

Diplomarbeit

Häufigkeit und Entwicklung der durch Konisationen therapierten CIN im internationalen Vergleich

eingereicht von

Florian Elßer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

klinischen Abteilung für Gynäkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerda Trutnovsky

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Karl Tamussino

Graz, 23.01.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.01.2023

Florian Elßer e.h.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich sowohl bei der Erstellung der Diplomarbeit als auch während des Studiums tatkräftig unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich auf Schritt und Tritt durch das Studium begleitet haben und mir bei herausfordernden, aber auch freudigen Abschnitten zur Seite gestanden sind. Ich konnte in jeder Lebenslage auf Eure bedingungslose Unterstützung, Euer Verständnis und Euren Rat setzen können – hierfür bin ich sehr dankbar!

Einen wichtigen Beitrag für die Diplomarbeit leistete meine Erstbetreuerin Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Trutnovsky, die mich mit Ihrer Hilfestellung nicht den Fokus verlieren lies und mich geduldig unterstützte – an dieser Stelle möchte ich ein großes Dankeschön aussprechen! Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Karl Tamussino für die gute Zusammenarbeit.

Abschließend will ich meinem gesamten Freundeskreis danken. Durch Euch konnte ich nach anstrengenden Momenten wieder Energie tanken und mit vollen Batterien in den nächsten Abschnitt starten.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen.....	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Diagrammverzeichnis	X
Zusammenfassung.....	XII
Abstract.....	XIV
1 Einleitung.....	- 1 -
1.1 Anatomie und Histologie der Cervix uteri	- 2 -
1.2 Cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)	- 5 -
1.2.1 Ätiologie	- 5 -
1.2.2 Risikofaktoren	- 6 -
1.2.3 Klassifikation der cervikalen intraepithelialen Neoplasie	- 6 -
1.3 Humane Papillomaviren	- 11 -
1.3.1 Klassifikation	- 11 -
1.3.2 Übertragung	- 12 -
1.3.3 Pathogenese.....	- 12 -
1.3.4 Verlauf der HPV-Infektion und CIN.....	- 14 -
1.4 Epidemiologie.....	- 15 -
1.4.1 Zervixkarzinom	- 16 -
1.4.2 HPV-Infektionen.....	- 16 -
1.5 Diagnostik	- 18 -
1.5.1 Methoden der Diagnostik.....	- 18 -
1.5.2 Diagnosealgorithmus am Beispiel Österreichs.....	- 21 -
1.6 Prävention und Screening.....	- 22 -
1.6.1 Primärprävention	- 23 -
1.6.2 Sekundärprävention.....	- 24 -
1.7 Therapie der CIN.....	- 27 -
1.7.1 Ablative Verfahren	- 27 -
1.7.2 Exzisionale Verfahren.....	- 27 -
1.8 Ausgangssituation der Diplomarbeit	- 28 -
1.9 Forschungsfrage und Zielsetzung der Diplomarbeit	- 28 -
2 Methode	- 30 -
2.1 Auswahl der zu vergleichenden Nationen	- 31 -
2.2 Datenakquise	- 34 -

3	Ergebnisse	- 37 -
3.1	Österreich	- 37 -
3.1.1	<i>Prävention in Österreich</i>	- 37 -
3.1.2	<i>Epidemiologie in Österreich</i>	- 40 -
3.1.3	<i>Konisationen in Österreich</i>	- 43 -
3.2	Australien	- 44 -
3.2.1	<i>Prävention in Australien</i>	- 44 -
3.2.2	<i>Epidemiologie in Australien</i>	- 46 -
3.2.3	<i>Konisationen in Australien</i>	- 49 -
3.3	Frankreich	- 50 -
3.3.1	<i>Prävention in Frankreich</i>	- 50 -
3.3.2	<i>Epidemiologie Frankreich</i>	- 51 -
3.3.3	<i>Konisationen in Frankreich</i>	- 54 -
4	Diskussion	- 56 -
4.1	Die Daten im internationalen Vergleich	- 56 -
4.1.1	<i>Vergleich der nationalen Inzidenzen und Mortalitäten</i>	- 56 -
4.1.2	<i>Vergleich der absoluten Anzahl der Diagnosen</i>	- 58 -
4.1.3	<i>Anzahl der jährlichen Konisation</i>	- 60 -
4.1.4	<i>Vergleich der Präventionssysteme</i>	- 62 -
4.2	Kernaussagen des Vergleichs	- 66 -
4.2.1	<i>Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms</i>	- 66 -
4.2.2	<i>Entwicklung der Vorgängerkonisationen und der operativen Eingriffe</i>	- 66 -
4.2.3	<i>Präventionssysteme</i>	- 68 -
4.3	Schlussfolgerung	- 70 -
4.4	Fazit	- 73 -
5	Literaturverzeichnis	- 74 -
6	Appendix	- 86 -

Abkürzungsverzeichnis

AIHW	Australian Institute of Health and Welfare
AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
ATIH	'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CNAM	Caisse nationale de l'Assurance Maladie, nationale gesetzliche Gesundheitsversicherung
COVID	Coronavirus disease
CRCCDC	Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers, regionale Krebscreening-Koordinationszentren
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
ECC	endozervikale Kürettage
EMA	europäische Arzneimittelagentur
HIC	high-income-countries
HIV	humane Immundefizienz-Virus
HPV	humane Papillomavirus
HSIL	high grade squamöse intraepitheliale Läsion
IARC	internationale Agentur für Krebsforschung
IAS	Adenocarcinoma in situ
INCa	French National Cancer Institute
ISHMT	International shortlist for hospital morbidity tabulation
KI	Konfidenzintervall
LBC	liquid-based cytology
LLETZ	large loop excision of the transformation zone
LMIC	lower-middle-income-countries
LSIL	low grade squamöse intraepitheliale Läsion
NCSP	national cervical screening program
NIP	Australian Immunisation Programm

ÖGGGÖsterreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
 PAIN..... perianale und anale intraepitheliale Neoplasie
 PAPPapanicolaou
 PCR..... polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
 PIN penile intraepitheliale Neoplasie
 PMSI Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
 RNA..... ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
 SCJsquamo-columnar junction
 SIL..... squamösen intraepithelialen Läsionen
 SNIIRAM ... Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
 TACtransit amplifying cells
 TGA.....therapeutic goods administration
 VaIN vaginale intraepitheliale Neoplasie
 VIN vulväre intraepitheliale Neoplasie
 WHOWorld Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aufbau des mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithels (11: S. 3)...	- 3 -
Abb. 2: SCJ: Übergang des mehrschichtigen Plattenepithels zum einreihigen Zylinderepithel (11: S. 5)	- 4 -
Abb. 3: Transformationszone der Zervix: mehrschichtiges Plattenepithel (roter Stern), Metaplasie (grüner Stern), erhaltenes Zylinderepithel der Endozervix) (14)	- 4 -
Abb. 4: Histologie der CIN-Stadien: a = CIN-I, b = CIN-II, c = CIN-III (nach 30: S. 105)	- 8 -
Abb. 5: Gegenüberstellung von Klassifikationssystemen cervikaler Präkanzerosen (nach 7: S.785).....	- 10 -
Abb. 6: Genom des HP-Virus-16 (39: S. 34)	- 13 -
Abb. 7: Färbung nach Papanicolaou (56).....	- 19 -
Abb. 8: Integration von HPV-Erbgut als Grundlage für den Nachweis einer Infektion (59).....	- 20 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PAP-Klassifikation (31: S.9).....	- 9 -
Tabelle 2: Entwicklung cervikaler intraepithelialer Neoplasien (43: S. 9, nach 44)...	- 15 -
Tabelle 3: Entscheidungsgrundlage für die Auswahl der Vergleichsstaaten	- 33 -
Tabelle 4: Nachweis onkogener HPV-Typen bei Frauen zwischen 25 – 74 Jahren pro Jahr in Frankreich (113: S. 25-27, 114: S. 29-31)	- 47 -
Tabelle 5: Übersicht der Präventionssysteme Österreichs, Frankreichs und Australiens.....	- 62 -
Tabelle 6: Datengrundlage des deskriptiven Vergleichs (79, 80, 82, 95-99, 102, 121, 122, 133).....	- 86 -

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: regionale Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms (altersstandardisiert, 2020) (47)	- 16 -
Diagramm 2: Inzidenz des Zervixkarzinoms in Österreich (98)	- 40 -
Diagramm 3: Mortalität des Zervixkarzinoms in Österreich (99).....	- 41 -
Diagramm 4: CIS-Neuerkrankungen der Zervix uteri pro Jahr in Österreich (97).....	- 41 -
Diagramm 5: Anzahl der Dysplasien, CIS, Zervixkarzinome und Konisationen in Österreich pro Jahr (97)	- 42 -
Diagramm 6: Darstellung der jährlich durchgeführten Konisation in Österreich (102, 103).....	- 43 -
Diagramm 7: Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz des Zervixkarzinoms in Australien (81, 111)	- 46 -
Diagramm 8: Altersstandardisierte Entwicklung der Mortalität des Zervixkarzinoms (81, 112).....	- 47 -
Diagramm 9: Anzahl der Dysplasien, CIS, Zervixkarzinome und operativen Konisationen in Australien (79, 80).....	- 48 -
Diagramm 10: Anzahl der jährlich durchgeführten medizinischen Eingriffe zwischen 2000 bis 2019 (79)	- 49 -
Diagramm 11: Inzidenz der Zervixkarzinoms in Frankreich (1990-2018) (82)..	- 52 -
Diagramm 12: Mortalität des Zervixkarzinoms in Frankreich (1990-2015) (82)	- 53 -
Diagramm 13: Anzahl der Konisation in Frankreich 2013 – 2021 (82)	- 54 -
Diagramm 14: Anzahl der Dysplasien, CIS/CIN III, Zervixkarzinome und Konisationen zwischen 2013 und 2021 (82).....	- 55 -
Diagramm 15: Inzidenz des Zervixkarzinoms (C53) pro Jahr nach Nation (80, 82, 95)	- 56 -
Diagramm 16: Mortalität des Zervixkarzinoms (C53) pro Jahr nach Nation (80, 82, 96)	- 57 -
Diagramm 17: Anzahl der Dysplasien CIN I-II (N87) pro Jahr nach Nation (80, 82, 97)	- 58 -
Diagramm 18: Anzahl der Carcinoma in situ/ CIN III (D06) pro Jahr nach Nation (80, 82, 97)	- 59 -

Diagramm 19: Anzahl der Zervixkarzinome (C53) pro Jahr nach Nation (80, 82, 97)

..... - 60 -

Diagramm 20: Anzahl der jährlichen Konisationen nach Nation (79, 82, 102) . - 61 -

Zusammenfassung

Persistierende Infektionen mit HP-Hochrisiko-Viren sind Voraussetzung für die Entwicklung von Vorläuferläsionen des Zervixkarzinoms. Die bisherigen Präventionsmaßnahmen zeigen bereits positive Auswirkungen auf die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms. In diesem Zusammenhang erwartet man auch einen Rückgang der Vorgängerläsionen und damit der indizierten operativen Eingriffe.

Es stellt sich die Frage, ob Veränderungen bereits statistisch fassbar sind, Vorsorgebemühungen in der Häufigkeit von Konisationen Ausdruck finden und wie diese im internationalen Vergleich zu deuten sind. Ziel der Diplomarbeit ist es, die Entwicklung der durchgeführten Anzahl an Konisationen in Österreich im internationalen Vergleich darzustellen und die möglichen Ursachen von entstandenen Diskrepanzen im Kontext der differierenden Präventionsansätze zu diskutieren.

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wird neben einem strukturierten Vergleich der Präventionssysteme eine deskriptive Datenanalyse durchgeführt. Primäre Zielgröße der deskriptiven Statistik ist die Anzahl der Konisationen, die aufgrund einer fortgeschrittenen oder persistierenden CIN indiziert sind. Eine Betrachtung der Konisationen in Abhängigkeit von präventiven Meilensteinen wird angestrebt. Zur weiterführenden Beantwortung der Forschungsfrage wird das österreichische Präventionssystem ausgewählten Vergleichsstaaten gegenübergestellt. Die in einem strukturierten Auswahlverfahren ermittelten Staaten sind Australien und die Französische Republik.

Die deskriptive Datenanalyse zeigt bei allen Vergleichsstaaten eine stetige Zunahme der Vorläuferläsionen CIN I bis III/ CIS. Ein effektives sekundärpräventives Screening führt hierbei zu einer erhöhten Detektionsrate von Vorläuferläsionen, welche sich wiederum bei allen Vergleichsstaaten im Trend einer steigenden Anzahl an Konisationen widerspiegelt. Die primärpräventive Impfung findet aktuell noch keinen Ausdruck in Form einer messbaren abnehmenden Tendenz. Aufgrund des demografischen Wandels bei steigenden Durchimpfungsraten, kann jedoch eine Stagnation und darauffolgend eine Abnahme der behandlungspflichtigen Vorläuferläsionen erwartet werden.

