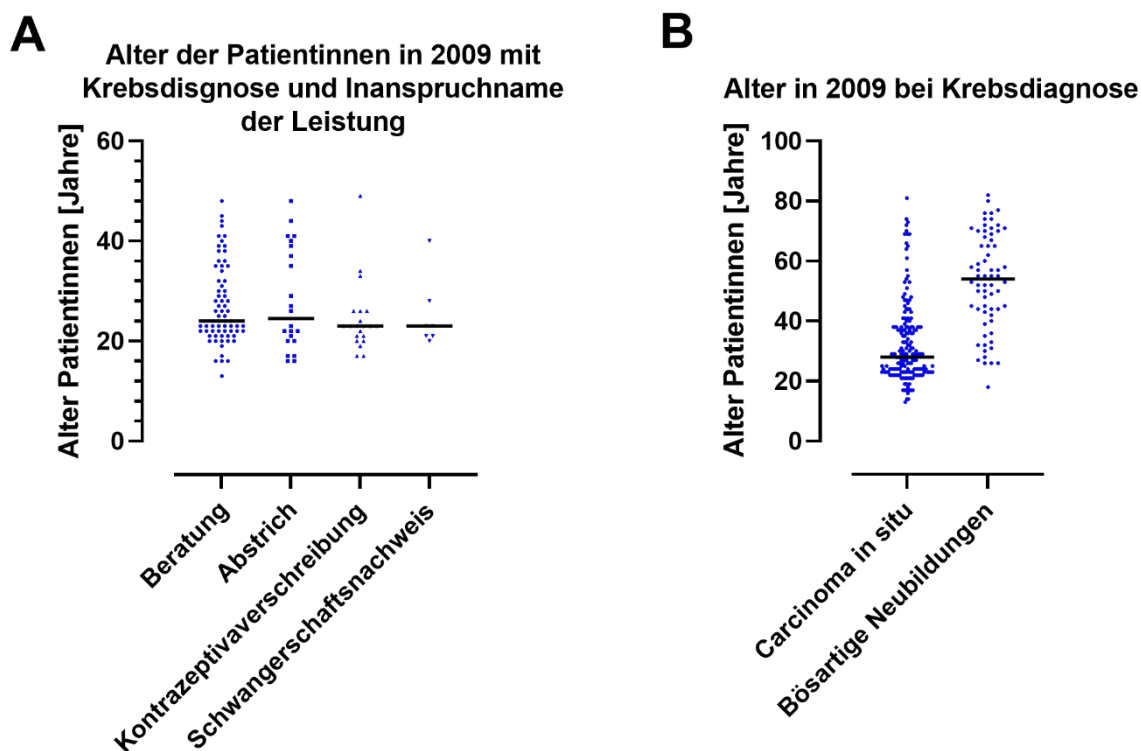


Abbildung 26 A Alter der Patientinnen im Jahr 2009 mit späterer Krebsdiagnose (ICD-Code: 233.1; ICD-Code: 180.0, 180.1, 180.8, 180.9) bei denen 2014-2017 folgende EBM-Nummern abgerechnet wurden: Beratung im

Rahmen der Empfängnisregelung (EBM Ziffer 01821), Abstrichentnahme im Rahmen der Empfängnisregelung (EBM Ziffer 01825), Kontrazeptivverschreibung (EBM Ziffer 01820), Schwangerschaftsnachweis (EBM Ziffer 32132) (Verlinkter Datensatz AOK und KRS). **B** Alter der Patientinnen mit Diagnose in 2009 für: Carcinoma in situ (ICD-Code: 233.1), bösartigen Neubildungen (ICD-Code: 180.0, 180.1, 180.8, 180.9) und keine Diagnose (Box-Whiskers-Blot, Verlinkter Datensatz AOK (2009-2018) und KRS, 2014-2017).

3.2. Welchen Effekt haben die Präventionsmaßnahmen auf die tatsächliche Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?

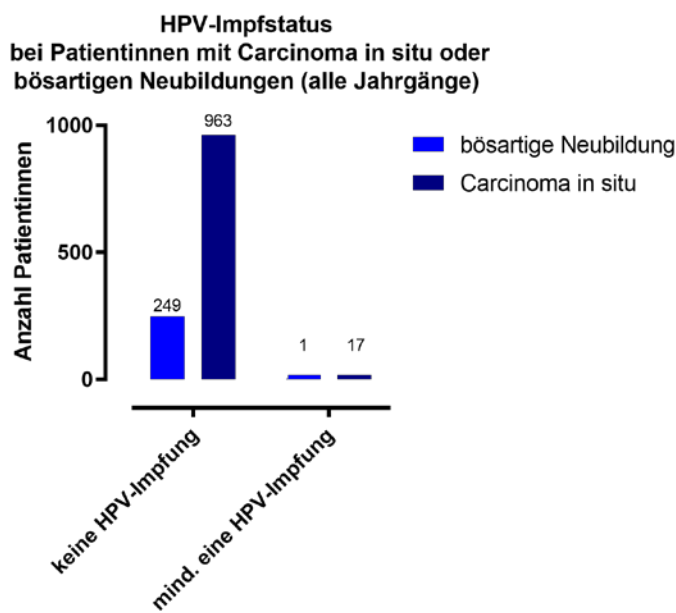
- Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung der HPV-Impfung auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?
- Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung des Screenings auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen? Sind Subpopulationen identifizierbar?
- Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung der kombinierten Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?
- Wie hoch ist der Anteil an Intervallkarzinomen?

Im Folgenden wird auf die einzelnen Fragen eingegangen.

- Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung der HPV-Impfung auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?

Der Einfluss der HPV-Impfung auf Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen wurde mit zwei verschiedenen Ansätzen in zusammengeführten Datensätzen der AOK und des Krebsregisters untersucht. Zunächst wurden alle Patientinnen analysiert, bei denen eine solche Neoplasie vorlag und die Frage gestellt, in wievielen Fällen keine oder mindestens 1 HPV-Impfung vorlag. Dies ergab ein eindeutiges Bild. Lediglich in 1 von 250 Fällen (0,4%) war bei einem invasiven Zervixkarzinom und in 17 von 980 Fällen (1,73%) war mindestens eine HPV-Impfung dokumentiert (Abb. 27A). In einem zweiten Schritt wurden nur die Geburtsjahrgänge innerhalb des verfügbaren Datensatzes eingeschlossen, bei denen eine HPV-Impfung gemäß STIKO empfohlen wird. Trotz kleiner Fallzahlen ergab sich auch hier ein klares Bild. Von 27 Fällen die ein Carcinoma in situ entwickelt hatten, hatten zuvor lediglich 2 (7,4%) eine Impfung erhalten. Wie bereits oben dargestellt, war es mit den übermittelbaren Datensätzen nicht möglich, den Impfungen die Art des Impfstoffs zuzuordnen (Abb. 27B).

A



B

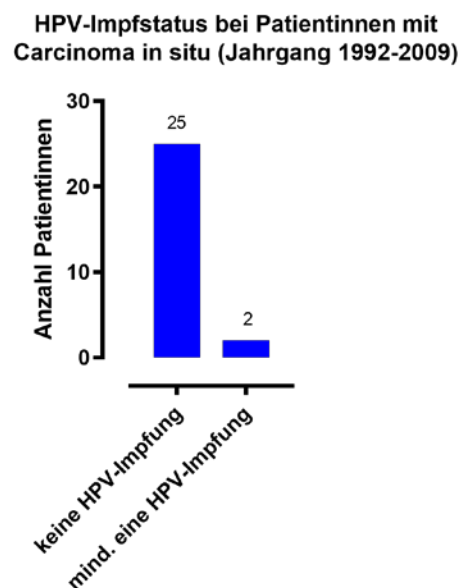


Abbildung 27 A HPV Impfstatus bei Patientinnen mit der Diagnose Carcinoma in situ (ICD-Code: 233.1) oder bösartige Neubildungen (ICD-Code: 180.0, 180.1, 180.8, 180.9), alle Jahrgänge (Verlinkter Datensatz KVS 2013-2019 und KRS 2014-2017). **B** HPV Impfstatus bei Patientinnen mit der Diagnose Carcinoma in situ (ICD-Code: 233.1) der Geburtsjahrgänge 1992-2009 die keine HPV-Impfung oder mindestens eine HPV-Impfung (EBM 89110A/B) erhalten haben (Darstellung absoluter Häufigkeiten, verlinkter Datensatz AOK 2009-2018 und KRS 2014-2017).

- Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung des Screenings auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen? Sind Subpopulationen identifizierbar?

Abb. 28 zeigt, dass Frauen mit Krebsvorstufen im Beobachtungszeitraum 2009-2017 am häufigsten 6-8 Screeninguntersuchungen hatten. Frauen mit einem invasiven Zervixkarzinom wiesen dagegen tendenziell nur wenige Früherkennungsuntersuchungen auf Gebärmutterhalskrebs auf (Abb. 28).

Wahrnehmung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung und Häufigkeit von Carcinoma in situ/bösartige Neubildungen

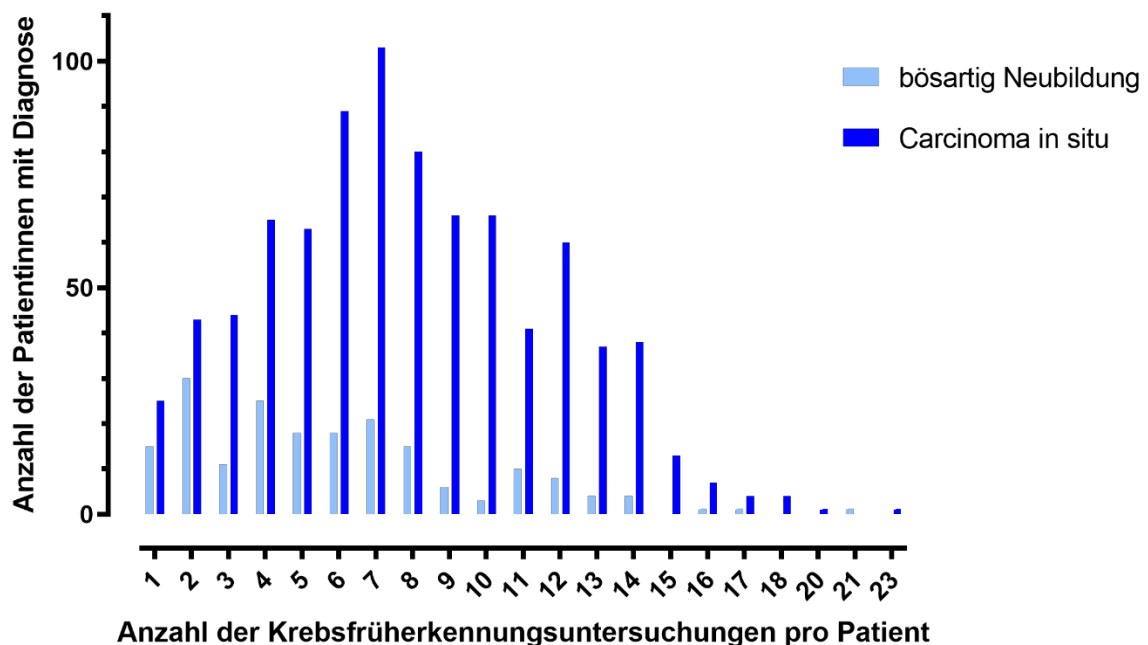
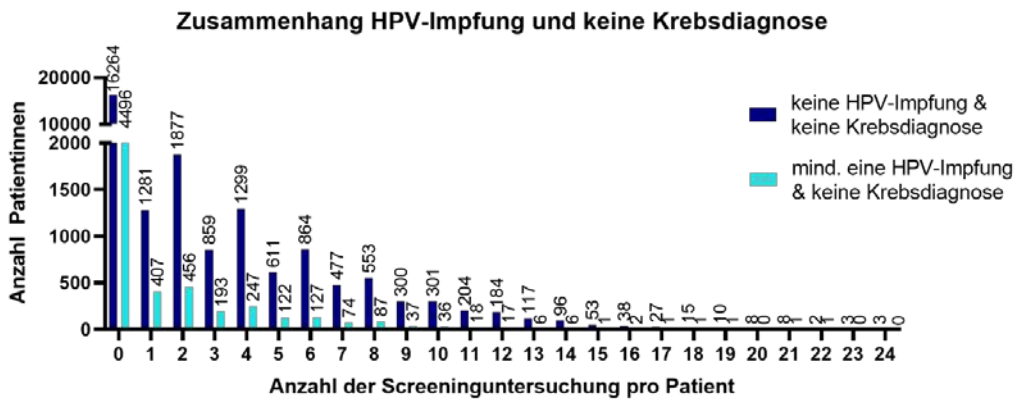


Abbildung 28 Zusammenhang Krebsfrüherkennungsuntersuchung und der Häufigkeit von Carcinoma in situ oder bösartigen Neubildungen. Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen mit der Diagnose Carcinoma in situ (ICD-Code: 233.1) oder bösartigen Neubildungen (ICD-Code: 180.0, 180.1, 180.8, 180.9) im Verhältnis zur Anzahl der wahrgenommenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (EBM-Ziffer: 01730 oder 01730 und 01733), im Zeitraum 2009-2017. (Darstellung absoluter Häufigkeiten, verlinkter Datensatz AOK 2009-2018 und KRS 2014-2017)

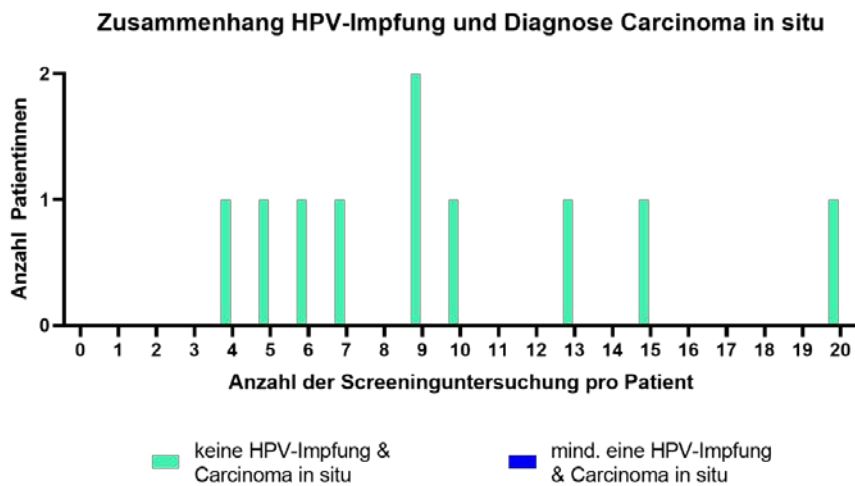
- Welche Auswirkungen hat die Wahrnehmung der kombinierten Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen auf die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen?

Im Folgenden wurden die Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen kombiniert untersucht. Abb. 29A und C (prozentuale Darstellung) zeigen, dass HPV-Geimpfte nicht deutlich mehr Anzahlen an Screeninguntersuchungen wahrnahmen als nicht-Geimpfte. Abb. 29B und C (prozentuale Darstellung) zeigen, dass es unter den AOK-versicherten Frauen (Geburtsjahrgänge 1992-2009) in dem mit dem KRS verlinkten Datensatz keine mindestens 1-malig HPV-geimpfte Frau gab, die ein Carcinoma in situ entwickelt hat. Jedoch hatten alle an mindestens 4 Screeninguntersuchungen teilgenommen.

