

Harry Potter und der Schein des Weisen Erkenntnisse und Entscheidungen zur HPV-Impfung in Deutschland

Vor wenigen Wochen, im Dezember 2008, forderte in Deutschland der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem denkwürdigen Brief die Ständige Impfkommission (STIKO) auf, die wissenschaftliche Bewertung der Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) erneut durchzuführen.

Was war geschehen? Mit der Einführung der HPV-Impfung schien der Menschheitstraum von einer Impfung gegen Krebs wahr zu werden. Die HPV-Impfung richtet sich gegen zwei der ca. 15 krebsauslösenden Virentypen. Die entscheidende Frage ist, wie ihre Wirksamkeit gegen Gebärmutterhalskrebs eingeordnet wird. Im März 2007, zwei Monate vor der Publikation der relevanten Studien zur Wirksamkeit der HPV-Impfung, hatte die STIKO in einer fünfseitigen wissenschaftlichen Bewertung die Impfung zum Schutz gegen Gebärmutterhalskrebs bei 12-17-jährigen Mädchen empfohlen. In der Bewertung der STIKO wurde ohne konkrete Referenzen eine „lebenslange Impfeffektivität von 92,5% angenommen. Der G-BA, durch ein neues Gesetz an die Empfehlung gekoppelt, beschloss im Juli 2007 die Erstattung des Impfstoffs durch die gesetzlichen Krankenkassen.

Im November 2008 veröffentlichten 13 Wissenschaftler/innen (darunter der Verfasser dieses Textes) eine Stellungnahme, in der die propagierte Höhe der Wirksamkeit in Frage gestellt wurde. Auswertungen der Zulassungsstudien sowie der zugänglichen Daten der FDA und der EMEA ließen erwarten, dass bei 15-26-jährigen Frauen die Wirksamkeit zwischen 7,8% und 17% liegt. Bei Frauen, die zu Studienbeginn noch nicht mit den beiden impfbaren Virentypen 16 oder 18 infiziert waren (diese Gruppe sollte die eigentliche Zielgruppe der ca. 12-jährigen

simulieren), lag die Wirksamkeit nach Daten der FDA bei 16,9% und in der Studie FUTURE II bei 27%. Entscheidende Zahlen werden vom Hersteller Sanofi-Pasteur weiterhin zurückgehalten. Ähnlich wie die 13 Wissenschaftler/innen hatten zuvor bereits mehrere Editorials im „New England Journal of Medicine“ und das in Deutschland erscheinende „arznei-telegramm“ argumentiert.

Im Anschluss an die Stellungnahme entwickelte sich eine Debatte, die tiefe Einblicke in die Verwirrung um die Studienergebnisse eröffnete: In einem Radio-Beitrag offenbarte ein Mitglied der STIKO tiefgreifende Missverständnisse bei der Unterscheidung von virentypenspezifischen und unspezifischen Endpunkten. Ähnliches war dem, zuvor für seine Verdienste um die Entdeckung des viralen Ursprungs des Gebärmutterhalskrebses, frisch ernannten Nobelpreisträger zur Hausen widerfahren, der diese Aussagen später jedoch relativierte.

Wie lassen sich diese Missverständnisse erklären? Wahrscheinlich sind drei Faktoren verantwortlich: 1) Schaffen einer Erwartungshaltung: Bevor es erste Ergebnisse gab, wurde u.a. in „Science“ gestreut, die Impfung wirke zu mehr als 90%. Die Laienmedien riefen eine „Medizin-Sensation“ und den „Vollschutz vor krebsauslösenden HP-Viren“ aus. 2) Zurückhalten von relevanten Zahlen: Die Herstellerfirma wies Nachfragen von Wissenschaftler/innen und Journalist/innen nach relevanten Zahlen entweder zurück oder gab falsche Daten heraus (beides ist gut dokumentiert). 3) Statistisches Mimikry: Es wurde eine Flutwelle an Ergebnissen produziert, die ständige fluktuierende Populationen, wechselnde Ergebnisparameter, fehlende Daten und retrospektive Subgruppenanalysen durcheinander wirbelte. Ein Beispiel: Das Ergebnis für den nur scheinbar gleichen Ergebnisparameter betrug in der Studie FUTURE II 17%, in der im gleichen Heft publizierte Studie FUTURE I bessere 20%. Ein statistischer Kniff, denn in der Studie FUTURE I hatte man ohne Erklärung den zusammengesetzten Ergebnisparameter auf niedriggradige Läsionen ausgedehnt. Bei diesen schnitt der Impfstoff besonders gut ab, während sich der Effekt bei den höhergradigen Läsionen CIN3 sogar umkehrte. Erst ein Jahr später konnte man in einer Tabelle der EMEA nachlesen, dass die Wirksamkeit nur 7,8% betrug. Es gibt eine Reihe weiterer Beispiele für diesen „kreativen“, aber eben auch verwirrenden Umgang mit der Präsentation von Daten.