Neben der deutlichen Effektivität der Präventionsbemühungen und positiver Zukunftsaussichten, zeigen sich deutliche Diskrepanzen in der operativen Umsetzung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Hierbei präsentiert sich Australien sowohl in der Primär-, als auch in der Sekundärprävention als Best-Practice-Beispiel. Als einzige Vergleichsnation ist die kostenfreie Prävention staatlich organisiert, niederschwellig gestaltet und basiert vollständig auf einer primären HPV-Testung mit Triagen. Neben einer teils impf- und wissenschaftsskeptischen Bevölkerung mangelt es in Österreich an der politischen Umsetzung - MedizinerInnen der Fachgesellschaften entgegen dieser Situation jedoch mit Eigenengagement. Awareness-Kampagnen sollen sowohl in der Öffentlichkeit als auch zielgruppenorientiert in Schulen die Akzeptanz und damit die Impfquote erhöhen - trotz staatlich-opportunistischem Ansatz. Um sich Australiens Prognosen einer Elimination des Zervixkarzinoms bis 2035 annähern zu können, empfehlen unabhängige Stellen wie das Ludwig-Boltzmann-Institut zudem eine Umwandlung des opportunistischen Screenings zu einem zentral organisierten Programm mit umfassenden Monitoring- und Evaluationsmaßnahmen.

Abstract

Persistent infections with high-risk HP viruses are a prerequisite for the development of precursor lesions of cervical cancer. Previous prevention measures are already showing effects on the incidence and mortality of cervical cancer. In this context, a decrease in precursor lesions and thus in the number of indicated surgical interventions is also expected.

The question arises as to whether changes are already statistically detectable, whether preventive efforts find expression in the frequency of conizations and how these efforts are to be interpreted on an international level. The aim of this thesis is to discuss the development of the annual number of conizations in Austria and in comparison to an international sample. Arising discrepancies and their causes are to be discussed in the context of differing prevention approaches.

To answer the research questions, a descriptive data analysis is conducted as well as a structured comparison of the national prevention systems. The primary outcome measure is defined by the number of conizations indicated due to precursor lesions of cervical cancer. A consideration in terms of preventive milestones will be sought. Furthermore, a comparison of the Austrian prevention approach to selected countries is conducted. The in a structured selection procedure identified nations are Australia and the French Republic.

The descriptive data analysis shows a steady increase of precursor lesions (CIN I to III/ CIS) in all compared nations. Effective screening measures lead to an increased detection rate of precursor lesions, which in turn is reflected in the trend of an increasing number of conizations. However, vaccinations are not yet represented in a decreasing trend. Due to demographic changes and increasing vaccination coverage rates in the future, a stagnation and subsequent decrease in the number of precursor lesions requiring treatment can be expected.

In addition to the evident effectiveness of prevention efforts and its positive prospects, there are distinct discrepancies in the implementation of current scientific findings. In this respect, Australia presents itself as a best-practice example in both primary and secondary prevention measures. It is the only country which has established a free of charge, state-organized prevention. Furthermore, it provides its measures through low-threshold structures and is based entirely on primary HPV

testing with triages. In contrast, Austria shows shortcomings due to slow political implementations and a partially vaccine- and science-sceptical population. However, dedicated physicians of several medical societies counteract this situation with their own commitment. Measures in the form of awareness campaigns in public as well as in schools are implemented to increase the acceptance and thus the vaccination rate despite the state-opportunistic approach. To approach Australia's projections of eliminating cervical cancer as a public health concern by 2035, switching the opportunistic screening to a state organised program with comprehensive monitoring and evaluation, as well as primary HPV-screening is recommended.

1 Einleitung

Persistierende Infektionen mit humanen Papillomaviren sind Voraussetzung für das Entstehen cervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN). Der Zusammenhang zwischen HPV-Infektionen und der Entstehung von Vorläuferläsionen des Zervixkarzinomen ist hochsignifikant. Diese Kausalität ermöglicht gezielte präventive Maßnahmen. (1)

Folglich hat sich die HPV-Impfung als Grundlage der Primärprävention etabliert. (2) Die erstmalige Zulassung eines HPV-Impfstoffes erfolgte in der Europäischen Union (EU) Ende 2006. Die Impfungen sind je nach Nation staatlich finanziert und für Teile der Bevölkerung niederschwellig und kostenfrei verfügbar. International zeigen sich in diesem Zusammenhang stetige Abnahmen der Zervixkarzinominzidenzen bei steigenden Durchimpfungsraten im Rahmen der nationalen Impfprogramme. (3) Weitere Maßnahmen zur Krebs- und Krebsvorstufenbekämpfung finden Ausdruck in sekundärpräventiven PAP-Abstrichen und HPV-basierten Screeningmaßnahmen. Immer häufiger werden opportunistische zytologische Untersuchungen von strukturierten staatlichen Präventionsprogrammen auf Basis direkter HPV-Erbgut-Nachweisen abgelöst, zuletzt Anfang 2020 in Deutschland. (4)

Es ist unklar, wie deutlich österreichische Vorsorgebemühungen Ausdruck in der Anzahl der jährlich durchgeführten therapeutischen Eingriffe, respektive den Konisationen, finden. Konisation als exzisional-operative Verfahren sind Mittel der Wahl in der Therapie von fortgeschrittenen Vorgängerläsionen des Zervixkarzinoms, demnach intraepithelialen Neoplasien der Zervix uteri. Goldstandard ist hierbei die Schlingenexzision der Transformationszone (LLETZ). (5: S.133-136)

Der internationale Vergleich von Präventionsmaßnahmen und erfassten therapeutischen Eingriffen, kann Differenzen aufdecken und Basis für eine Betrachtung der Ursachen sein. In der Folge sollen Hypothesen für die Ursachen der unterschiedlichen Entwicklungen gebildet und mittels einer strukturierten Literaturrecherche diskutiert werden.

Die folgenden Kapitel behandeln die theoretischen Grundlagen der cervikalen intraepithelialen Neoplasie und bildet den theoretischen Rahmen der Diplomarbeit.

1.1 Anatomie und Histologie der Cervix uteri

Die cervikale intraepitheliale Neoplasie ist eine Erkrankung der Zervix, dem sogenannten Gebärmutterhals. Dieser unterteilt sich in die zapfenförmig in die Vagina ragenden Portio vaginalis, als auch einem darüber liegenden Teil, der Portio supravaginalis. Durch den Isthmus uteri ist die Zervix mit dem Corpus uteri verbunden. Gesamt ergeben diese den Uterus bzw. die Gebärmutter. (6: S.20) Der vaginalwärts gerichtete Teil der Portio bezeichnet man auch als Ektozervix. (7: S.773)

Histologisch betrachtet ist die Portio vaginalis von zwei Epithelien geprägt, deren Grenzen sich in Abhängigkeit von hormonellen Einflüssen verschieben. Im Endozervix findet sich ein einreihiges, sekretorisches Zylinderepithel, welches einen vor Infektionen schützenden Mukus produziert. Das Zylinderepithel findet man hierbei vor allem im Zervixkanal. Die Ektozervix ist dagegen von einem mehrschichtigen, unverhorntem Plattenepithel ausgekleidet. (8)

Das unverhornte, mehrschichtige Plattenepithel unterteilt sich histologisch in vier Lagen. Diese Schichten sind dem Differenzierungsfortschritt der ursprünglich basalen, adulten Stammzellen zugeordnet und drücken sich in einer in der Zytologie sichtbaren Veränderung des Zellkerns und des Zytoplasmas aus. Der Zellkern scheint in oberen Schichten pyknotisch, das Zytoplasma wird vermindert anfärbbar und blass. Fehlt unter anderem die nach außen fortschreitende Veränderung, spricht man von einer Dysplasie des Gewebes. (9) Das Stratum basale ist hierbei der tiefste Anteil der Epidermis und liegt der Basalmembran auf. Hier finden sich adulte Stammzellen, die durch eine hohe Mitoserate Ersatz für die sich differenzierenden und abschilfernden Zellen bilden. Die Basalschicht bildet somit die Grundlage der Regenerationsfähigkeit des Epithels. (10)

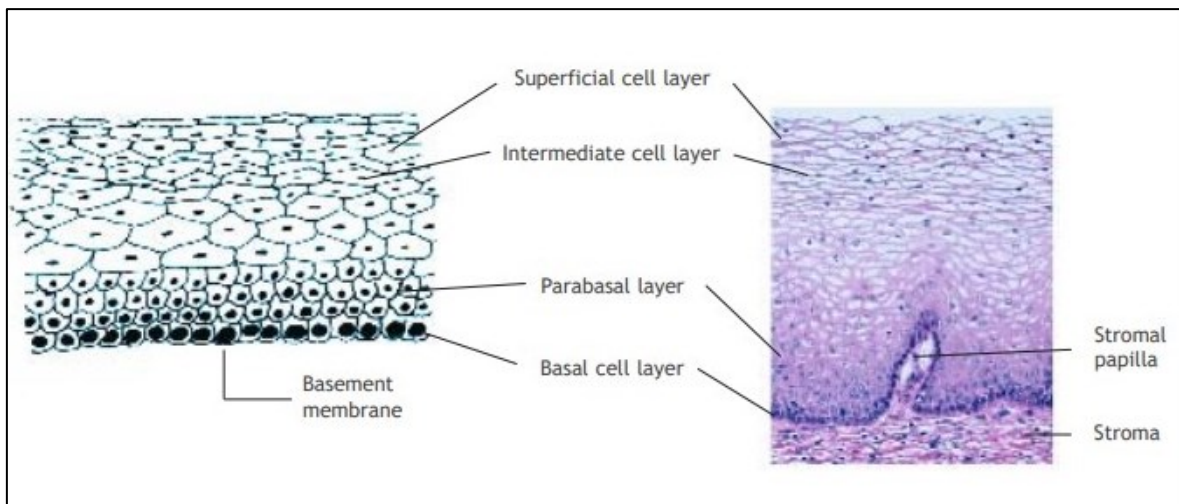


Abb. 1: Aufbau des mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithels (11: S. 3)

Die Zellen des Stratum parabasale bilden mehrere Lagen bis zum Stratum intermedium, dessen Zellen ein ablassendes Zytoplasma bei dichtem Kern aufweisen. Im Stratum superficiale ist der Zellkern stark verdichtet und die Zelle abgeplattet. Diese Veränderungen sind der Differenzierung und dem eingelagerten Glykogen geschuldet, welches der Ernährung der oberflächlichen Epithelschichten dient. (9). Bei einer persistierenden Infektion mit HP-Viren zeigen sich typische morphologische Veränderungen, die sich auch in den Klassifikationen der cervikalen intraepithelialen Neoplasie widerspiegeln.

Der Übergang zwischen den zwei Epithelien der Zervix bezeichnet man als sogenannte squamo-columnar junction (SCJ), die Übergangs- oder Junctionszone. (12) Infolge eines erhöhten Östrogenangebots verschiebt sich diese im Laufe des Lebens. Das Zylinderepithel kann so bis zum äußeren Muttermund oder darüber hinaus reichen. Nach der Menopause verlagert sich diese wieder in den Zervixkanal. (6: S. 173, 7: S. 773, 782-784) Die Verlagerung der endozervikalen Schleimhaut auf die vaginale Oberfläche der Portio bezeichnet man als Ektopie. Die Ektopie erklärt altersabhängige Unterschiede in der Lokalisation von Zervixkarzinomen und deren Vorstufen. Bei gebärfähigen Frauen sind diese bevorzugt an der Portiooberfläche lokalisiert, postmenopausal jedoch eher im Zervixkanal. (13) Je nach Alter und demnach Ort der Läsion kann dies Auswirkungen auf die Diagnostik, Therapie und Outcome der Behandlung haben.