A



B



C

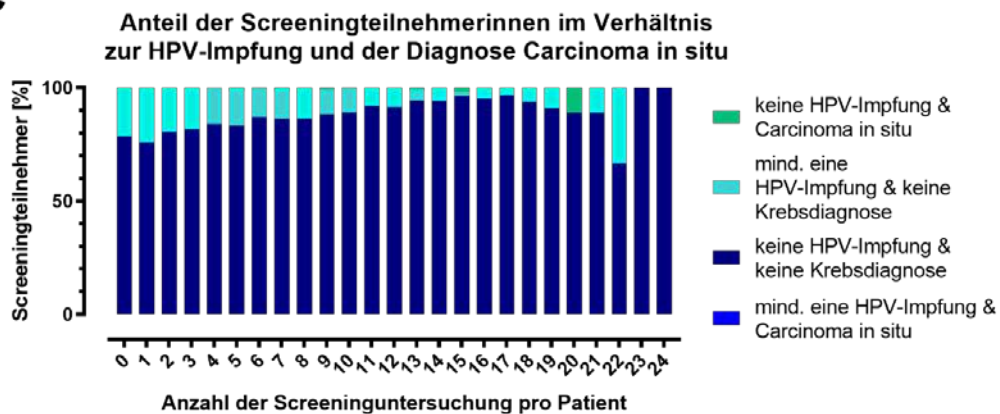


Abbildung 29 Zusammenhang Wahrnehmung der kombinierten Primär- und Auftreten von Gebärmutterhalskrebs/-vorstufen. **A** Anzahl der Patientinnen ohne und mit mind. einer HPV-Impfung (EBM 89110A/B), die an 0-24 Screeninguntersuchungen (EBM-Ziffer: 01730 oder 01730 und 01733) teilgenommen haben und **B** die Diagnose Carcinoma in situ (ICD-Code: 233.1) haben. **C** Prozentualer Anteil der Patientinnen aus A+B mit Teilnahme an Screeninguntersuchungen mit und ohne Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom HPV-Impfstatus (Geburtsjahrgänge 1992-2009, verlinkter Datensatz AOK 2009-2018 und KRS 2014-2017)

▪ **Wie hoch ist der Anteil an Intervallkarzinomen?**

Bei Intervallkarzinomen handelt es sich um Karzinome, die nicht im Rahmen einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung diagnostiziert werden. Ein geringes Auftreten dient als Marker der Qualität eines Vorsorgeprogramms.

Zur Berechnung wurde der verlinkte Datensatz herangezogen (Abb. 30). Insgesamt 1226 Fälle hatten im Abrechnungszeitraum 2013-2018 eine Diagnose nach 233.1 (Carcinoma in situ Cervix uteri) und 180.x (Bösartige Neubildungen der Zervix uteri, mit: 180.0 Endozervix, 180.1 Ektozervix, 180.8 Sonstige, 180.9 N.n. bez. Zervix uteri). Bei 241 von 1226 Fällen lagen zwischen dem Datum der Diagnose und dem Datum der letzten Vorsorgeuntersuchung vor der Diagnose mindestens 6 Monate (180 Tage). Dabei handelte es sich bei 2,4%, also bei 29 Fällen, um Intervallkarzinome bzgl. einer bösartige Neubildung der Cervix uteri, bei 17,3%, also 212 Fällen, um Intervallkarzinome bzgl. Carcinomata in situ (Abb. 30A). Bezogen auf die jeweiligen Diagnosen handelt es sich bei 11,6% der bösartigen Neubildungen (Abb. 30B), bzw. bei 21,7 % der Carcinomata in situ (Abb. 30C) um Intervallkarzinome.

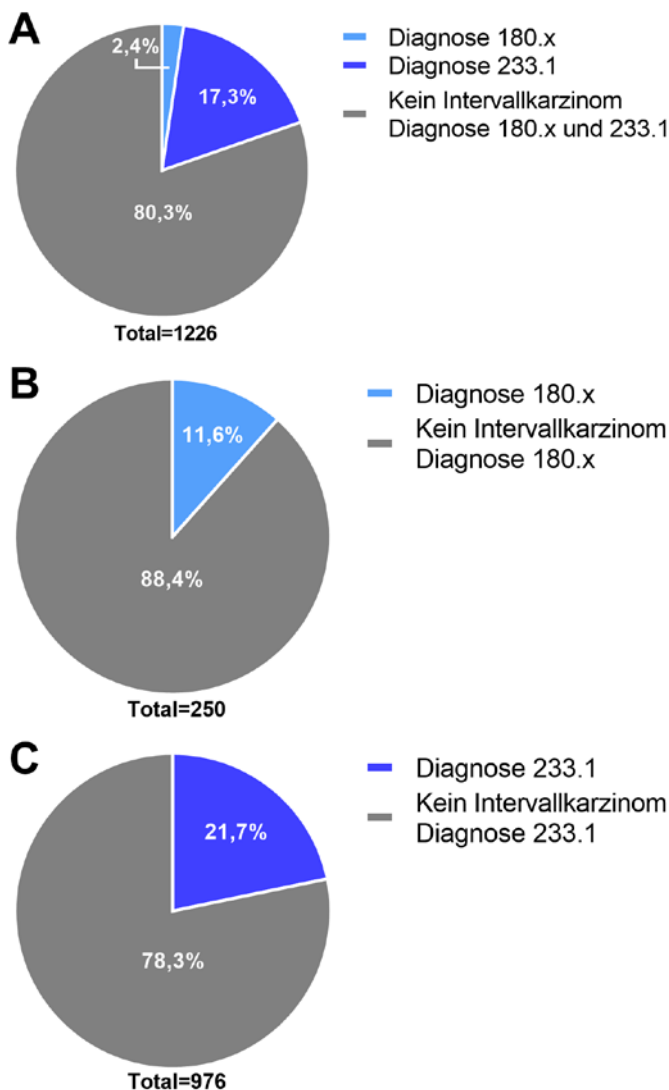


Abbildung 30 Intervallkarzinomrate. **A** Anteil der Intervallkarzinome bei Patientinnen mit der Diagnose 233.1 (Carcinoma in situ Zervix uteri) und 180.x (Bösartige Neubildung der Zervix uteri). **B** Anteil der Intervallkarzinome nach der Diagnose 180.x. **C** Anteil der Intervallkarzinome nach der Diagnose 233.1. Prozentuale Darstellung der relativen Häufigkeiten. Verlinkter Datensatz KVS (2013-2017) und KRS (2014-2017).

3.3. Zervixkarzinom und dessen Vorstufen in Verbindung mit den Präventionsmaßnahmen (Mathematische Modellierung)

Der Konsortialpartner Klinische Pharmazie (UdS-Ph) entwickelte im Zuge des Projektes ein mathematisches Modell zur Beschreibung und Prädiktion des HPV-bezogenen Infektionsgeschehens, des hierdurch ausgelösten Zervixkarzinoms und der Evaluation potentieller Präventionsmaßnahmen für das Saarland als Modellregion für Deutschland.

Modellierungstechnik

Zur Beschreibung der HPV-Infektionsdynamik und Entwicklung des Zervixkarzinoms wurden verschiedene Modelle aus dem Bereich der mathematischen Epidemiologie für die Anforderungen des Projektes getestet und evaluiert.