Wohl nicht zufällig waren es weniger die akademischen Institutionen, die als erste auf die Ungereimtheiten aufmerksam machten, sondern Frauengesundheitszentren, Gleichstellungsbeauftragte oder Frauenrechtlerinnen. Zu schön der Schein, zu verführerisch die Versprechungen. Auch in den Abenteuern von Harry Potter ist es die weiblich Nebenrolle, Hermine Granger, die sich als eher unempfindlich gegenüber schönem Schein und Verwechslungszaubern erweist und sich nicht von der Dicke und den verschnörkelten Buchstaben der Zauberbücher beeindrucken lässt. Stattdessen geht sie ihnen durch kritisches Lesen auf den Grund. Sollte eines Tages jemand ein Buch über die Geschichte der HPV-Impfung schreiben wollen, wäre es sicher kein neuer Band der Harry Potter-Reihe. „Hermine und ihre Schwestern“ würde passen.

Dr. med. Ansgar Gerhardus, M.A., MPH

AG Epidemiology & International Public Health, Universität Bielefeld

❖ Inhalt

Neuralrohrdefekte/ NRD	2
Enzymersatztherapie	2
Erstattungsentscheidungen	3
Klavikulafrakturen	4
Impressum	4



Neuralrohrdefekte/ NRD

Bedeutung von Folsäure

NRD (Fehlbildungen, bei denen es in der Embryonalentwicklung zu einem unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs gekommen ist). Diese treten regional sehr unterschiedlich häufig auf, die Reduktion ihres Auftretens durch zusätzliche perikonzeptionelle Folsäuregabe (vor der Empfängnis bis einschließlich acht Wochen danach) ist durch Studien belegt. Lebensmittel werden daher – verpflichtend oder auf freiwilliger Basis – mit synthetisch hergestellter Folsäure angereichert. Einige nicht-europäische Länder haben sich zu einer verpflichtenden Anreicherung von Grundnahrungsmitteln entschlossen.

Eine vom BMGFJ in Auftrag gegebene Übersichtsarbeit dient als wissenschaftliche Basis für eine Entscheidungsfindung zugunsten oder gegen eine obligatorische Anreicherung von Mehl in Österreich. Ziel des systematischen Reviews war es, den letzten Stand des Wissens zu Nutzen und Risiken, Wirksamkeit und Sicherheit von Folsäure-Anreicherung darzulegen. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Folsäuresupplementierung und -anreicherung zur Verringerung von NRD und anderen Fehlbildungen, zum Effekt auf den Folatstatus im Serum, zum Risiko von Aborten und Zwillingschwangerschaften, zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, Brustkrebs und kolorektalem Karzinom, sowie zur Sicherheit in Hinblick auf eine Maskierung eines Vitamin B 12-Mangels und bei Antiepileptika-Therapie.

Die Inzidenz von Kindern, die in Österreich von NRD oder Spina bifida (Wirbelspalt, offener Rücken) betroffen sind, ist nicht exakt zu benennen; es wird aber von etwa 60-64 „Fällen“ (Lebend- und Totgeburten sowie induzierte Aborte) ausgegangen, von denen etwa 12 tatsächlich lebend geboren werden. In Ländern mit ob-

ligatorischer Folsäureanreicherung eines Grundnahrungsmittels, wie USA, Kanada oder Chile, zeigt sich eine relative Risikoreduktion von NRD von durchschnittlich 35%, das entspricht etwa einer absoluten Reduktion von 1-4 verhinderten NRD pro 10.000 Geborenen. Gleichzeitig gibt es potentielle Risiken, für die aber keine harte Evidenz bzw. widersprüchliche Aussagen vorliegen. Auch der Zusatznutzen einer präventiven Wirkung bei kardiovaskulären Erkrankungen (mit Ausnahme der Risikoreduktion bei Schlaganfall) ist nicht gesichert, bei Tumorentwicklung entsteht möglicherweise ein dualer Effekt (hemmend und fördernd).