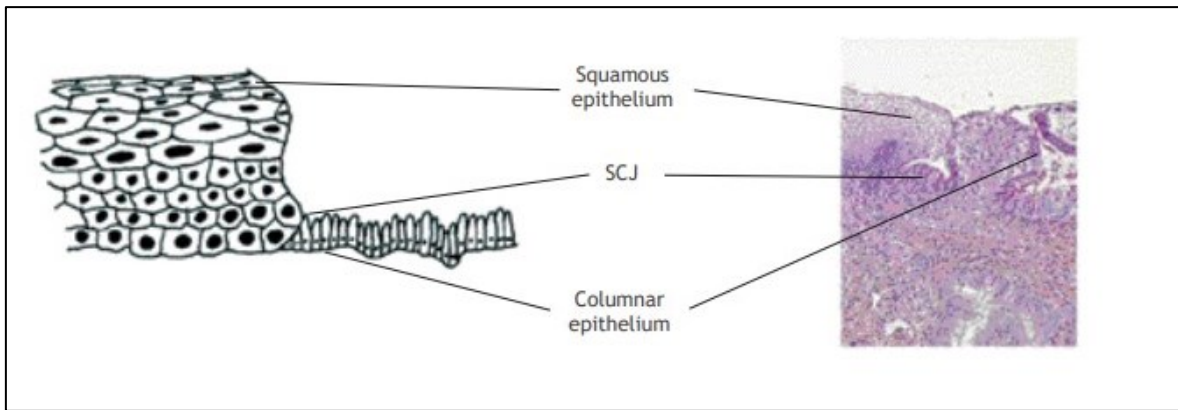


Abb. 2: SCJ: Übergang des mehrschichtigen Plattenepithels zum einreihigen Zylinderepithel (11: S. 5)

Die Übergangszone stellt sich mit einer erhöhten Proliferationsrate als vulnerabler Bereich dar, der prädestiniert für die Entstehung von Metaplasien ist. Die Metaplasie tritt bei fast allen gebärfähigen Frauen auf und beschreibt eine Umwandlung des einreihigen Zylinderepithels zu mehrschichtigem Plattenepithel. (6: S.174, 7: S.782) Der Bereich der metaplastischen Veränderung wird als Transformations- oder Umwandlungszone bezeichnet. (12)

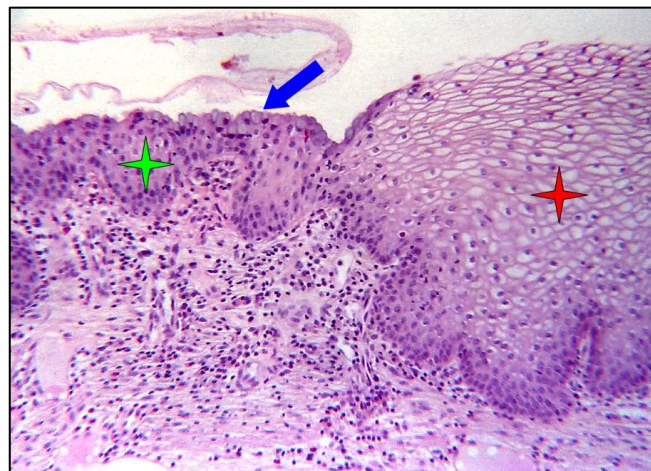


Abb. 3: Transformationszone der Zervix: mehrschichtiges Plattenepithel (roter Stern), Metaplasie (grüner Stern), erhaltenes Zylinderepithel der Endozervix) (14)

Neben der häufig vorzufindenden Metaplasie der Transformationszone, ist diese auch für die Entstehung von Dysplasien prädisponiert. 90 % der CIN-Läsionen sind in der Übergangszone lokalisiert. (7: S.787)

1.2 Cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts mehrten sich Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen viralen Infektionen und der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Vorreiter der später bestätigten Hypothese ist der deutsche Virologe und Forscher Prof. Dr. med. Harald zur Hausen. Zu Beginn konzentrierten sich Thesen des ursächlichen Zusammenhangs mit Viren noch auf Herpes-simplex-Typ-2-Viren. Dessen virales Erbgut konnte jedoch in malignem Gewebe nur bedingt nachgewiesen werden, was Harald zur Hausen zu der Hypothese eines Zusammenhangs mit Genitalwarzen und den dafür ursächlichen HP-Viren führte. Diese Hypothese wurden erstmals 1976 im Journal Cancer Research veröffentlicht. (15) In den folgenden Jahren konzentrierte sich die Forschung seines Teams auf den Nachweis von HP-Viren-Erbmaterial in Kondylomen und später in malignem Gewebe, wodurch erstmals die Feigwarzen verursachenden HP-Viren 6 und 11, als auch die cancerogenen HP-Viren 16 und 18 beschrieben werden konnten. (16) Die Forschung und Erkenntnisse von zur Hausen und seines Teams sind die Grundlage für heutige Präventionsbemühungen. Trotz des heutigen Stellenwertes, trafen die Thesen auf Widerstand aus Teilen der wissenschaftlichen Community. Diese werteten einen ursächlichen Zusammenhang mit Herpes Viren als wahrscheinlicher. 2008 wurde Harald zur Hausen für seine Arbeit zum HP-Virus, als auch die Virologen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier für die erstmalige Isolation des HI-Virus, mit dem Nobelpreis für Medizin gewürdigt. (17S. 55)

1.2.1 Ätiologie

Auf Basis dieser Forschung ist bekannt, dass persistierende Infektionen mit humanen Papillomaviren Voraussetzung für das Entstehen cervikaler intraepithelialer Neoplasien und Zervixkarzinomen sind. Nahezu alle plattenepithelialen Karzinome und 90 % der Adenokarzinome der Zervix sind humanen Papillomaviren zuzuschreiben. (1, 18: S. 64) Die pathologischen Veränderungen treten hierbei primär in der Transformationszone auf, die sich durch eine erhöhte Proliferation und damit Empfindlichkeit gegenüber Papillomaviren auszeichnet. (6: S.174)

1.2.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Entstehen einer CIN und folgend eines Zervixkarzinoms beziehen sich einerseits auf den HP-Virus-Typ und dessen Kanzerogenität, andererseits auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Akquirierung einer HPV-Infektion und das Persistieren dieser. Beeinflussende Faktoren sind hierbei: Promiskuität, mangelnde Hygiene, Nikotinabusus, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und ein geschwächtes Immunsystem. (5: S. 38) Weitere Risikofaktoren sind die Exposition von Diethylstilbestrol, Kontrazeptiva mit Östrogen und Progesteron, als auch eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1). (19: S. 6) Außerdem beschreiben Studien, dass die Anzahl der Sexualpartner (vier oder mehr auf die gesamte Lebenszeit), der Beziehungsstatus (Single-Sein) und eine vorhandene Krankengeschichte mit Chlamydien trachomatis mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert sind. (20)

1.2.3 Klassifikation der cervikalen intraepithelialen Neoplasie

Cervikale intraepitheliale Neoplasien definieren sich als primär HPV-induzierte, dysplastische Läsionen der Cervix Uteri und stellen die Vorstufe des Zervixkarzinoms dar. Die in diesem Krankheitsbild beschriebenen plattenepithelialen Veränderungen sind für bis zu 80 Prozent der präinvasiven und invasiven Zervixläsionen verantwortlich. Hauptabgrenzungsmerkmal zwischen der Vorstufe und der malignen Neoplasie ist die Integrität der Basalmembran - das Überwinden dieser charakterisiert das invasive Zervixkarzinom. (21)

Die Dysplasie der Zervix präsentiert sich über zelluläre Atypien und einer Architekturstörung des gesamten epithelialen Verbundes. Die atypischen Zellen zeigen unter anderem eine erhöhte Proliferationsrate, eine Veränderung der Kern-Plasma-Relation, einer verstärkten Anfärbbarkeit und einem Polaritätsverlust. (22: S.779) Die Dysplasien können in der gynäkologischen Zervixzytologie diagnostiziert werden – das Gewebematerial wird hierfür über den PAP-Abstrich gewonnen. Die Ursache der Dysplasie – eine Infektion mit HPV – kann mittels des Nachweises von HPV-Erbgut bestätigt werden.

Im deutschsprachigen Raum sind zwei große Klassifikationen für die histologische Befundung in Gebrauch. In Verwendung sind sowohl die dreistufige CIN-Einteilung als auch die seit 2014 gültige zweistufige WHO-Klassifikation. (5: S.31,32) Des

Weiteren erfährt die PAP-Klassifikation aufgrund der klaren klinischen Implikationen und Reproduzierbarkeit Anerkennung in der Zytologie. (23) Diese ist international mit der vor allem im angloamerikanischen Raum verwendeten Nomenklatur Bethesda vergleichbar.

1.2.3.1 WHO-Klassifikation

Die zweistufige WHO-Klassifikation dient gleichermaßen wie die CIN-Klassifikation der histologischen Befundung und wurde bewusst der zytologischen Bethesda-Klassifikation angenähert. Die neue WHO-Klassifikation unterteilt die squamösen intraepithelialen Läsionen (SIL) in low-grade SIL (**LSIL**) und high-grade SIL (**HSIL**). Die mittelgradige und schwere Dysplasie (CIN II und III) werden im zweiklassigen System den HSIL zugeschrieben. Die Vereinfachung basiert auf der Annahme, dass eine zu hohe Interobserver-Variabilität vorliegt, um eine eindeutige Unterteilung und Zuordnung von höhergradigen Dysplasien zu gewähren. (24: S. 48) Die Interobserver-Variabilität beschreibt die Abhängigkeit des klinischen Befunds vom Untersuchenden. (25) Des Weiteren unterscheidet die WHO-Klassifikation HPV-assoziierte und HPV-unabhängige Läsionen. Grundlage der Differenzierung ist die möglicherweise aggressivere Verlaufsform von HPV-unabhängigen Tumoren. (26)

Die WHO-Klassifikation charakterisiert eine LSIL durch koilozytäre Atypien mit Zellveränderungen in den oberen zwei Dritteln des Epithels. Proliferierende Basal- und Parabasalzellen finden sich jedoch nur im unteren Drittel. Im Gegensatz dazu, findet man bei HSIL basaloide Zellen und Mitosen auch in den oberen zwei Dritteln. Einerseits können je nach Ausprägung der HSIL weiterhin Koilozyten nachweisbar sein, andererseits kann bereits kein morphologischer Unterschied zwischen den basalen und oberflächlicheren Epithelschichten feststellbar sein. Weitere Charakteristika sind ausgeprägte Atypien des Kerns, geringere Differenzierungen des Zellplasmas und eine Großzahl atypischer Mitosen. (24: S. 50, 27: S. 9)

Die WHO-Klassifikation stellt den aktuellen Standard der histologischen Befundung dar. Eine zusätzliche Angabe in Form der CIN-Klassifikation und Unterscheidung zwischen CIN II und CIN III empfiehlt sich trotzdem bei Frauen mit Kinderwunsch. So kann eine mögliche Regression abgewartet und die Wahrscheinlichkeit geburtshilflicher Komplikationen aufgrund operativer Eingriffe vermindert werden. (28: S. 2, 29)

1.2.3.2 CIN-Klassifikation

Die histologische Klassifikation ist abhängig vom Ausmaß atypischer basaloider Zellen und der daraus resultierenden Architekturstörung des Epithels. Hierfür wird das Epithel in der Begutachtung gedrittelt – daraus definieren sich wiederum drei

Schweregrade der Dysplasie:

- **CIN I**, geringgradige Dysplasie: Atypische Zellen finden sich nur im basalen Drittel des Epithels.
- **CIN II**, mittelgradige Dysplasie: die zellulären Atypien reichen bis in das mittlere Drittel des Epithels.
- **CIN III** oder Carcinoma in situ beschreibt eine schwere Dysplasie, die bis in das oberste Drittel oder über das gesamte Epithel reicht. (22: S.779)

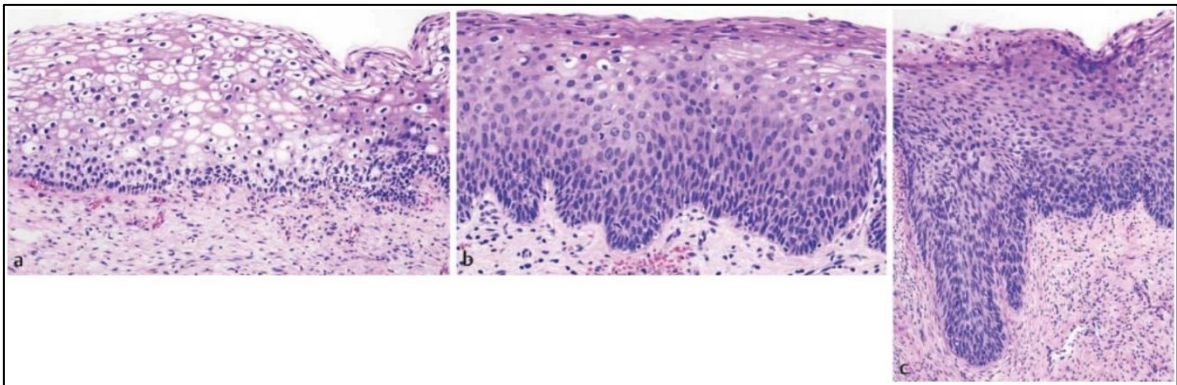


Abb. 4: Histologie der CIN-Stadien: a = CIN-I, b = CIN-II, c = CIN-III (nach 30: S. 105)

1.2.3.3 PAP-Klassifikation

Die zytologische Befundung beruht primär auf der PAP-Klassifikation. Die näher ausgeführte Beschreibung der Nomenklatur erfolgt auf Basis der österreichischen gynäkologischen Zytologie Nomenklatur 2018. Die folgende Tabelle listet die Gruppen der PAP-Klassifizierung vereinfacht auf:

PAP-Klasse	Erläuterung
0	Nicht beurteil- oder auswertbar
I	Normales, altersentsprechendes Zellbild
II	Entzündliche, degenerative oder atrophe Veränderung, nicht maligne
III	stärker ausgeprägte entzündliche, degenerative oder atrophe Veränderung mit unklarer Dignität
IIID	HPV-assoziierte Zellveränderungen, äquivalent zu einer LSIL oder CIN-I
IIIG	Atypische glanduläre Zellen
IV	Zellen einer hochgradigen squamösen Läsion (HSIL), äquivalent zu einer CIN II-III
V	Zellen eines invasiven Plattenepithelkarzinoms, Adenokarzinoms oder andere Tumorzellen

Tabelle 1: PAP-Klassifikation (31: S.9)

1.2.3.4 Gegenüberstellung verschiedener Klassifikationssysteme

Die folgende Gegenüberstellung zeigt potenzielle Überlappungen der Klassifikationssysteme und beschreibt diese in Bezug auf die Pathogenese einer HPV-Infektion. In den letzten Jahren erfolgten Annäherungen der histologischen und zytologischen Klassifikationssysteme, sodass die histologische WHO-Klassifikation deutliche Ähnlichkeiten zur zytologischen Bethesda-Nomenklatur zeigt. Vorteil ist die vereinfachte Zuordnung der Befunde. (24) Differenzen zeigen sich vor allem zwischen den aktuellen Klassifikationssystemen und den zuvor verwendeten Klassifikationen der jeweiligen Untersuchungstechnik.