Zu diesen zählen statische und dynamische Differenzialgleichungsmodelle, Markov-Modelle, Individuelle Kontaktmodelle sowie Netzwerkmodell und hier im Speziellen auch Exponential-Random-Graph-Models. Zur Beschreibung der multistratifizierten Dynamik wurden Ansätze aus der Familie der Zufallsgraphen Markov-Ketten-Monte-Carlo-Modelle als vorteilhaft bewertet und implementiert. Diese Modellierungsform nutzt ein System aus sich gegenseitig ausschließenden Zuständen welchen Individuen als zählbare Einheiten zugeordnet werden. Diese Zustände stehen für verschiedene Infektions-, Progressions- und Krankheitszustände, welche modellierte Individuen einer untersuchten Population durchlaufen können. Im Laufe des Modellierungszeitraums können Individuen in andere Zustände wechseln. Diese Wechsel sind wahrscheinkeitsbasiert und abhängig von den jeweiligen Individuen, sowie den entsprechenden Zuständen, zwischen welchen die Individuen wechseln. Hierfür müssen sowohl individuelle Attribute wie beispielweise Alter oder Geschlecht implementiert werden, aber auch Infektionsprävalenz und Interventionsmaßnahmen. Zum Start der Modellierung werden den jeweiligen Zuständen und Eigenschaften Startverteilungen zugewiesen und anschließend das sich über die modellierten Zeitschritte verändernde Modell ausgewertet. Aufgrund der stochastischen Modellierung, ist es erforderlich diese Simulationen mehrfach mit den gleichen Parametern durchzuführen um einen wahrscheinlichsten Modellverlauf sowie zugehörige Modellvariabilitäten zu erhalten. Dieser Prozess wird auch als Monte-Carlo-Simulation bezeichnet. Darüber hinaus findet im entwickelten Modell die oben schon angekündigte Technik des Netzwerkmodellings Anwendung.

Hierbei handelt es sich um einen Ansatz welcher vorwiegend in der Epidemiologie, aber auch in der Soziologie verwendet wird um wiederkehrende Interaktionen zwischen Gruppen oder Individuen darstellen zu können. In diesem Kontext werden einzelne Individuen als sogenannte Knoten (engl. Nodes) dargestellt, welche über Kanten bzw. Edges mit anderen Knoten verbunden werden und somit ein Netzwerk formen. Netzwerke lassen sich über ihrer Anzahl an Knoten und der Art ihrer Vernetzung charakterisieren und unterscheiden. Die Vernetzung der Knoten miteinander findet gemäß vorher definierter Verteilungen statt, so dass zwar nicht gezielt einzelne Individuen vernetzt werden, aber das Gesamtnetzwerk Schlüsselmetriken wie Vernetzungsgraden und Vernetzungsdichten folgt. Diese wiederum können je nach Modell auch von individuellen Knotencharakteristika abhängen. Besagte Modellierungsmethodik wurde gewählt, da sie vor allem in der Darstellung der Übertragung einer sexuell übertragbaren Infektion einige Vorteile aufweist, so können sowohl wiederholte Akte mit dem gleichen Partner, Clusteringeffekte, verschiedene sexuelle Aktivitätsgrade, sowie gruppen- und altersbasiertes Vermischungen adäquat abgebildet werden. Mathematisch sind diese Strukturen mittels Exponential-Random-Graph-Models realisiert, welche die Gesamtheit der im Zuge eines Monte-Carlo-Prozesses generierter Netzwerke mit den gleichen zugrundeliegenden Netzwerkmetriken meinen.

Zur Modellierung wurden die freie Software R (20) sowie die Pakete *Epimodel*, *Statnet* und *Ergm* verwendet (21-23).

Modellstruktur

Um Strukturen und Charakteristika der Deutsche Gesellschaft abzubilden und demographische sowie historische Veränderungen simulieren zu können, beginnt der Modellierungszeitraum im Jahr 1950 und beläuft sich auf 170 simulierte Jahre. Durch Einbeziehung von historischen Geburts-, Mortalitäts- und Migrationsraten führt dies zu einer realistischen Abbildung der historischen Altersstrukturen in Deutschland. Abb. 31A zeigt beispielhaft die modellierte Altersstruktur im Jahr 1950 im Vergleich zu den entsprechenden Verteilungen wie sie den Daten deutschen statistischen Bundesamtes (DESTATIS) entnommen wurden (24). In Abb. 31B ist die Altersstruktur im Jahre 2017 zu sehen wie sie sich nach 67 Jahren Simulation ergibt, auch hier im Vergleich zu entsprechenden Hochrechnungen des deutschen statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Diese Altersstrukturen werden genutzt um „sexual mixing“ (alters- und gruppenstratifizierte Sexualkontakte), sowie gruppenstratifizierte sexuelle Aktivität zu modellieren und beeinflussen darüber hinaus einige der altersspezifischen Übergangswahrscheinlichkeiten im Krankheitsverlauf. Daten bezüglich sexueller Interaktion der Deutschen wurden der Literatur entnommen (25-28),

sind jedoch weniger durchgehend dokumentiert als es in vergleichbaren Ländern wie den USA, Großbritannien oder Schweden der Fall ist. Da die verwendete Modellierungsart sehr Speicher- und rechenintensiv ist, betrug die Größe der untersuchten Population im Kontaktnetzwerk zum Startzeitpunkt 75.000 Individuen.

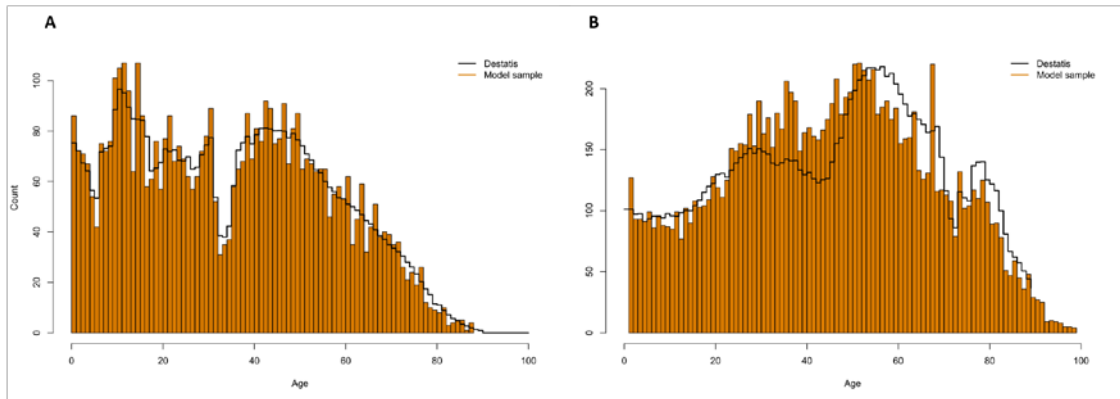


Abbildung 31 Altersverteilungen der Bevölkerung. In orange dargestellt sind die kalibrierten (A) und simulierten (B) Verteilungen im Modell, in schwarz die jeweilige Verteilung laut DESTATIS für (A) 1950 und (B) 2017.

Für die Bevölkerungsentwicklungen ab dem Jahr 2018 wurden die Geburts- und Todesraten der letzten 5 Jahre sowie die Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes verwendet. Die simulierte Bevölkerungsentwicklung im Vergleich mit DESTATIS-Daten und Hochrechnungen ist in Abb. 32 dargestellt.