Sicher ist, dass nur wenige Frauen den Empfehlungen zur perikonzeptionellen Folsäuresupplementierung folgen, und ein gesundheitspolitisches Ziel die Mangelbehebung sein sollte. Mehlanreicherung ist eine Option, Hebung des Wissensstandes unter ÄrztInnen und gebärfähigen Frauen und Supplementierung sind weitere. CW

LBI-HTA/ Ö 2008: Risiko und Nutzen von Folsäure-Anreicherung im Mehl in Österreich. Demnächst online verfügbar unter: <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

Enzymersatztherapie

bei lysosomalen Speicherkrankheiten

Unter lysosomalen Speicherkrankheiten (Lysosomal Storage Diseases: LSD) versteht man insgesamt 40 genetisch bedingte Stoffwechselanomalien mit einer kumulativen Prävalenz von 1:8000. Somit zählen LSD zu der Kategorie der seltenen Krankheiten (da Prävalenz < 1:2000, lt. EU) von denen man schätzt, dass es ca. 6.000 bis 8.000 unterschiedliche gibt.

Das Krankheitsbild der einzelnen LSD hängt stark von der Art der Anomalie sowie dem Krankheitsstadium ab. Eine weitere Erschwernis für Diagnose und Behandlung ist, dass jedes Krankheits-

Termine



❖ 25. – 28. Februar 2009

“Introduction to Health Technology Assessment “
UMIT/ Hall in Tirol
<http://www.uit.at/htads/index.cfm?pageid=200>

❖ 5. – 7. März 2009

Dt. EBM Kongress
“Evidenz & Entscheidung – System unter Druck“
Berlin/ DE
www.ebm-kongress.de

❖ 17. – 20. März 2009

“Internationales Forum für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen “
ICC/ Berlin
<http://www.internationalforum.bmj.com>

❖ März - Juni 2009

Workshop “Systematische Reviews”
(insg. 7 Tage, 4 Module)
Dep. EBM & klin. Epidemiologie
DUK/ Krems
<http://www.donau-uni.ac.at/de/studium/systematische-reviews/index.php>

❖ 24. – 25. April 2009

1. Kongress der SAGAM
„Medizin ohne Ende?“
PMU/ Salzburg
<http://www.sagam.at>

❖ 26. – 30. April 2009

Seminar “HTA”
Dep. EBM & klin. Epidemiologie
DUK/ Krems
<http://www.donau-uni.ac.at/ebm>

❖ 21. - 24. Juni 2009

HTAI - 6th Annual Meeting
Singapore
www.htai2009.org

❖ 24. - 25. September 2009

ÖGPH Jahrestagung
„Gesundheitskulturen –
Multikulturalität und Gesundheit“
JKU/ Linz
<http://www.oeph.at/>



spektrum in sich einzigartig ist. Bei ca. 50% der betroffenen PatientInnen sind progressive Multiorganstörungen und eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) charakteristisch. Die bisherigen Therapiemöglichkeiten bestanden primär aus Symptom- und Palliativbehandlung.

Ziel des vorliegenden Assessments war es, einen Überblick über die mit Enzymersatztherapie (Enzym Replacement Therapy: ERT) behandelbaren LSD zu geben, sowie Richtlinien für Diagnose, Therapie und Krankheitsmanagement darzustellen. Arzneimittel für eine ERT sind für folgende 6 LSD zugelassen: Mukopolysaccharidose I, II, VI, Morbus (M.) Fabry, M. Gaucher, M. Pompe. Ein besonderer Anreiz für die industrielle Forschung ist der „orphan-drug“- Status (verlängerter Patentschutz, wenig strenger Wirksamkeitsnachweis), den Medikamente zur Behandlung seltener Krankheiten zugesprochen bekommen.