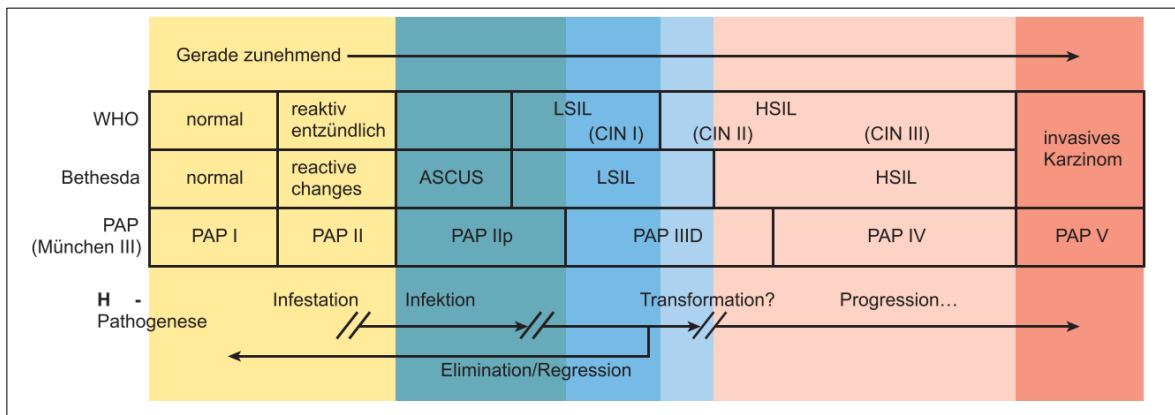


Abb. 5: Gegenüberstellung von Klassifikationssystemen cervikaler Präkanzerosen (nach 7: S.785)

In den S3-Leitlinien zur Prävention des Zervixkarzinoms wird im deutschsprachigen Raum die alleinige Verwendung der WHO-Nomenklatur kritisiert. Hauptargument ist die Gefahr, dass durch eine zweistufige Klassifikationen Indikationsstellungen für therapeutische Eingriffe impliziert werden, die unter der CIN-Klassifikation nicht gegeben wären. Beispiel ist das Klassifizieren von niedrig- bis mittelgradigen Dysplasien als HSIL, was zu einer nicht indizierten Übertherapie führen kann. Die WHO-Klassifikation soll jedoch gemeinsam mit der CIN-Klassifikation angeführt werden. (5: S.31,32) In Österreich bleibt aufgrund der klinischen Bedeutung weiterhin die Einteilung in PAP-Gruppen erhalten. Die PAP-Klassifizierungen und deren Definitionen wurden in den letzten Jahren verstärkt den Bethesda-Klassifikationen angeglichen, um eine internationale Vergleichbarkeit zu wahren. Die bestehenden klinischen Implikationen bleiben jedoch ident. (23)

1.3 Humane Papillomaviren

Humane Papillomaviren sind unbehüllte DNA-Viren und besitzen ein ringförmiges, doppelsträngiges Genom (dsDNA). Dieses codiert je nach Phase der Infektion für frühe (early, E-Proteine) oder späte Virusproteine (late, L-Proteine). Diese Proteine, vor allem aber die Schlüsselproteine E6 und E7, tragen über die Inaktivierung von Tumorsuppressorproteinen und Einflussnahme auf die Wachstumsregulation zur Entartung von Körperzellen bei. (32)

1.3.1 Klassifikation

Humane Papillomaviren sind Teil der Familie der Papillomaviridae und werden in der viralen Taxonomie in fünf Gattungen unterteilt. Die bekannten humanen Genera werden als α -, β -, γ -, μ - und ν -Papillomaviren bezeichnet. Die Einteilung beruht auf der Basensequenz des offenen Leserahmens des für L1 transkribierenden viralen Gens. Eine Besonderheit kommt der α -Gattung zu, denn die Viren dieses Genus können als einzige neben der verhornten Haut auch eine Schleimhautinfektion verursachen. (32, 33)

Somit können abhängig von der Gattung und auch Typ des humanem Papillomavirus unterschiedliche plattenepitheliale Läsionen entstehen. Im Hinblick auf die klinische Konsequenz unterscheidet man sowohl nach dem onkogenen Risiko zwischen high- und low-Risk-HP-Viren, als auch zwischen Viren der intermediären Risikogruppe für die sich hinsichtlich der Kanzerogenität nur begrenzte Belege finden lassen. Die fortbestehende Infektion mit High-Risk-HP-Viren resultiert in einem mehr als 30-fach höheren Risiko eine HSIL zu entwickeln als mit Low-Risk-HP-Viren. (7: S. 784)

Niedrig cancerogen sind die HPV-Typen **6, 11, 42, 43, 44** und **53**. Vor allem **6** und **11** spielen eine Rolle als Verursacher der Condylomata acuminata, den Feigwarzen. Die Hochrisikogruppe mit den Typen **16, 18, 45, 56** und **58** sind häufig im Zusammenhang mit invasiven Plattenepithelkarzinomen anzutreffen. Hiervon sind bis zu 70 % mit HPV 16 oder HPV 18 assoziiert. (34) Des Weiteren zählen laut der internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) **31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58** und **59** zu den cancerogenen humanen Papillomaviren. Begrenzte Belege finden sich für die Typen **26, 53, 66, 67, 68, 70, 73** und **82**. (19: S. 6)

1.3.2 Übertragung

Die Übertragung von HPV findet über direkten Hautkontakt, demnach primär über Geschlechtsverkehr statt. In seltenen Fällen können auch kontaminierte Flächen als indirekter Übertragungsweg dienen. Hauptübertragungsweg sind der Vaginal- und Analverkehr, als auch der Oralverkehr. Mikrotraumata des Epithels sorgen dafür, dass HP-Viren eindringen, die Basalzellen infizieren und diese sich in weiterer Folge replizieren können. (7: S.784, 32: S. 256) In 80 bis 90 % der Fälle erfolgt nach der Erstinfektion eine Revision, in 10 – 20 % der Fälle persistieren diese. Hält diese Infektion über zwölf Monate an, besteht laut Studien ein Risiko von bis zu ~28 % eine CIN zu diagnostizieren. (35). Diese persistierenden Infektionen sind aber nicht nur Voraussetzung für eine CIN, sondern auch Hauptverursacher des Zervixkarzinoms. Vor allem HSIL (CIN II-III), können in 30 bis 40 % der Fälle in einem invasiven Zervixkarzinom resultieren. (17)

1.3.3 Pathogenese

Die Infektion mit HP-Viren erfolgt über den direkten Hautkontakt, primär ist hierbei der Anogenitaltrakt betroffen, sekundär der Oropharyngealtrakt. Mikrotraumata des mehrschichtigen unverhornten Epithels bieten eine Eintrittspforte, wodurch die Basalmembran viral exponiert ist. HP-Virionen binden primär an diese und erst über weitere Schritte an den Basalzellen des mehrschichtigen Epithels. Dies steht im Gegensatz zu typischen Virusinfektionen, die über eine primäre Bindung an der Zelloberfläche charakterisiert sind. (36)

Das Stratum Basale besteht aus adulten Stammzellen und sogenannten transit-amplifying-cells (TAC). Diese Basalzellen bilden ein stetig vorhandenes Reservoir für die oberen Schichten des Epithels und ermöglichen eine stetige Regeneration. (37: S. 363). Nach der Bindung an die Basalmembran und darauffolgend den Zellen des Stratum Basale erfolgt die Endozytose, das virale Uncoating und die Freisetzung des Genoms. Dieses dringt in den Nukleus ein und liegt zu Beginn der Infektion episomal vor. (36) Der Zugang zu den Basalzellen und dessen Ressourcen ist essenziell für den Lebenszyklus des HP-Virus. (38: S. 1) Hier kommt es zur viralen Genexpression und Produktion von 20-100 extrachromosomalen Kopien der viralen DNA pro Zelle. (37: S. 363) Für diese Prozesse werden Polymerasen und weitere Proteine des Wirts rekrutiert. Vor allem die viralen Replikationsfaktoren E1 und E2 medieren diese Prozesse. E2 reguliert des Weiteren die Transkription und

damit die Proteinbiosynthese, die je nach Konzentration des E2-Proteins aktiviert oder unterdrückt wird. (38: S. 3)

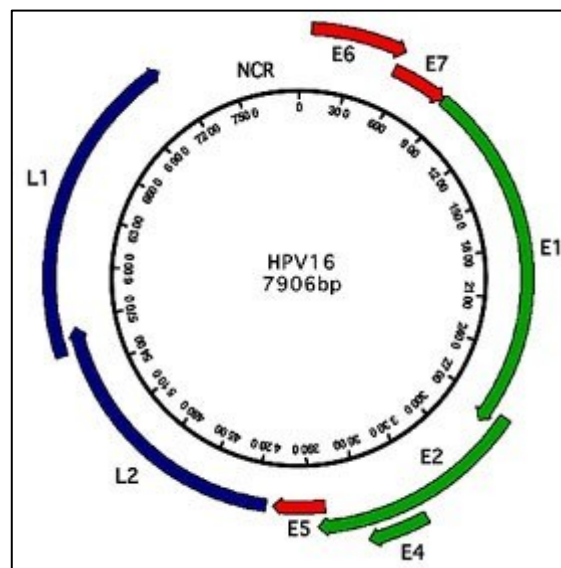


Abb. 6: Genom des HP-Virus-16 (39: S. 34)

Das virale Erbgut kann bei der Infektion der basal liegenden Zellen entweder episomal vorliegen oder in das Genom des Wirtes integriert sein. Studien beschreiben die Integration des Genoms als möglichen Meilenstein der Tumorgenese. Die Integration kann zu einer Störung des offenen Leserahmens für E2 führen, was zu einer verminderten Expression des dazugehörigen Proteins führt. Die fehlende negative Rückkopplung erhöht die Expression der onkogenen Proteine E6 und E7. (40) E6 und E7 sind Kernstück der kanzerogenen HPV-Typen 16 und 18. E6 bindet an p53 und hemmt so die Apoptose. Somit können Kontrollpunkte des Zellzyklus überwunden werden. E7 bindet an und hemmt das Retinoblastom-Protein, welches den Übergang der G1-Phase zur S-Phase reguliert. Im Zusammenspiel führen beide Proteine zu einer vermehrten Teilung ohne Kontrollmechanismen und dadurch zu einer genetischen Instabilität und möglichen malignen Entartung. (38: S. 3, 41)

Bei Teilung der infizierten Zellen des Stratum Basale, wird das virale Genom ebenfalls den Tochterzellen vererbt. Physiologisch differenzieren sich diese Zellen bei der Migration zum Stratum Granulosum. Sie treten aus dem Zellzyklus aus und sind somit nicht mehr mitotisch aktiv. E7 sorgt jedoch über die Bindung an das Retinoblastom-Protein für eine vermehrte Expression von S-Phase-Genen. Die Zelle erhält den Zellzyklus und nimmt keine terminale Differenzierung an. Ab

diesem Zeitpunkt kommt es zur vermehrten Produktion viraler DNA, welche in Virionen gepackt wird und über abschilfernde Hautschuppen die Ansteckung neuer Wirte ermöglicht. Hierfür sind vor allem die Proteine L1 und L2 verantwortlich, die maßgeblich am Aufbau der Kapsid-Hülle beteiligt sind. (37: S. 364, 38: S. 2-5)