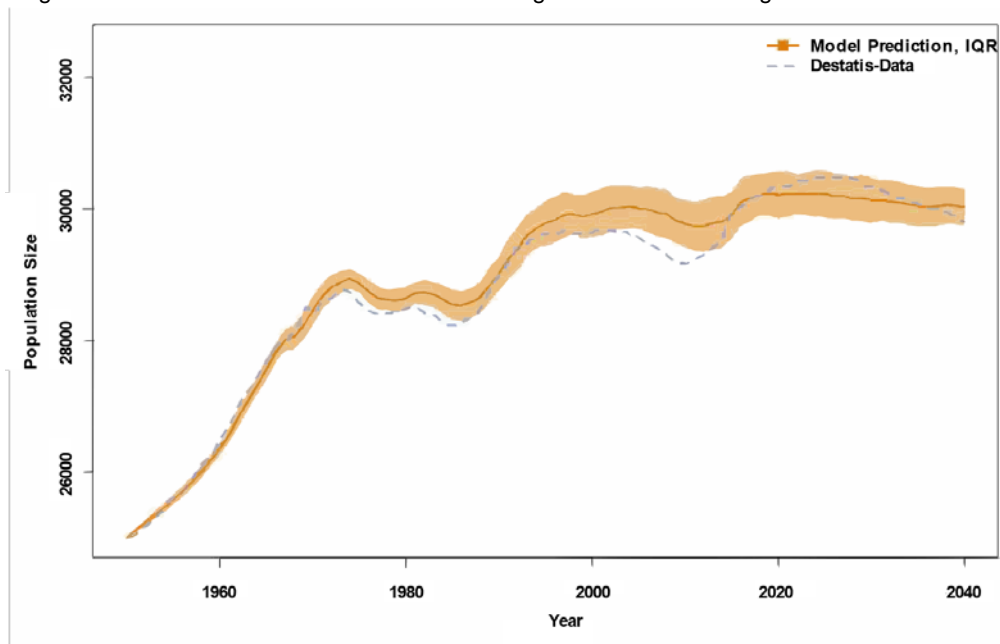


Abbildung 32 Bevölkerungsentwicklung der Bundesrepublik Deutschland, simuliert von 1950 bis 2040, basierend auf einer Startpopulation von 25000 Individuen. Die mittlere Modellvorhersage und deren Variabilität (Interquartilsabstand) sind in orange dargestellt, die zugehörigen beobachteten Werte von DESTATIS in lila.

Das verwendete Modell ist angelehnt an die in der Epidemiologie weit verbreiteten SIR-Modelle (29) (*Susceptible-Infected-Recovered-Model*) welche für die Thematik der humanen Papillomviren angepasst wurden. Das S-Kompartiment in dem sich die nicht infizierten und noch potentiell für das Virus empfänglichen Subjekte befinden enthält noch 2 weitere Subkompartimente, welche geimpfte Personen beinhalten. Diese können entweder mit einem bivalenten oder aber mit einem nonavalenten Impfstoff geimpft werden. Da der bivalente und der quadrivalente Impfstoff die gleichen Hoch-Risiko-Typen abdecken, wurden Impfungen mit quadrivalentem Impfstoff nicht implementiert. Das I-Kompartiment enthält infizierte Individuen. Diese werden gemäß ihrer zugrundeliegenden HPV-Typen in die Subkompartimente 16, 18, impfpräventable Hoch-Risiko-Typen (31, 33, 45, 52, 58), nicht impfpräventable Hoch-Risiko-Typen und Typen mit niedrigem kanzerogenem Risiko eingeordnet. Vorausgesetzt, dass

es sich um ein weibliches Individuum handelt, kann eine bestehende Infektion abhängig vom prävalenten HPV-Typen voranschreiten und sich von hier aus zu einer zervikalen Krebserkrankung entwickeln. Solange keine Progression zum Stadium des Karzinoms erfolgt ist, können Individuen sich von einer bestehenden Infektion erholen. Bei einem Teil, der sich erholenden Individuen führt dies zu Serokonversion und darüber zur Immunität, woraufhin die Individuen dem R-Kompartiment zugeordnet werden. Sollte keine Serokonversion erfolgen, so wird das entsprechende Individuum wieder dem S-Kompartiment zugeordnet. Im Falle einer erworbenen Immunität gilt diese allerdings nur für den Typen dessen Infektion gerade überwunden wurde. Darüber hinaus schwindet die Immunität über die Zeit weshalb Individuen im R-Kompartiment einer mit der Zeit steigenden Wahrscheinlichkeit ausgesetzt sind ihren Immunitätsstatus zu verlieren und wieder in das S-Kompartiment verschoben zu werden und somit erneut für eine Infektion mit dem jeweiligen HPV-Typen anfällig zu sein. Die kompartimentelle Modellstruktur mit ihren einzelnen Zuständen sowie die möglichen Übergänge sind in Abb. 33 dargestellt.

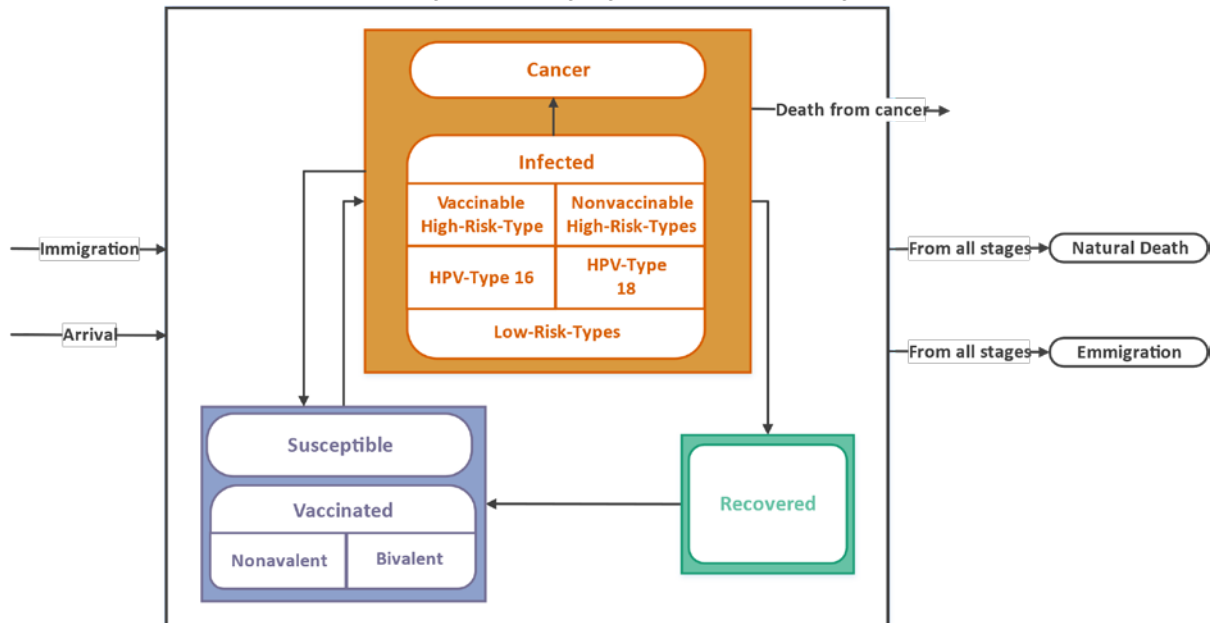


Abbildung 33 Schematische Darstellung des kompartimentellen Aufbaus des Modells, basierend auf einem klassischen epidemiologischen SIR-Modell. Die Gruppe der infizierbaren Individuen, sowie geimpfte Subgruppen sind hier in blau, die Infizierten und zugehörige Subgruppen in orange und durch Infektion Immunierte in grün dargestellt.

Im Rahmen des schon beschriebenen demographischen Prozesses können Subjekte über zwei Prozesse in die Population gelangen. Sie können geboren werden oder aber in die deutsche Gesellschaft immigrieren. Im ersteren Fall beginnen Individuen im S-Kompartiment im Alter von Null Jahren, sie sind sexuell inaktiv und nicht geimpft. Im Alter von 12 bis 19 Jahren erreichen die modellierten Personen mit zunehmender Wahrscheinlichkeit sexuelle Aktivität woraufhin sie im Zuge einer sexuellen Beziehung anfällig für Infektionen werden. Personen, welche nach Deutschland immigrieren, können allen Alters sein und dementsprechend sexuell aktiv sein oder diese Aktivität mit der Zeit erwerben. Individuen können das Modell verlassen, indem sie sterben oder emigrieren. Der Tod ist aus allen Zuständen heraus möglich und die Wahrscheinlichkeit hierfür ist altersabhängig. Darüber hinaus können Frauen mit einer Krebserkrankung in Abhängigkeit der Dauer ihrer Erkrankung daran versterben. Emigration ist, ähnlich wie nicht krebsbedingter Tod, aus allen Zuständen möglich. Verwendete Modellparameter sind in Tabelle 6 gelistet.