In den letzten Jahren wurden auf europäischer Ebene – von der Industrie gesponserte und mitgestaltete – Krankheitsregister (MPS I, HOS, Fabry registry, FOS, Gaucher registry und Pompe registry) aufgebaut. Ziel dieser Register ist die Sammlung von krankheitsspezifischen Informationen sowie die Schaffung einer Austausch- und Kommunikationsplattform für MedizinerInnen. Explizit definierte Richtlinien zur Diagnose, Beginn bzw. Beendigung der Behandlung sind oft noch nicht, oder nur sehr limitiert, vorhanden. KH

LBI-HTA/ Ö 2008: Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten. Online verfügbar unter: http://eprints.hta.lbg.ac.at/812/1/DSD_19.pdf

Erstattungsentscheidungen

Wartung von Leistungskatalogen

Die Zunahme einer Vielzahl an neuen (und meist sehr kostenintensiven) Gesundheitstechnologien bei beschränkten Budgets macht es notwendig, systematische Erstattungsentscheidungen zu treffen. Immer mehr soziale Gesundheitssysteme reagieren mit der Einführung unabhängiger Entscheidungsprozesse zur Aktualisierung ihrer Leistungskataloge.

In diesem Zusammenhang wurden bestehende Refundierungsprozesse aus Australien (MSAC), Dänemark (min-HTA), England (NICE), Spanien (GANT) und insbesondere den Sozialversicherungsländern Deutschland (G-BA), Frankreich (HAS), Schweiz (BAG) und dem österreichischen Arzneimittelrefundierungsprozess, nach a) Prozessphasen (Themenauswahl, Assessment, Handlungsempfehlung, Entscheidung, Umsetzung) und b) Prozessaspekten (Strukturen, Entscheidungskriterien, Umgang mit Evidenz, Stakeholderbeteiligung, Veröffentlichung etc.) analysiert.

Dabei wird sichtbar, dass sich die einzelnen Prozesse trotz unterschiedlicher Perspektiven und Schwerpunkte ähneln: sie streben generell eine Trennung von Leistungsevaluierung (assessment), Handlungsempfehlung (appraisal) und politischer Entscheidung (decision) an. Außerdem verlangen die ähnlichen gesetzlichen Rahmenbedingungen, dass nur wirksame, notwendige und wirtschaftliche Leistungen refundiert werden, und bewirken damit eine Schwerpunktsetzung auf der Prüfung klinischer Evidenz und zunehmend auch ökonomischer Daten. Häufig wird das Instrument der Bedingten Erstattung (Conditional Coverage) eingesetzt, um Evidenz für eine abschließende Beurteilung zu gewinnen. Generell besteht die Tendenz zu sektoren-

Rezente Assessments



NICE/ UK

Assessments zu Interventionen 2008:

<http://www.nice.org.uk/>

- ✳ Electrically-stimulated intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer
- ✳ Transabdominal artificial bowel sphincter implantation for faecal incontinence
- ✳ Laparoscopic prostatectomy for benign prostatic obstruction
- ✳ Autologous pancreatic islet cell transplantation for improved glycaemic control after pancreatectomy
- ✳ Balloon catheter dilation of paranasal sinus ostia for chronic sinusitis
- ✳ Implantation of miniature lens systems for advanced age-related macular degeneration
- ✳ Total wrist replacement
- ✳ Direct skeletal fixation of limb or digit prostheses using intraosseous transcortical implants
- ✳ Laparoscopic gastrectomy for cancer
- ✳ Brachytherapy as the sole method of adjuvant radiotherapy for breast cancer after local excision
- ✳ Surgical repair of vaginal wall prolapse using mesh
- ✳ Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis
- ✳ Stent insertion for bleeding oesophageal varices
- ✳ Interstitial photodynamic therapy for malignant parotid tumours
- ✳ Canaloplasty for primary open-angle glaucoma
- ✳ Endoaortic balloon occlusion for cardiac surgery
- ✳ Single-incision sub-urethral short tape insertion for stress urinary incontinence in women
- ✳ Lumbar infusion test for the investigation of normal pressure hydrocephalus
- ✳ Implantation of multifocal (non-accommodative) intraocular lenses during cataract surgery
- ✳ Intraoperative red blood cell salvage during radical prostatectomy or radical cystectomy



ren- und leistungsbereichübergreifenden Entscheidungen.