Aufgrund des mehrjährigen und meist stufenartigen Verlaufs eignen sich Screeningmaßnahmen und regelmäßige Kontrollen sehr gut, um frühzeitig Veränderungen zu erfassen und therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

1.3.4 Verlauf der HPV-Infektion und CIN

Die Persistenz von HPV-Infektion führt nachweisbar zu Dysplasien und neoplastischen Veränderungen der Zervix. (1) Bei einem gewissen Teil der Patientinnen kann jedoch neben dem Fortschreiten der intraepitheliale Läsionen auch eine Regression oder Persistenz der aktuellen Läsion beschrieben werden. Schätzungsweise die Hälfte der HPV-Infektionen bilden sich innerhalb eines Jahres zurück, wobei insgesamt 70 bis 90 % der HPV-Infektion innerhalb von 24 Monaten nicht mehr nachgewiesen werden können. Mindestens 10 % persistieren und können zu weiteren Veränderungen führen. (42: S. 216)

Entsteht eine cervikale intraepitheliale Läsion Grad I, kommt es in 60 % den Fällen zu einer Regression, in 30 % zu einer Persistenz. In 10 % der Fälle schreitet diese zu einer Läsion dritten Grades fort, in ein Prozent der Fälle kommt es zur Invasion. Bei einer CIN-Grad II erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Progression auf 20 % (CIN Grad III) und fünf Prozent (Invasion), bei einer gleichzeitigen Abnahme der Regressionswahrscheinlichkeit (40 %). Bei diagnostizierter CIN III reduziert sich diese auf 33 %, wobei bereits zwölf % der Läsionen bösartig werden und die Basalmembran durchbrechen. Jedoch kann auch bei fortgeschrittenen Läsionen eine Regression in ein Drittel der Fälle auftreten. (43: S. 9, nach 44)

Schweregrad der Läsion	Regression	Persistenz	Progression zu CIN3	Progression zu einem invasivem Karzinom
CIN1	60%	30%	10%	1%
CIN2	40%	40%	20%	5%
CIN3	33%	<55%	-	>12%

Tabelle 2: Entwicklung cervikaler intraepithelialer Neoplasien (43: S. 9, nach 44)

Die Raten der Regression, Persistenz und Progression hängen hierbei stark vom Typ des HP-Virus ab. Im Kontrollarm der VIVIANE-Studie (35) wurden Frauen älter als 25 Jahre mit persistierenden HP-Virus-Infektionen über einen sechsmonatigen und zwölfmonatigen Zeitraum untersucht. Im Kontrollarm der Patricia-Studie (20, 45) wurde das Augenmerk auf die Altersgruppe von 15 bis 25 Jahren gelegt. Bei VIVIANE wurde das höchste Risiko einer Progression und Entstehung einer CIN I-II Läsion bei HPV-33 und HPV-16 beobachtet. Ebenfalls erhöhtes Risiko konnte bei persistierenden Infektionen mit HPV-18, 31 und 45 beobachtet werden. Im Vergleich zu nicht-onkogenen HP-Viren ist das Risiko der Entwicklung einer Läsion innerhalb von sechs Monaten bei HPV-33 auf das 30 bis 40-fache, bei HPV-16 auf das 20-fache erhöht. Ähnliche Ergebnisse konnten in Patricia beschrieben werden, wobei das Risiko für eine Progression in der Altersgruppe unter 25 Jahren niedriger ist. Für HPV-33 und HPV-16 wurden eine Erhöhung des Risikos feiner CIN-I-Läsion auf das Vierfache, für das Entstehen einer Läsion CIN-II auf das Zehnfache beschrieben. (35: S. 2431-2434, 45)

1.4 Epidemiologie

Aufgrund des eindeutigen Zusammenhangs von zervikalen Neoplasien und der Persistenz von HP-Viren, ist eine epidemiologische Betrachtung auf mehreren Ebenen sinnvoll. Neben dem Krankheitsbild der malignen Neoplasie, sind die Vorgängerläsionen der cervikalen intraepithelialen Neoplasie und eine Beschreibung des Infektionsgeschehens mit HP-Viren von Bedeutung. Hierbei sind weitreichend Daten für das Zervixkarzinom verfügbar, zu den Vorgängerläsionen und HPV-Infektionsgeschehen ist das Monitoring und Reporting in den meisten Staaten begrenzt.

1.4.1 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist weltweit sowohl der vierthäufigste maligne Tumor bei Frauen als auch die vierthäufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache. 2018 sind schätzungsweise 570.000 neue Fälle aufgetreten. 311.000 Todesfälle sind dem Zervixkarzinom zuzuschreiben, wobei die Häufigkeit dieser in lower- und lower-to-middle-income-countries stark erhöht ist. Das Zervixkarzinom ist hier (Ost-, Süd-, Zentral- und Westafrika) die häufigste Ursache für Todesfälle durch Krebs bei Frauen. Die Weltgesundheitsorganisation beschreibt eine bis zu zehn Mal höhere Inzidenz und Mortalität in Afrika und Süd-Ost-Asien als in Australien und Neuseeland. (46: S. 394, 47, 48)

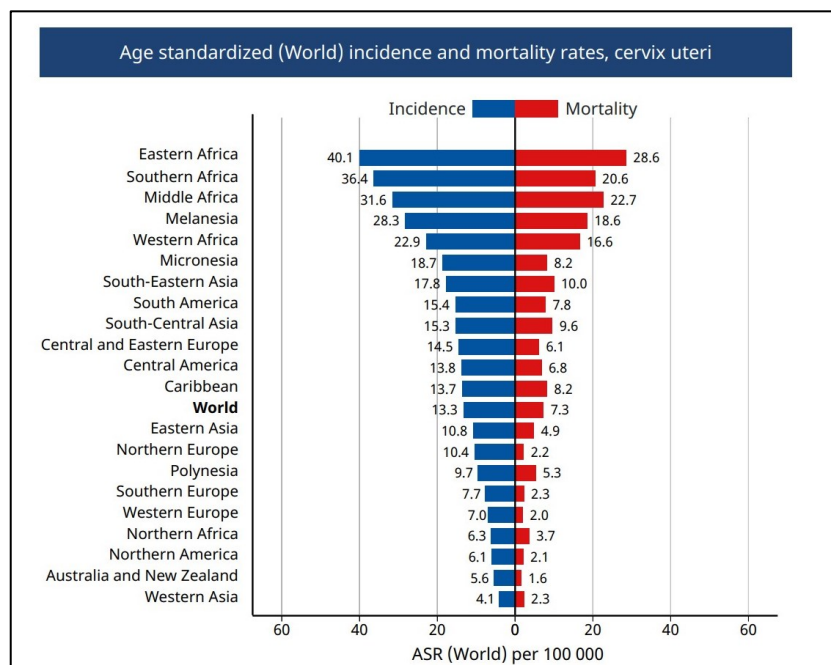


Diagramm 1: regionale Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms (altersstandardisiert, 2020) (47)

In Europa erkrankten 2020 zwischen 7 bis 14,5 von 100.000 Frauen an einem Zervixkarzinom, wobei sich auch hier deutliche Unterschiede zwischen West- und Osteuropa zeigen. (47) Weltweit liegt die durchschnittliche altersstandardisierte Inzidenz bei 13,1 pro 100.000 Frauen, wobei die Angaben von < 5 Erkrankungen im Nahen Osten (Irak, Iran, Saudi-Arabien, Ägypten etc.) bis zu 75 (Eswatini) pro 100.000 Frauen reichen. (48)

1.4.2 HPV-Infektionen

Die Infektion mit humanen Papillomaviren gehört zu den häufigsten sexuell übertragbaren Viren. Vier von fünf Personen infizieren sich im Laufe des Lebens

mindestes einmal mit HP-Viren. Diese extreme Verbreitung gepaart mit der einer möglichen Persistenz der Infektion führt in der Bevölkerung zu einer großen Anzahl an zytologischen Veränderungen, malignen Vorgängerläsionen, bis hin zum Zervixkarzinom. (32: S. 255, 49: S.12)

Unabhängig vom HPV-Typ beschreiben Schätzungen eine weltweite Prävalenz von 11,7 %. (50) Die weltweite Prävalenz der hoch cancerogenen HP-Viren 16 und 18 beträgt bei Frauen mit unauffälliger Zytologie 3,9 %. Bei LSI-Läsionen (CIN-I) sind diese bei 25,8 % der Patientinnen nachweisbar, bei HSI-Läsionen (CIN-II bis III/CIS) zu 51,9 %. Bei Zervixkarzinomen können allein diese 2 HP-Viren zu 69,4 % belegt werden. In weiteren 20% der Zervixkarzinome können die Typen 31,33,35,45,52 und 58 nachgewiesen werden. Die Prävalenz von Infektion mit HP-Viren ist hierbei stark altersabhängig. Das größte Vorkommen findet sich in der Altersgruppe unter 25 Jahren, als auch zwischen 25 bis 34 Jahren. Ebenfalls wird bei Frauen über 55 Jahren ein erhöhtes Vorkommen beschrieben. (51: S. IV, 89-91)

1.5 Diagnostik

1.5.1 Methoden der Diagnostik

Diagnostische Methodik der Wahl ist Jahrzehnte lang die zytologische Untersuchung des PAP-Abstriches. Nunmehr bahnen sich Veränderungen in der primären Wahl an, sodass eine zunehmende Anzahl an Staaten im Screening auf den direkten Nachweis von HPV-Erbgut setzen. (52) Des Weiteren ist die Kolposkopie wichtiger Teil des Diagnosealgorithmus. (28) Zur Erhöhung der Spezifität von primären HPV-Testungen stehen außerdem die Verwendung von weiteren Biomarkern im Raum. (53: S. 88)

1.5.1.1 Zytologie

Die zytologische Befundung basiert auf der konventionellen oder der sogenannten liquid-based bzw. Dünnschichtzytologie (LBC). Im Allgemeinen wird von der österreichischen Gesellschaft für Klinische Pathologie und Molekularpathologie und der österreichischen Gesellschaft für Zytologie die LBC empfohlen. Für die Dünnschichtzytologie sprechen eine höhere Qualität der Abstriche und eine mögliche Überschneidung mit HPV-basierten Untersuchungen. Die Materialentnahme hierfür erfolgt mit einem Spatel von der Portiooberfläche oder mit einer Bürste aus dem Zervixkanal. Die Gewinnung mittels angefeuchtetem Wattestäbchen wird nur in Sonderfällen, bspw. einer Atrophie, angewandt. Unmittelbar nach Entnahme der Zellen, wird das Material fixiert. Für die konventionelle Zytologie eignen sich Fixationssprays oder die Verwendung von 96-prozentigem Alkohol für einen Zeitraum von zehn Minuten. In der Dünnschichtzytologie erfolgt dies in einem Gefäß mit Fixierlösung. (5: S. 50-52, 23)

Nach der Fixation erfolgt die Färbung des Präparats nach Papanicolaou. Bereits in den 1930er und 1940er Jahren wurde der Grundstein für die noch heute verwendete trichomatische Färbung gelegt. Die Färbemethode besteht aus der Verwendung von Hämatoxylin, sowie einer Plasmafärbung mit Orange G-6 und einem Polychromfarbstoff wie Eosin-Azurblau. Orange G-6 dient der Färbung von Keratin im Zytoplasma, Eosin-Azurblau der Beurteilung des Zytoplasmas und Nukleolen. (54, 55)

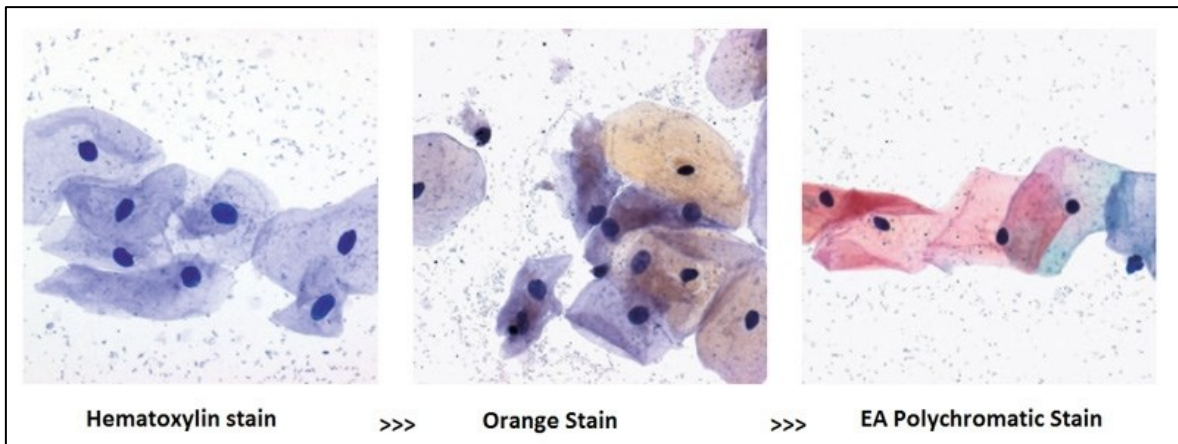


Abb. 7: Färbung nach Papanicolaou (56)