Parameter	Wert	Referenz
Altersverteilung 1950	Jahresabhängig implementiert	(24)
Geburtsraten	Jahresabhängig implementiert	(24)
Sterberaten	Jahresabhängig implementiert	(24)
Migrationsraten	Jahresabhängig implementiert	(24)

Netzwerk Mean Degree	0,57	(28, 35)
Homosexualität	0,02	(28, 35)
Anteil an Menschen mit Beziehungen neben ihrer Hauptbeziehung	0,07	(28, 35)
Sexuelle Akte Pro Jahr	Altersabhängig implementiert	(25)
Kondombenutzung in Partnerschaften	0,10	(25, 27)
Kondombenutzung außerhalb von Partnerschaften	0,41	(25, 27)
Infektionswahrscheinlichkeit pro sexuellem Akt	0,11	Kalibriert
Prävalenz	Kalibriert nach Alter	(36-38)
Serokonversionsrate nach Überstandener Infektion	0,65	(39)
Relatives Risiko nach erfolgter Serokonversion; HPV-Typ 16	0,69	(39)
Relatives Risiko nach erfolgter Serokonversion; HPV-Typ 18	0,75	(39)
Relatives Risiko nach erfolgter Serokonversion; Hoch-Risiko-Typen	0,75	(39)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1990 – 1993, vollständig	0,485	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1995, vollständig	0,556	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1996, vollständig	0,459	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1997, vollständig	0,377	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1990 - 1993, einfache Dosis	0,602	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1995, einfache Dosis	0,634	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1996, einfache Dosis	0,589	(40, 41)
Impftrate des Geburtsjahrganges 1997, einfache Dosis	0,545	(40, 41)
Impftrate 15-jährige 2015, vollständig	0,252	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2016, vollständig	0,298	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2017, vollständig	0,325	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2018, vollständig	0,364	PRÄZIS-Daten
Impftrate 15-jährige 2019, vollständig	0,417	PRÄZIS-Daten

Impfrate 15-jährige 2015, einfache Dosis	0,516	PRÄZIS-Daten
Impfrate 15-jährige 2016, einfache Dosis	0,535	PRÄZIS-Daten
Impfrate 15-jährige 2017, einfache Dosis	0,586	PRÄZIS-Daten
Impfrate 15-jährige 2018, einfache Dosis	0,675	PRÄZIS-Daten
Impfrate 15-jährige 2019, einfache Dosis	0,77	PRÄZIS-Daten
Screeningteilnahmerate 1991	0,243	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1992	0,241	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1993	0,296	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1994	0,326	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1995	0,334	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1996	0,386	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 1997	0,393	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2000	0,481	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2001	0,486	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2002	0,488	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2003	0,494	(42, 11)
Screeningteilnahmerate 2004	0,468	(42, 11)
Screeningrate jährlich 2006 – 2011	0,448	(43)
Screeningrate jährlich 2011 – 2015	0,476	(43)
Screeningraten jährlich 2015 – Simulationsende	0,476*	(43)

* Screeningraten des PRÄZIS-Projekts waren zum Zeitpunkt der sehr rechen- und zeitintensiven Modellkalibrierung noch nicht verfügbar. PRÄZIS-Daten werden für anstehende Publikationen in einem rekalierten Modell verwendet.

Tabelle 6 Zusammenstellung wichtiger Modellparameter sowie ihrer Quellen

Interventionen

Zur Evaluierung verschiedener zur Verfügung stehender Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen wurden einige dieser Maßnahmen ins Modell eingebaut und simuliert, um ihren Effekt auf Infektionsdynamik und Prävention des Zervixkarzinoms abbilden zu können. So wird jeder sexuelle Akt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit unter Benutzung eines Kondoms vollzogen, jedoch ist es auch möglich, dass Kondomfehler auftreten und es trotz Benutzung zu einer Infektion kommt. Darüber hinaus sind einige weitere Primär- und Sekundärmaßnahmen implementiert. In diesem Sinne wurde die Möglichkeit der Impfung mit einem von zwei Impfstoffen gegeben. Abhängig davon mit welchem Impfstoff ein Individuum in unserem Modell geimpft wird, erwirbt es Immunität gegenüber einer zukünftigen Infektion mit den Typen 16, 18 (Cervarix) oder aber 16, 18 und impfbaren Hoch-Risiko-Typen

(Gardasil 9). Die Impfung wird entsprechen der deutschen Impfempfehlungen vorgenommen und die verwendeten Raten entstammen der Fachliteratur, sowie den aus dem PRAEZIS-Projekt entstammenden epidemiologischen Erkenntnissen. Bei beiden Impfstoffen wurden eine 100%ige Effektivität (30, 31), sowie eine schrittweise Impfung im Laufe zweier Jahre angenommen um auch unvollständigen Impfungen Rechnung tragen zu können. Andere HPV-zentrierte Modelle für Deutschland (32, 33) gehen von einer Impfschutzdauer von 10 Jahren aus, um aufgrund geringer vorhandener Daten zu konservativeren Schätzungen zu gelangen, jedoch weist die aktuelle Literatur keine Hinweise auf den Verlust von Impfschutzwirkungen auf (34). Darüber hinaus wurde ein Screening-System aufgesetzt. Frauen nehmen abhängig von ihrem Alter und den zugehörigen jährlichen Screeningraten an wiederkehrenden Pap-Tests teil. Diese Tests wurden zusätzlich Literaturwerte für Sensitivität und Spezifität zugewiesen. Hierdurch werden bei Frauen über den modellierten Zeitraum hinweg einige Infektionen und Progressionen erkannt, bevor sie sich zu manifesten Karzinomen entwickeln können. In der Folge können diese Frauen therapiert werden, bevor es zu krebsbedingten Toden kommen kann.

Szenarien

Um potentielle zukünftige Präventionsmaßnahmen evaluieren zu können, wurde ein Basisszenario als Referenzpunkt entworfen. Hierfür wurde angenommen, dass Mädchen und junge Frauen im Alter von 9 bis 17 Jahren geimpft werden und dass die zukünftigen Übergangsraten und Parameterverteilungen denjenigen entsprechen wie sie der aktuellen Literatur entnommen wurden oder im Rahmen des PRÄZIS-Projekts gewonnenen werden konnten. Den so erhaltenen Simulationen, wurden Simulationen zusätzlicher Szenarien gegenübergestellt.

So wurde geprüft, inwiefern eine Impfung von Jungen und jungen Männern zu einer Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms führen würde. Hierfür wurde angenommen, dass diese Gruppe zukünftig eine halb so große Impfrate aufweisen wird, wie aus den Daten für Mädchen und junge Frauen hervorgeht. Im Falle des Basisszenarios prognostiziert das Modell eine Reduktion der detektierten Zervixkarzinomfälle um 27,1% in den zukünftigen 100 Jahren, dies geht im Modell einher mit einem Rückgang der zervixkarzinombasierten Mortalität um 23,1%. Für das zweite Szenario, der Impfung von jungen und jungen Männern, ergeben sich Reduktionen von 34,1% für die neu detektierten Fälle zervikaler Krebserkrankungen und 38,4% für die hieraus resultierenden Tode (Abb. 34).