Unterschiede zwischen den Prozessen zeigen sich z. B. im Kreis der beteiligten AkteurInnen oder in der Transparenz der einzelnen Schritte. Prioritätensetzung und Re-Evaluierung von Themen erfolgen selten systematisch und nachvollziehbar, während die Assessments und zunehmend auch die Entscheidungskriterien und –ergebnisse veröffentlicht werden. Die Möglichkeit der Antragstellung macht den Prozess zwar transparenter, eine völlige Externalisierung der Evidenzaufbereitung wird aber kritisch gesehen. Somit können aus den Beispielprozessen einige Erfolgsfaktoren für Refundierungsprozesse abgeleitet werden, obwohl bisher noch wenige Erfahrungsberichte vorliegen. EB

LBI-HTA / Ö 2008: Aktualisierung von Leistungskatalogen. Eine vergleichende Analyse von Refundierungsprozessen für ärztliche Leistungen in ausgewählten Ländern. Demnächst online verfügbar unter: <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

Klavikulafrakturen

verschiedene Therapiekonzepte

Die Klavikula (Schlüsselbein)-fraktur ist mit einem Anteil von 10-15% beim Erwachsenen und 20-25% beim Kind eine häufig anzutreffende Fraktur. Zu etwa 80% ist das mittlere Drittel der Klavikula betroffen. Die konservative Therapie mit Armschlinge oder Rucksackverband ist das allgemein anerkannte Standardverfahren. Alternativ stehen verschiedene chirurgische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Welche Therapie die Beste ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Ziel eines Assessments war, die Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit für die verschiedenen Therapiekonzepte bei Klavikulafrakturen in Abhängigkeit von Frakturtyp und sonstigen Parametern zu

erarbeiten. Dafür wurde nach systematischen Reviews und kontrollierten Studien, die im Zeitraum 1998-2008 publiziert wurden, gesucht. Identifiziert wurden zwei systematische Reviews aus 2005 und 2008, fünf randomisierte kontrollierte Studien und drei nicht-randomisierte kontrollierte Studien.

Es gibt mittlere Evidenz dafür, dass ein chirurgischer Eingriff die Gefahr einer Pseudarthrose (fehlende Frakturheilung) senkt. Da die Ereignisrate für Pseudarthrose insgesamt aber gering ist, müssen die Risikofaktoren vor einer Therapieentscheidung bestimmt und abgewogen werden. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen das Ausmaß der Dislokation und die Anzahl betroffener Fragmente.

Die Evidenz der Wirksamkeit ist besser für die Plattenosteosynthese (Annäherung der beiden Bruchenden der Knochen durch eine aufgeschraubte Metallplatte) als für intramedulläre Verfahren (Verwendung von Draht, Platten, Schrauben und Nägeln), was u.U. durch die unterschiedlichen Techniken und Kraftträger, die in den Studien verwendet wurden, bedingt ist. Das HTA präsentiert Algorithmen, die sich aus der vorliegenden Evidenz ableiten lassen und in der klinischen Arbeit Hilfestellung bei der Therapieentscheidung geben könnten. Weiters wird auf laufende hochqualitative Studien hingewiesen, deren Ergebnisse einen wichtigen Einfluss auf die neuerliche Bewertung der verschiedenen Verfahren haben dürften. RF

LBI-HTA / Ö 2008: Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiekonzepte bei Klavikulafrakturen. Demnächst online verfügbar unter: <http://eprints.hta.lbg.ac.at>

Veranstaltungen des LBI-HTA

LBI-HTA Tagung:

FairHealth: Verteilungsgerechtigkeit und Ressourcenallokation von öffentlichen Gesundheitsleistungen

2. März 2009, 08:30 – 17:30 Uhr

Urania (Dachsaal)/ Wien

Infos & Programm:

http://hta.lbg.ac.at/de/veranstaltung_detail.php?iMenuID=&iEventID=28

Tagungsorganisation & Anmeldung:

roman.winkler@hta.lbg.ac.at

Themen-Vorschau Februar 09

-  Modellierung
-  Autologe Chondrozytenimplantation
-  Krebsmedikamente
-  Kolonscreening

Impressum

Redaktion: Gerda Hinterreiter/GH

CW: Claudia Wild
KH: Katharina Hintringer
EB: Elisabeth Breyer
RF: Rosemarie Felder-Puig

Graphik: Florian Bettel
Satz: Darko Blagojevic

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:
Dr. Claudia Wild
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
A-1090 Wien, Garnisonsgasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x pro Jahr und ausschließlich auf der HTA-Website:

<http://hta.lbg.ac.at/>

ISSN: 1680-9602