Mit Färbung des Präparats erfolgt die Befundung und Klassifikation. Beweisend für eine Infektion mit HP-Viren sind die sogenannten Koilozyten, Keratinozyten, die durch eine perinukleäre Aufhellung und einen hyperchromatischen Zellkern charakterisiert sind. (57) Angewandte Klassifikationssysteme sind die PAP-, Bethesda-, WHO- und CIN-Nomenklatur. Neben der Klassifikation werden von der österreichischen Gesellschaft für Pathologie auch die Beurteilung der Abstrichqualität empfohlen. Wichtiges Kriterium ist hierbei die Repräsentativität, die eine ausreichende Anzahl epithelialer Zellen aus der Transformationszone beschreibt. (23)

1.5.1.2 Nachweis von HPV-Erbgut

Im Allgemeinen zeichnen sich Tests zum Nachweis von HP-Virus-Erbgut durch eine hohe Sensitivität und einer niedrigen Spezifität aus, weswegen eine Anwendung im Sinne einer Triage empfohlen wird. (58: S. 5) Die S3-Leitlinie beschreibt, dass nur jene HPV-Testverfahren angewendet werden dürfen, die auch die HP-Virus-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 nachweisen können. Des Weiteren werden Grenzwerte der Sensitivität und Spezifität relativ zu bereits verfügbaren Tests definiert. (53: S. 60)

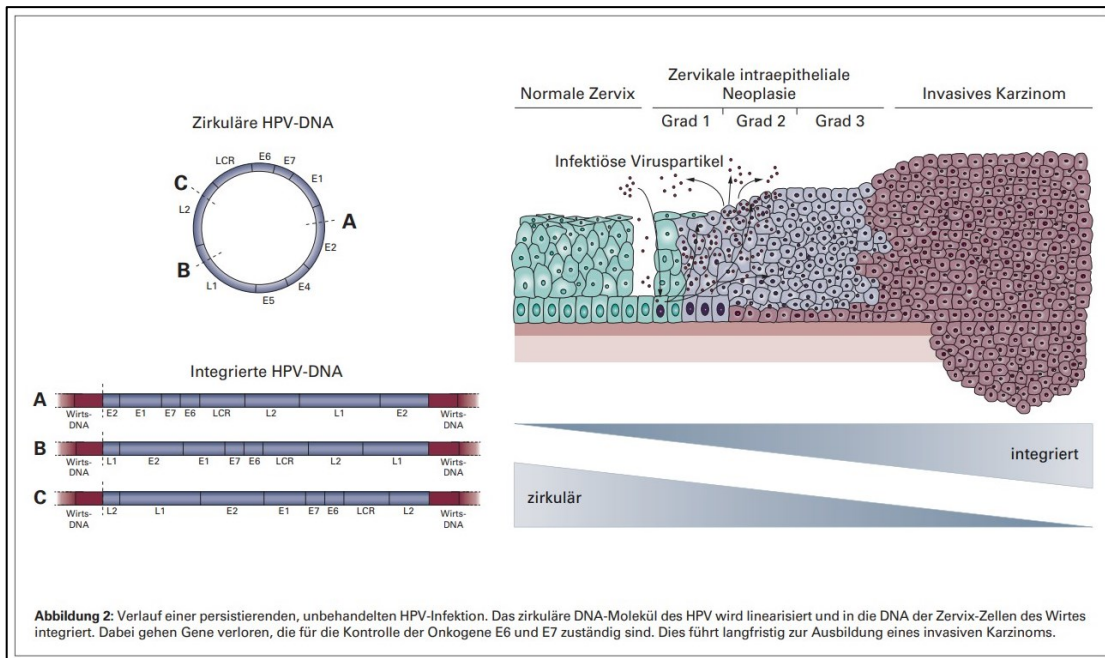


Abb. 8: Integration von HPV-Erbgut als Grundlage für den Nachweis einer Infektion (59)

Der Nachweis von HPV-Erbgut kann einerseits die Ursache von Veränderungen der Zervix uteri bestätigen, andererseits eine Infektion beschreiben, die noch keine Veränderungen zur Folge hatte. Grundlage der Testung ist das Vorliegen des viralen Genoms im Zellkern oder die Integration des HPV-Genoms in die Wirtszelle, den Zellen des Epithels. Man unterscheidet unterschiedliche Testsysteme, die DNA oder RNA-basiert virale Gene oder Proteine wie L1, bzw. Onkogene wie E6 oder E7 nachweisen. Nach dem Abstrich des Materials erfolgt die DNA-Extraktion, die Vervielfältigung des Erbmaterials mittels PCR, Hybridisierung und Auswertung. (53: S. 61-62, 59)

1.5.1.3 Kolposkopie

Weiteres wichtiges Instrument der Diagnose ist die kolposkopische Untersuchung der Portio. Hierbei können unter sechs bis 40-facher Vergrößerung Veränderungen des Epithels sichtbar werden. Weiterer Teil ist die sogenannte Essigsäureprobe: bei atypischem Epithel treten nach 30 Sekunden charakteristische weißliche Verfärbungen auf. Eventuell kann auch die Schiller'sche Jodprobe Verwendung finden, bei der gesundes Epithel aufgrund des eingelagerten Glykogens eine Braunfärbung aufweist. Veränderte Zellen präsentieren sich hell. (60) Sind bei der Kolposkopie auffällige Veränderungen des Gewebes sichtbar, kann eine Biopsie mit histologischer Abklärung Aufschluss geben. (28)

1.5.1.4 Biomarker

Je nach Fortschritt der HPV-Infektion sind unterschiedliche virale oder zelluläre Produkte im Epithel vorhanden. Diese Proteine sind histologisch und zytologisch in Abstrichen nachweisbar. Während HPV-Tests die Präsenz des Virus bestätigen, können Biomarker Aufschluss über die Virusaktivität geben. (61: S. 29-35)

Laut den S3-Leitlinien können momentan jedoch keine ausreichenden Beweise beschrieben werden, die einen Einsatz von Biomarkern für das primäre Screening rechtfertigen können. Eventuell können diese in einer Triage ergänzende Bedeutung finden, um eine verbesserte Risikoabschätzung zu erreichen. Eine auf die Biomarker ausgerichtete p16/Ki-67-Färbung zeugt hierbei von einer höheren Sensitivität als die herkömmliche Zytologie, jedoch niedriger als ein HPV-Erbgut-Nachweis. (53: S. 93)

1.5.2 Diagnosealgorithmus am Beispiel Österreichs

Die Diagnostik zervikaler intraepithelialer Neoplasien erfolgt in Österreich primär über auffällige zytologische Befunde, welche je nach Ergebnis über weitere Maßnahmen spezifiziert werden. Maßnahmen zur näheren Abklärung sind der HPV-Test, eine erneute Zytologie, die kolposkopische Untersuchung oder eine Biopsie (Probeexzision über Knipsbiopsie oder endozervikale Kürettage) mit anschließender histologischer Befundung. Dies dient der Verifizierung einer CIN I-III (LSIL, HSIL) und IAS.

Auffällige zytologische Befunde werden über das opportunistische primäre Screening mittels Zytologie, oder über die ab 30 Jahren alle 3 Jahre empfohlene HPV-Testung mit darauffolgender zytologischer Triage, fassbar.

Allgemein wird empfohlen, dass hochgradig auffällige zytologische Läsionen sofort abzuklären sind, während bei niedriggradigen oder grenzwertigen Befunden weitere Optionen verfügbar sind. Als hochgradig auffällig gelten zytologische Befunde mit einer PAP-Klassifikation III oder höher, bzw. eine PAP-II mit eingeschränkten Qualitätskriterien. Diese liegen bspw. bei zellarmen Abstrichen oder einer reduzierten Beurteilbarkeit vor.

Zur Abklärung einer **PAP-III** sollte innerhalb von drei Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Wird eine Infektion mit hoch-Risiko-HPV-Viren nachgewiesen,

folgen die kolposkopische und histologische Abklärung. Ist diese negativ sollte eine differentialdiagnostische Betrachtung stattfinden.

Bei einem in der Zytologie aufgetreten Befund **PAP-IV**, sollte eine Kolposkopie mit Biopsie und einer histologischen Befundung erfolgen. Bestätigt sich hier eine CIN/SIL, AIS oder ein Karzinom, erfolgt eine Therapie entsprechend den Leitlinien. Bei negativer Histologie wird die Zytologie nach drei Monaten wiederholt. Therapeutische Maßnahmen sind die LLETZ und ECC.

Bei einer **PAP-V** beschriebenen Läsion erfolgt eine zeitnahe Kolposkopie mit Biopsie. In der histologischen Abklärung steht der Nachweis eines invasiven Vorganges im Vordergrund. Bei fehlendem Nachweis erfolgt zur genaueren Betrachtung eine diagnostische Konisation.

Allgemein wird die histologische Abklärung der PE oder ECC bei hochrisiko-HPV-Infektion und einer PAP-III, einer PAP-IV oder einer PAP-V durchgeführt. Die Schweregrade der Dysplasie werden im Rahmen der CIN-Klassifikation, als auch der an der Bethesda-Klassifikation angelehnten WHO-Klassifikation, beschrieben. Bei einer CIN I (LSIL) wird eine erneute Kolposkopie mit PE/ECC nach sechs bis zwölf Monaten empfohlen, bei einer CIN II (HSIL) eine Kolposkopie mit PE/ECC nach max. sechs Monaten und einem Kontrollzeitraum von einem Jahr. Bei einer CIN III (HSIL) wird ein therapeutisches Vorgehen nach den Leitlinien empfohlen. Ausnahme sind Frauen unter 25 bei denen die Läsion vollständig einsehbar ist und kein Verdacht auf Invasion besteht. Hierbei kann bis zu zwei Jahre lang in sechsmonatigen Abständen kontrolliert werden. (28)

1.6 Prävention und Screening

Infektionen mit humanen Papillomaviren gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Erkrankungen (32: S. 255) und dies mit weitreichenden Folgen für das Gesundheitssystem. Die Erkrankungen betreffen nicht nur die Zervix, sondern auch weitere Tumore der Anogenitalregion (AIN, PAIN, VIN, VaIN, PIN) und des Mund-Rachen-Raums.(6: S. 153-155, 172, 188)

Laut WHO müssen gewisse Voraussetzungen für die Sinnhaftigkeit von Präventions- und Screeningmaßnahmen erfüllt sein: Die Erkrankung muss häufig genug sein, diese ist mit einer signifikanten Mortalität verbunden, effektive Behandlungsmöglichkeiten sind für frühe Formen der Erkrankung vorhanden und

eine präsymptomatische Entdeckung zeigt klare Vorteile gegenüber einer Behandlung einer bereits symptomatisch in Erscheinung getretenen Stufe. Präventionsmaßnahmen zur Eindämmung des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen erfüllen die genannten Kriterien, sodass seit den 1960er Jahren Bemühungen vorhanden sind. (58: S. 6, nach 62)

Die Prävention des Zervixkarzinoms basierte hierbei Jahrzehnte auf der zytologischen Auswertung von PAP-Abstrichen. Erst seit den 1980ern und den Entdeckungen von Harald zur Hausen, ergaben sich aufgrund des bestätigten kausalen Zusammenhangs zwischen HPV-Infektionen und des Zervixkarzinoms neue Optionen der Prävention. Dieser Fortschritt findet Ausdruck in der seit 2006 verfügbaren primärpräventiven Impfung, als auch der sich in der Sekundärprävention anbahnende Switch zum erregerspezifischen Screening und dem direkten Nachweis von HPV-Erbgut im Probenmaterial.