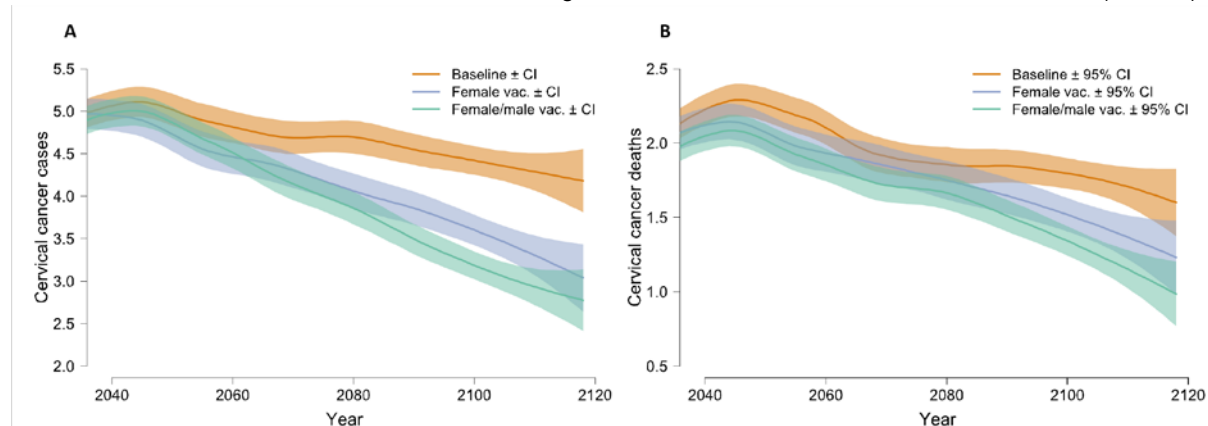


Abbildung 34 Vergleich des Basisszenario (orange) mit dem eines gleichbleibenden Impfregimes für Frauen (blau) und einer zusätzlichen Impfung für junge Männer (grün) bezogen auf (A) die Anzahl der Zervixkarzinomfälle und (B) die Anzahl Zervixkarzinom-bedingten Todesfälle pro Jahr und 100.000 Einwohner.

Zusammenfassung und Bewertung

Im Zuge des Projektes konnte ein mathematisches Modell zur Beschreibung der HPV-Prävalenz im Saarland und den daraus resultierenden Zervixkarzinomfällen erfolgreich entwickelt werden. Dieses Modell basiert auf im Rahmen dieses Projektes erhobenen epidemiologischen Daten und nutzt diese um Prädiktionen für das zukünftige Infektionsgeschehen sowie die Evaluierung von verschiedenen Präventionsmaßnahmen zu ermöglichen.

Schlussfolgerungen

Das Vorziehen der HPV-Impfung auf 9 Jahre bzw. 2-Dosen Schema bis 14 Jahre (2014/2015) führte zu mehr abgeschlossenen HPV-Impfungen. Die HPV-Impfquote nahm seit 2015 stetig zu, auch nahm der Anteil der 9-11-Jährigen unter den HPV-Geimpften deutlich zu. Bei 15-Jährigen lag die HPV-Impfquote 2019 im Saarland jedoch noch immer deutlich unter 50%.

Pädiater verimpften im Saarland zwischen 2013 und 2019 die meisten HPV-Impfdosen und hatten einen besonders hohen Anteil an der Impfung von Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren (empfohlenes Impfalter), während

Allgemeinmediziner einen höheren Anteil an Auffrischimpfungen durchführten. Gynäkologen verabreichten dagegen mehr HPV-Nachholimpfungen als Pädiater. In saarländischen Gemeinden, in denen weniger Pädiater zur Verfügung stehen, übernahmen Allgemeinmediziner oder Gynäkologen vermehrt die HPV-Impfungen.

In der Kinder-/Jugendvorsorge wurden die U8/U9 zwischen 2013 und 2019 konstant gut wahrgenommen. Die Anzahl der J1-Untersuchungen fiel dagegen kontinuierlich ab. Die U11 wird nicht von allen gesetzlichen Krankenkassen finanziert und auch im Falle der Finanzierung nicht immer über die KVS abgerechnet. Daten der IKK-Versicherten bzw. der KVS zeigten jedoch auf, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und der HPV-Impfung gibt und dass der Tag der U11 eine hohe Akzeptanz für eine HPV-Impfung im Jahr der U11 Untersuchung hat.

Die Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung wurde in sehr unregelmäßigen Abständen wahrgenommen und vor allem jüngere Frauen gingen nicht jährlich zur Vorsorge. Unsere Analysen zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und Wahrnehmung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennungsuntersuchung auf. Die altersspezifische Analyse weist darauf hin, dass Carcinomata in situ der Zervix uteri zunehmend in jüngerem Alter (<35 Jahre) diagnostiziert werden, während die altersspezifische Inzidenz invasiver Zervixkarzinome im Saarland zwischen 1988 und 2017 weiter abnahm.

Im Zuge des Projekts konnte ein mathematisches Modell zur Vorhersage von Zervixkarzinomfällen erfolgreich entwickelt werden. Dieses Modell basiert auf den im Rahmen dieses Projektes erhobenen epidemiologischen Daten und kann zur Prädiktion eines zukünftigen Infektionsgeschehens sowie der Evaluierung verschiedener Präventionsmaßnahmen herangezogen werden.

Nach unseren in PRÄZIS gewonnenen Ergebnissen gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und der HPV-Impfung. Unsere Daten legen nahe, dass sich Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere der U11-Termin (Alter 9-10 Jahre) als idealer Zeitpunkt für eine Intervention zur altersgerechten HPV-Impfung und Steigerung der HPV-Impfraten in Deutschland anbieten. Gerade diese neue Erkenntnis hat ein hohes Verwertungspotenzial.

Derzeit wird die U11 Untersuchung nicht durch alle Kassen finanziert und angeboten. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine Finanzierung der U11 durch alle gesetzlichen Krankenkassen sowie eine kombinierte Einladung zu den Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und zur HPV-Impfung die HPV-Impfraten erheblich steigern könnten. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Es sollte zukünftig in einer Interventionsstudie überprüft werden, ob eine kombinierte Einladung zu den Vorsorgeuntersuchungen U11 bzw. J1 und zur HPV-Impfung zu höheren Impfraten in Deutschland führen. Eine solche Interventionsstudie wurde durch die Antragsteller geplant und könnte bei entsprechender Finanzierung direkt umgesetzt werden.

Eine weitere Erkenntnis unseres Projektes ist, dass Allgemeinmediziner eine Facharztgruppe darstellt, die nach unseren Ergebnissen in Gebieten, in denen es an Pädiatern mangelt, vermehrt HPV-Impfungen übernehmen. Allgemeinmediziner sollten daher verstärkt in Informationskampagnen zur HPV-Impfung eingebunden werden, um das Potenzial dieser Facharztgruppe besser auszuschöpfen.

Auch gibt es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung anderer Maßnahmen der Gesundheitsfürsorge (wie Auffrischimpfungen) und der HPV-Impfung, aber auch von Screeninguntersuchungen. Damit könnten Auffrischimpfungen, auch seitens Allgemeinmediziner dazu genutzt werden, auf die Wichtigkeit sowohl von HPV-Impfungen als auch Screeninguntersuchungen aufmerksam zu machen, um höhere Teilnahmeraten an den Primär- und Sekundärpräventionsmaßnahmen zu bewirken.

Gynäkologen kommt eine wichtige Rolle bei der HPV-Nachholimpfung von 15- bis 17-Jährigen zu. Auch hier wäre Forschungsbedarf zu sehen, inwieweit gezielte Kampagnen etwa in Schulen (Aufklärung/Sexualkunde), die Rate an Nachholimpfungen weiter erhöhen könnte.

Unsere Studie zeigt zudem, dass HPV-Geimpfte generell mehr Arztbesuche aufweisen. Dies spricht dafür, dass eine höhere Arztbindung mit regelmäßigen Arztkontakten generell auch zu mehr HPV-Impfungen führen könnte.

Unsere Daten haben eine sehr gute Grundlage (Datenbasis, -transfer, -auswertung) gelegt, um die Effekte der Umstrukturierung und des seit Januar 2020 in Deutschland eingeführten organisierten Screeningprogramms auf die Wahrnehmung von Screeninguntersuchungen und deren Auswirkungen auf die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen untersuchen zu können. Daher wäre es unseres Erachtens sehr sinnvoll, das Projekt PRÄZIS um weitere 2 Jahre zu verlängern, die Maßnahmen systematisch zu überwachen, retrospektiv Daten nach Umstrukturierung vergleichend auszuwerten und im Rahmen einer integrierten Analyse der Wahrnehmung und Wirksamkeit der Zervixkarzinom-Primär- und -Sekundärpräventionsprogramme zu evaluieren.

Hierzu wurde ein mathematisches Modell mit hohem Verwertungspotenzial entwickelt, mit dem Einflussfaktoren für die Prävention des Zervixkarzinoms gewichtet und damit Vorhersagen getroffen werden können. Mit diesem Instrument könnte die Entscheidungsfindung für zielgerichtete Maßnahmen im deutschen Versorgungssystem zukünftig unterstützt werden.

Referenzen (beziehen sich sowohl auf den Ergebnisbericht, die Anlage 9 als auch auf den Schlussbericht)

1. Krebs in Deutschland 2012/2011. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (Hrsg.). Berlin. 2015.
2. EUCAN der European Cancer Observatory ECO: <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?> abgerufen am 09.05.2016. (Schweiz)
3. EUCAN der European Cancer Observatory ECO: <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?> abgerufen am 09.05.2016. (Österreich)
4. <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>, abgerufen am 03.05.2016.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5. Epub 2009 Jan 8.
6. Gross G, Becker N, Brockmeyer NH, Esser S, Freitag U, Gebhardt M, Gissmann L, Hillemanns P, Grundhewer H, Ikenberg H, Jessen H, Kaufmann A, Klug S, Klussmann JP, Nast A, Pathirana D, Petry KU, Pfister H, Rollinghof U, Schneede P, Schneider A, Selka E, Singer S, Smola S, Sporbeck B, von Knebel Doeberitz M, Wutzler P. Vaccination against HPV-Associated Neoplasias: Recommendations from the Current S3 Guideline of the HPV Management Forum of the Paul-Ehrlich Society - AWMF Guidelines, Registry No. 082-002 (short version), valid until Dec. 31st, 2018. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74:233-41.
7. Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;12.
8. Rieck T. Impfquoten der Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2016;1:1-7.
9. Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2014. *Epidemiologisches Bulletin* 2014;35:341-46.
10. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/015-027OL.html>, abgerufen am 24.08.2016.
11. Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G. Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. Abschlussbericht. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Hrsg.) Berlin. 2009. <http://www.ag-cpc.de/media/ZI-Abschlussbericht-080602.pdf>
12. Klug SJ, Taylor KJ, Scheidemann-Wesp U, Lautz D, Guther B, Potthoff P, Blettner M. Participation in cervical cancer screening in Germany. *Prev Med* 2010;51:431-2.
13. Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P. Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:623-9.
14. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union* 2003;878:34-8.
15. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2008.
16. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz, KFRG). *Bundesgesetzblatt* 2013;Teil I:617-23.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs. 19 März 2015. abgerufen am 24.08.2016
18. Hillemanns P. The paradigm shift in cervical cancer screening in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:3-4.
19. Helou A. [Early detection of cancer in the German National Cancer Plan: health policy and legal regulations]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57:288-93.
20. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. (2020).
21. Jenness, S. M., Goodreau, S. M. & Morris, M. EpiModel : An R Package for Mathematical Modeling of Infectious Disease over Networks. *Journal of Statistical Software* **84**, (2018).
22. Handcock, M. S., Hunter, D. R., Butts, C. T. & Morris, M. statnet: Software Tools for the Representation, Visualization, Analysis and Simulation of Network Data. **24**, 1–9 (2008).
23. Hunter, D. R., Handcock, M. S., Butts, C. T., Goodreau, S. M. & Morris, M. ergm: A package to fit, simulate and diagnose exponential-family models for networks. *Journal of Statistical Software* **24**, (2008).
24. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung. Available at: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/_inhalt.html. (Accessed: 1st November 2019)
25. Haversath, J. *et al.* Sexual Behavior in Germany Results of a Representative Survey. (2017). doi:10.3238/arztebl.2017.0545
26. Klein, V. & Brunner, F. Zwischen Liberalität und Retraditionalisierung – Einstellungen zu sexualitätsbezogenen Themen in Deutschland. *Zeitschrift für Sexualforschung* 250–262 (2018). doi:10.1055/a-0664-4322
27. Schmidt, D. & Matthiesen, S. Kondomnutzung in unterschiedlichen - heterosexuellen Settings Erste Ergebnisse einer Pilotstudie zum Sexual - verhalten von Erwachsenen in Deutschland. 263–276 (2018). doi:10.1055/a-0664-4604
28. Briken, P. & Matthiessen, S. Sex-Survey-Forschung in Deutschland. *Zeitschrift für Sexualforschung* **31**, 215–217 (2018).
29. Kermack, W. O. & McKendrick, A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Bulletin of*

Mathematical Biology **53**, (1991).

30. Apter, D. *et al.* Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: Final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clinical and Vaccine Immunology* **22**, 361–373 (2015).
31. Garland, S. M. *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases: Commentary. *The New England Journal of Medicine* **356**, 1928–1943 (2007).
32. Horn, J. Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. (2013).
33. Schneider, A. *et al.* Long-Term Public Health Impact of Vaccination Against Cervical Cancer in Germany. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* **67**, 850–858 (2007).
34. Naud, P. S. *et al.* Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* **10**, 2147–2162 (2014).
35. Matthiesen, S. & Dekker, A. Pilotstudie zur Erwachsenensexualität in Deutschland – Erste - Ergebnisse zu Machbarkeit und Methodenvergleich. *Zeitschrift für Sexualforschung* **31**, 218–236 (2018).
36. de Jong, M., Busecke, G., Heinecke, A. & Bettendorf, O. Distribution in Cytologically Screened Women from Northwest Germany. *Acta Cytologica* 591–598 (2013). doi:10.1159/000355099
37. Sanjosé, S. De *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology : a meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* **7**, (2007).
38. Klug, S. J. *et al.* Prevalence of Human Papillomavirus Types in Women Screened by Cytology in Germany. *Journal of Medical Virology* (2007). doi:10.1002/jmv.20863
39. Beachler, D. C., Jenkins, G., Safaeian, M., Kreimer, A. R. & Wentzensen, N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection : A Systematic Review and. *The Journal of Infectious Diseases* **213**, (2016).
40. Poethko-Müller, C. & Buttman-Schweiger, N. Impfstatus und Determinanten der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) bei Mädchen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **57**, 869–877 (2014).
41. Deléré, Y., Böhmer, M. M., Walter, D. & Wichmann, O. HPV vaccination coverage among women aged 18-20 years in Germany three years after recommendation of HPV vaccination for adolescent girls: Results from a cross-sectional survey. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* **9**, 1706–1711 (2013).
42. Robert Koch Institut. *Gesundheit in Deutschland*. (2006).
43. Geyer, S., Jaunzeme, J. & Hillemanns, P. Cervical cancer screening in Germany : group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 623–629 (2015). doi:10.1007/s00404-014-3421-3

Abkürzungen

UdS-V: Institut für Virologie, Konsortialführung

UdS-B: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik

UdS-Ph: Institut für Klinische Pharmazie

KV: Kassenärztliche Vereinigung des Saarlandes

AOK: AOK Rheinland-Pfalz/Saarland

IKK: IKK Südwest

KRS: Krebsregister Saarland