1.6.1 Primärprävention

Grundlage der primären Krankheitsprävention ist die HPV-Impfung. Die Wirksamkeit und Effektivität der Prävention von Krebsvorstufen ist mit hohem Evidenzgrad gesichert. In der europäischen Union erfolgte die erstmalige Zulassung eines HPV-Impfstoffes (Gardasil-4®) Ende 2006. (2, 34: S. 1-4, 63). 2021 sind neben dem weiterentwickeltem nonavalenten Impfstoff Gardasil-9® der bivalente Impfstoff Cervarix® verfügbar. Cervarix® konzentriert sich hierbei auf die hochonkogenen HPV-Typen 16 und 18, während Gardasil-9® neben den High-Risk-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 auch Proteinbestandteile niedrig onkogener Typen wie 6 und 11 beinhaltet. (53: S. 8-9)

Die Immunisierung erfolgt über mindestens zwei Dosen. Bei der empfohlenen Verabreichung der Impfung zwischen dem neunten und dem 14. Lebensjahr sind bei beiden Impfstoffen zwei Dosen mit einem Mindestabstand von fünf Monaten vorgesehen. Ab dem vollendeten 15. Lebensjahr empfehlen sich drei Impfdosen. Impfzeitpunkte sind hier beim Cervarix®-Impfstoff der Monat 0,1 und 6, bei Gardasil-9® die Monate 0, 2 und 6. (64) In Österreich sind die Impfungen seit der Zulassung 2006 verfügbar, jedoch erst seit Februar 2014 Teil des kostenfreien Kinderimpfprogramms. (65, 66: S.43)

Die primäre Krankheitsprävention über Impfungen ist je nach Nation unterschiedlich umgesetzt. Nur selten weisen Staaten ein kostenfreies und niederschwellig zugängliches Immunisierungsprogramm vor. Hierbei zeigen sich große Diskrepanzen zwischen sogenannten high-income-countries (HIC) und lower-to-middle-income-countries (LMIC). Wurden in Europa und Amerika HPV-Impfprogramme in mehr als 77 % bzw. 85 % der Nationen eingeführt, beschränkt sich die Einführung in LMIC Ende 2019 auf nur 41 % der Staaten. Aufgrund der unterschiedlichen Bevölkerungsgrößen haben somit weltweit 70 % der Mädchen keinen Zugang zu HPV-Impfprogrammen. Doch selbst in Vorreiterstaaten wie Australien und Neuseeland betrug die Durchimpfungsrate 2019 noch nicht die angestrebten 90 % - diese erreichen hierbei 77 %, europäische und nordamerikanische Schätzungen beschreiben 35 % der Population, die die finale Dosis erhalten haben. (67)

1.6.2 Sekundärprävention

Die Sekundärprävention des invasiven Zervixkarzinoms war in den letzten Jahrzehnten durch die zytologische Beurteilung des PAP-Abstrichs geprägt. Dieser wurde bereits 1928 von George N. Papanicolaou präsentiert (68) und fand in den 1960 bis 1970er Jahren Einzug in den klinischen Alltag. Seit den Entdeckungen von Harald zur Hausen und seines Teams häufen sich Tests zum direkten Nachweis von HPV-Erbgut. Studien beschreiben hierzu eine bis zu 70 % höhere Effektivität des HPV-basierten Screenings im Vergleich zur herkömmlichen Zytologie. (69) Weltweite Untersuchungen, vor allem aus Australien, legen nahe, dass die umgesetzten Primärpräventionen, als auch der Switch von Zytologie-basiertem Screening zu HPV-basiertem Screening, deutliche Auswirkungen auf die Inzidenz von invasiven Zervixkarzinomen zeigen. (3, 69). Grundlage der Veränderung von Präventionsprogrammen und einer verstärkten Integration von HPV-Erbgut-Testungen sind Studienergebnisse, die im Vergleich zur Zytologie eine höhere Sensitivität bei niedriger Spezifität beschreiben. (53: S. 59) Die höhere Sensitivität führt zu einer besseren Aussagekraft eines negativen Ergebnisses und einer größeren Gewissheit für die Patientinnen. Die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse ist bei der zytologischen Untersuchung höher. Die erhöhte Anzahl an falsch Positiven bei Testungen auf HPV-Erbgut birgt jedoch die Gefahr einer

Überbehandlung bzw. -diagnostik, weswegen eine Triage mit Zytologie und adäquaten Screeningabständen von Nöten sind. (58: S. 2, 30-31)

Diese Erkenntnisse führen zu einem Strukturwandel der Sekundärprävention, sodass einerseits hybride Verfahren wie HPV/PAP-Co-Tests Verwendung finden, als auch bereits vollständige Umstiege zum HPV-basierten Screening mit Triage vollzogen wurden. 2017 setzte Australien den Wechsel vom zweijährlichen Zytologie-basierten Screening zum alle fünf Jahre stattfindenden HPV-basierten Screening um. (70)

Der Umstieg vom Zytologie-basierten Screening zu einem effektiven und effizienten HPV-basierten-Screeningmodell benötigt jedoch nicht nur den Wechsel der Testmethode, sondern eine weitreichende Neuaufstellung des Präventionsprogrammes. Auf Basis einer Analyse des Nutzens und Risikos der Maßnahmen, beschreiben die European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening unter anderem folgende Empfehlungen zur Implementation eines HPV-Screeningprogrammes:

1. Zugunsten eines organisierten, populationsbasierten Screenings sollte eine Abkehr von opportunistischen Vorgangsweisen erfolgen.
2. Klare Definition der Altersspanne und Zielpopulation: Hierbei sollten HPV-Tests als Primärtest nicht vor dem 30. Lebensjahr angewendet werden, um eine Überdiagnose und Überbehandlung von selbstlimitierenden CIN-II zu verhindern. Bei zuvor negativem Befund kann der Endpunkt des Screeningprogrammes ähnlich den empfohlenen Alterslimits der zytologischen Untersuchung zwischen 60 und 65 Jahren liegen.
3. Bei zuletzt negativem Befund können Screeningintervalle auf fünf Jahre verlängert werden. Dies kann einerseits Kosten reduzieren, andererseits auch die Wahrscheinlichkeit einer Überdiagnostik und -behandlung verringern.
4. Außerhalb der beschriebenen Altersspanne bleibt die zytologische Primäruntersuchung als Option erhalten.
5. Zur Reduktion potenzieller Überdiagnostik und -behandlung wird das sekundäre Testen, die sogenannte zytologische Triage bei positivem Befund empfohlen. Das direkte Überweisen zur Kolposkopie wird nicht empfohlen.

Abhängig vom Ergebnis der Zytologie kann eine Kolposkopie oder ein erneutes Testen notwendig sein. (71: S. 45-48, 130).

1.7 Therapie der CIN

Therapeutische Maßnahmen einer CIN sind operativer Natur. Hierbei unterscheidet man zwischen ablativen und exzisionalen Verfahren. Ablative Methoden beinhalten die Laservaporisation und Kryotherapie. Goldstandard ist ein Exzisionsverfahren, die Schlingenexzision der Transformationszone (LLETZ). Die Exzision mittels Laser und die Messerkonisation stellen weitere Methoden der Resektion dar. Grundsätzlich sind bei CIN-II oder CIN-III exzisionale Verfahren Standard. (5: S.133-136)

Indikationen für eine operative Therapie sind: Das Persistieren einer CIN-I (LSIL) über zwei Jahre, eine high-risk-HPV-Infektion über zwei Jahre mit Zusatzindikationen oder abweichenden Befunden, eine HSIL (CIN-II oder III), als auch der Verdacht auf eine Frühinvasion, AIS oder eine wiederkehrende pathologische Zytologie ohne dazu fassbarem histologischen Korrelat. (28: S. 1238)

1.7.1 Ablative Verfahren

Ablative Verfahren sind vor allem Teil des abwartenden Managements, bei welchem unter regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Verlauf niedriggradiger intraepithelialer Läsionen verfolgt und bei Bedarf behandelt wird. Kontrollabstände betragen hierbei je nach Fall sechs bis zwölf Monate. Mögliche Indikation der Oberflächendestruktion sind LSIL wie Kondylome oder eine CIN I. (28: S. 1237)

1.7.2 Exzisionale Verfahren

Zu den exzisionalen Verfahren gehören sowohl die Konisation mittels Messer oder Laser als auch die ambulant anwendbare Alternative LLETZ mit der Gewebe durch eine Diathermieschlinge entfernt wird. Die LLETZ oder auch Large loop excision of the transformation zone genannt, stellt den Goldstandard der exzisionalen Verfahren dar.

Ziel der Konisation ist die Entfernung in toto. Hierbei richtet sich die Form des Konus nach der in der Kolposkopie vermuteten Ausdehnung der Läsion, als auch nach der Position der Transformationszone. Infolge des veränderten Östrogenangebots in unterschiedlichen Lebensphasen, verschiebt sich diese bis zum äußeren Muttermund oder darüber hinaus. Nach der Menopause verlagert sich diese wieder in den Zervixkanal. Um die betroffenen und relevanten Anteile der Transformationszone zu entfernen, empfiehlt sich demnach im gebärfähigen Alter

ein eher breiter und flacher Konus, in der Menopause ein schmaler und tiefer Konus. Des Weiteren sollte bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung nur knapp im Gesunden reseziert werden. (6: S. 173, 72: S. 455-457, 810)

1.8 Ausgangssituation der Diplomarbeit

Cervikale intraepitheliale Neoplasien treten bei ca. 900 von 100.000 Frauen/Jahr auf. Im Mittel liegt das Erkrankungsalter dieser Präkanzerosen bei 34 Lebensjahren. Die persistierende Infektion mit HP-Hochrisiko-Viren ist Voraussetzung für die Entwicklung der Vorläuferläsionen des Zervixkarzinoms. (1) Die bisherigen Präventionsmaßnahmen zeigen bereits deutliche Auswirkungen auf die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms, die Einführung der HPV-Impfung 2007 kann mit dem angehenden demografischen Wandel zu einer weiteren Abnahme führen. (3) In diesem Zusammenhang erwartet man auch einen Rückgang der operativen Eingriffe, die bei fortgeschrittenen Vorläuferläsionen indiziert sind.

Für Österreich sind hierfür nur wenige Analysen verfügbar. Es stellt sich die Frage, ob Veränderungen statistisch fassbar sind, Vorsorgebemühungen in der Häufigkeit von Konisationen Ausdruck finden und wie diese im internationalen Vergleich zu deuten sind.

In der Diplomarbeit sollen potenzielle Entwicklungen der Anzahl der durch CIN indizierten Konisationen im internationalen Vergleich dargestellt und analysiert werden. Aus diesem sollen in weiterer Folge Hypothesen für die Ursachen der unterschiedlichen Entwicklungen gebildet werden und mittels einer strukturierten Literaturrecherche diskutiert werden.

1.9 Forschungsfrage und Zielsetzung der Diplomarbeit

Kern der Diplomarbeit ist die retrospektive Analyse und statistische Auswertung der in Österreich durchgeführten Anzahl an Konisationen im Zeitraum von 2002 bis 2020.

Im internationalen Vergleich sollen potenzielle Differenzen aufgezeigt und dazu mögliche Ursachen diskutiert werden. Ein besonderes Augenmerk wird auf die umgesetzten präventiven Maßnahmen (HPV-Impfung, Screening) und deren Auswirkungen auf die Häufigkeit der operativen Eingriffe gelegt.

Fragestellungen, die in der Diplomarbeit behandelt werden, sind:

- Welche Entwicklung zeigt die jährlich erfasste Anzahl an durchgeführten Konisationen im Zeitraum von 2002 bis 2020 in Österreich und im internationalen Vergleich?
- Welchen Einfluss auf die Entwicklung der jährlich durchgeführten Konisationen zeigen Meilensteine der Prävention (HPV-Impfung, HPV-Screening) im Zeitraum von 2002 bis 2020?
- Welche Hypothesen können für potenzielle Unterschiede zwischen Österreich und der internationalen Entwicklung formuliert werden?

Ziel ist es, die Entwicklung der durchgeführten Anzahl an Konisationen im internationalen Vergleich darzustellen und die möglichen Ursachen von entstandenen Diskrepanzen zu diskutieren.

2 Methode

Zur Beantwortung der Forschungsfrage dienen eine strukturierte Literaturrecherche, deskriptive Statistik und die Gegenüberstellung des österreichischen Systems mit ausgewählten Vergleichsstaaten. Die Auswahl der zu vergleichenden Staaten wird in einem strukturiertem Auswahlverfahren ermittelt, gereiht und ausgewählt.

Die im Vergleich erfassten Staaten, deren Systeme und Daten werden beschrieben und mit den Präventionsmaßnahmen Österreichs verglichen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Entwicklung der therapeutischen Intervention, respektive den Konisationen, welche auf die Entwicklung operativ zu behandelnder Vorgängerkonisationen des Zervixkarzinom hinweisen.

Um die dafür notwendigen Informationen zu recherchieren, wird eine strukturierte Literaturrecherche mittels Boolescher Suchoperationen durchgeführt. Plattform für die Suche ist MEDLINE®. Ergänzend dienen sowohl offizielle Informationen der nationalen Gesundheitsbehörden als Grundlage zur Darstellung des bestehenden Präventionssystems und dessen Maßnahmen, als auch die Rohdaten internationaler Statistik- oder Gesundheitsbehörden als Quelle für epidemiologische Betrachtungen. Beispiele hierfür sind die AIHW Procedure data cubes (Australien), das statistische Bundesamt Deutschland oder das nationale Gesundheitsservice des Vereinigten Königreichs (National Health Service, U.K.). Diese Daten werden öffentlich verfügbar in verschiedenen Datensets oder Online-Tools zugänglich gemacht oder am Beispiel Österreichs kostenpflichtig angeboten. Die epidemiologischen Daten aus dem Zeitraum von 2002 bis 2020 werden im Rahmen einer deskriptiven Statistik analysiert und ausgewertet. Häufigkeiten werden beschrieben und grafisch aufgearbeitet, die Zeitreihe wird auf Trendwenden analysiert und die Dynamik wird beschrieben.

Zielgröße ist die Anzahl der Konisationen, die aufgrund einer CIN indiziert waren. Eine Betrachtung der Konisationen in Abhängigkeit von präventiven Meilensteinen wird angestrebt, um mögliche Auswirkungen dieser auf die Anzahl der operativ-therapeutischen Interventionen zu untersuchen. Die relevantesten Meilensteine der Zervixkarzinomprävention sind: das Jahr der bundesweiten Einführung der HPV-Impfung, das Jahr der Einführung von primärpräventiven Impfungen für beide

Geschlechter, das Jahr des Wechsels von zytologischen Screeningmaßnahmen zu einem HPV-Erbgut-basiertem Programm und das Jahr der Einführung eines organisierten Screeningprogramms. Weitere bedeutende Variablen sind die Durchimpfungsraten der Zielgruppen, der HPV-Status der Bevölkerung und die öffentliche Verfügbarkeit der Aufzeichnungen zu den Diagnosen cervikaler intraepithelialer Neoplasien und Karzinomen.

Auf Basis der Ergebnisse der deskriptiven Statistik im internationalen Vergleich werden Hypothesen für die Ursachen einer möglichen unterschiedlichen Entwicklung erstellt. Diese Hypothesen sollen auf Basis einer strukturierten Literaturrecherche erarbeitet werden.

2.1 Auswahl der zu vergleichenden Nationen

Ein auf Kriterien basierendes Auswahlverfahren stellt die Entscheidungsgrundlage für die Auswahl der Vergleichsstaaten dar. Dieses Verfahren dient der Auswahl von zwei Vergleichsstaaten für Österreich. Ziel ist es, konträre Herangehensweisen und deren Folgen bei ähnlicher Qualität des Gesundheitssystems abzubilden. Die Vergleichsauswahl soll sowohl eine Betrachtung der relativen Schwächen und Versäumnisse als auch Stärken der Systeme ermöglichen. Daraus lassen sich in weiterer Folge Potentiale und Risiken der konträren nationalen Strategien ableiten.

Diesem Gedanken entsprechend besteht die Grundausswahl des Auswahlverfahrens primär aus europäischen oder sogenannten „westlichen“ Nationen, die im Bereich des Gesundheitssystems und der Wissenschaften in einem strukturellen und kulturellen Näheverhältnis zu Österreich stehen.

Eine Zufallsauswahl bzw. Stichprobe könnte den zuvor beschriebenen Grundkriterien und demnach der Zielsetzung widersprechen. Dieser Hintergrund setzt die Erfüllung bestimmter Grundkriterien voraus. Angelehnt an Auswahlssystemen der Ökonomie, respektive Verfahren in Ausschreibungen oder Marketingabteilungen zur Erfassung der Kundenzufriedenheit bezogen auf definierte Produktkriterien (KANO-Modell), erfolgt die Auswahl der zu vergleichenden Staaten auf Basis des Erfüllungsgrades bestimmter Kriterien. Diese unterteilen sich in Muss-Kriterien und Kann-Kriterien. Die Muss-Kriterien sind ausschlaggebend für einen Vergleich. Kann-Kriterien und deren Erfüllung sind nicht

zwingend notwendig, bieten jedoch weitere Möglichkeiten Systemunterschiede im deskriptiven Vergleich darzustellen.

Die Auswahl der zwei Vergleichsstaaten erfolgt auf Basis eines Muss-Kriteriums und sechs weiteren Kann-Kriterien.

Muss-Kriterium, welches die zu vergleichende Nation erfüllen muss, ist:

- Öffentliche Verfügbarkeit der Daten zur Anzahl der Konisationen pro Jahr seit ~2002 (\pm drei Jahre).

Die weiteren Kriterien Kann-Kriterien können individuelle Ausmaße annehmen:

- Einführungsjahr der HPV-Impfung in das nationale Impfprogramm
- Geschlechtsunabhängige Impfung: Ja oder Nein
- Kostenübernahme der Primärprävention - staatlich finanziert oder private Finanzierung
- Art des sekundären Präventionsprogrammes: organisiert oder nicht organisiert (opportunistisch)
- Kostenübernahme der Sekundärprävention– staatlich finanziert oder private Finanzierung
- Jahr des Switchs zu HPV-basiertem Screening

Um im Vergleich zu Österreich sowohl ein möglichst differenziertes Bild zu erhalten als auch die Auswirkungen eines effektiven Präventionsprogrammes darstellen zu können, sollte zumindest eine Vergleichsnation ein internationales Best-Practice-Beispiel sein.

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien der Auswahl dargestellt. Jene Nationen zu denen öffentlich zugängliche Daten recherchiert werden konnten, sind Teil der engeren Auswahl. Farblich markiert sind die Nation, die das jeweilige Kriterium am besten (grün) und am geringsten zufriedenstellend (rot) erfüllen:

Nation	Verfügbarkeit von öffentlichen Daten zu Konisation / Jahr	Jahr der Einführung des Impfprogramms	Geschlechts-unabhängige Impfung	Kostenübernahme der Primärprävention staatlich / privat	Sekundäres Präventionsprogramm organisiert/ nicht organisiert	Kostenübernahme Sekundärprävention staatlich / privat	Jahr des Switchs zu HPV-basiertem Screening
Österreich	✓	2014	Ja	staatlich	opportunistisch	staatlich (primäre HPV-Tests privat)	-
Australien	✓	2007	Ja, seit 2013	staatlich	organisiert (seit 1991, NCSP)	staatlich	2017
U.K.	✓	2008	Ja, seit 2019	staatlich	organisiert (seit 1988, NHSCSP)	staatlich	2019
Niederlande	~	2009	ab 2021	staatlich	organisiert (seit 1999, NIP)	staatlich	2016
Deutschland	✓	2009	Ja, seit 2018	staatlich	organisiert (seit 2020)	staatlich	2020, abhängig vom Alter
Frankreich	✓ (ab 2013)	2007	Ja, seit 2020	teilweise Rückerstattung	opportunistisch	teilweise Rückerstattung	-
Spanien	x	2007	Nein, nur für Männer in Risikogruppen	staatlich	teilweise organisiert, abhängig von Region	staatlich	regional unterschiedlich
Kanada	kostenpflichtig	2008	Ja, seit 2016. Manche Provinzen früher	staatlich	organisiert, tlw. Provinzen mit opportunistischem System	staatlich	-

Tabelle 3: Entscheidungsgrundlage für die Auswahl der Vergleichsstaaten (grün =Vorreiter; rot = Nachzügler)

Für den internationalen Vergleich wurden neben Österreich zwei weitere Nationen ausgewählt. Diese sind Australien und Frankreich. Grundlage dieser Entscheidung ist, dass beide Staaten das Soll-Kriterium erfüllen, welches notwendig für den weiterfolgenden Vergleich notwendig ist. Dieses Kriterium definiert sich als zentral erfasste Anzahl der aufgrund von Präkanzerosen durchgeführten Konisationen der Cervix uteri pro Jahr seit ~2000 (\pm drei Jahre). Spanien und Niederlande stellen keine öffentlich zugänglichen Daten zur Verfügung. Frankreich erfasst die Daten einerseits in der SNIIRAM-database, andererseits auch im Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Zugang zu den Daten erhält man über das öffentlich zugängliche Portal ScanSante der 'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Australien stellt die Daten der jährlich durchgeführten medizinischen Leistungen auf der Website des AIHW in sogenannten data-cubes zur Verfügung.

Ausschlaggebend für die Wahl von Australien ist seine internationale Rolle als Vorreiter in der Zervixkarzinomprävention und somit als Best-Practice-Beispiel. So

nimmt Australien nicht nur bei der Einführung von Impfprogrammen, sondern auch bei der Etablierung eines strukturierten Sekundärpräventiven HPV-Screenings eine anerkannte Vorreiterrolle ein. (73) Frankreich zeigte im Vergleich dazu ein geringeres Engagement, als auch eine geringe gesellschaftliche Akzeptanz der HPV-Impfung. In Frankreich fehlen ein vollständig kostenfreies Impfprogramm, als auch ein organisiertes Screeningprogramm. (74, 75) Die Wahl von Frankreich kann im Vergleich eine potenzielle Entwicklung bei wenig effektiven Maßnahmen beschreiben.

2.2 Datenakquise

Die Aufzeichnung der Diagnosen und durchgeführten medizinischen Leistungen erfolgt international standardisiert über den ICD-Code bzw. über nationale Leistungskataloge. Grundsätzlich relevante Klassifikationscodes zur Beantwortung der Forschungsfrage sind:

- **N87:** Dysplasie der Zervix uteri
 - N87.0: CIN I; niedriggradige, squamöse intraepitheliale Läsion (LSIL)
 - N87.1: CIN II; mittelgradige Dysplasie der Cervix uteri
 - N87.2: Hochgradige zervikale Dysplasie ohne nähere Angaben, **exklusive** CIN III (D06)
- **D06:** Carcinoma in situ der Cervix uteri mit oder ohne Angabe einer hochgradigen Dysplasie, CIN III
- **C53:** bösartige Neubildung der Cervix uteri (76)

Im Gegensatz zur Klassifikation von Krankheitsbildern, werden medizinische Leistungen je nach Staat in eigenen Leistungskatalogen klassifiziert. Am Beispiel Österreichs sind diese im LKF-Katalog gelistet – hierbei findet man bis 2008 Curettagen/ Konisationen und Cerclagen zusammengefasst unter der numerischen Bezeichnung **3782**, ab 2009 als Konisation unter der alphanumerischen Bezeichnung **JK020**. Die gesuchten Daten können in der benötigten Auflösung dem Datenportal STATcube, der statistischen Datenbank der Statistik Austria kostenpflichtig entnommen werden. (77) Die französische Klassifikation medizinischer Leistungen erfolgt seit 2005 über die Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), Konisation werden hierbei unter der Bezeichnung **JKFA031** erfasst. (78)

In Australien können Aufzeichnungen medizinischer Leistungen dem Australian Institute of Health and Welfare kostenfrei entnommen werden. Seit 2000 sind so Daten zur Anzahl der durchgeführten medizinischen Eingriffe und Diagnosen öffentlich verfügbar. Diese sind vollständig in sogenannten Data-cubes als .xls-files abrufbar. Daten zu den gesuchten operativen Eingriffen finden sich in Procedure data cubes online verfügbar, statistische Aufzeichnungen zu den Behandlungsdiagnosen in Principal diagnosis data cubes. (79, 80) Inzidenzen und Mortalitäten zu Krebsdiagnosen sind in der Australien Cancer Database (ACD) erfasst und ebenfalls in sogenannten Data tables zugänglich.(81)

Statistische Aufzeichnungen zu französischen Gesundheitsdaten sind seit 2013 öffentlich über das Datenportal ScanSanté der 'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) abrufbar und in der gesuchten Auflösung verfügbar. Sowohl die Diagnosen als auch die Anzahl der Konisationen können über die Suchmaske MCO par diagnostic ou acte auf dem Portal abgefragt werden. (82) Daten zur nationalen Inzidenz und Mortalität werden vom nationalen Krebsinstitut - dem Institut National du Cancer (INCa) - im Zeitraum von 1980 bis 2018 online als Datenset bereitgestellt. (83)

Die Verantwortung zur Aufzeichnung der österreichischen Gesundheitsdaten trägt die Statistik Austria, die Bundesanstalt für Statistik Österreich. Hierbei können Daten in grober Auflösung kostenfrei und öffentlich abgerufen werden, eine detailliertere Darstellung ist kostenpflichtig. Am Beispiel der Diagnosen sind nur Daten der International shortlist for hospital morbidity tabulation (ISHMT) kostenfrei. Eine genaue Aufschlüsselung nach ICD-10 oder eine Darstellung der medizinischen Leistungen, primär der Konisationen, sind kostenpflichtig.

Zur Akquise der notwendigen österreichischen Daten wird ein zeitlich temporäres Abonnement im Datenportal STATcube abgeschlossen. Hierbei können in einem Zeitraum von 14 Tagen 100.000 Werte für eine Einmalzahlung von 50 EUR abgerufen werden. (84)

Die akquirierten Daten der jeweiligen nationalen Portale und Behörden werden extrahiert und mittels Microsoft Excel zusammengeführt und grafisch aufbereitet.

Trotz der internationalen Standardisierung der Diagnosen im Rahmen der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD), sind bei der

Interpretation der Daten Limitationen zu erwähnen. Am Beispiel der Altersstandardisierung werden je nach Nation unterschiedliche Referenzbevölkerungen herangezogen. Die Altersstandardisierung beschreibt ein statistisches Rechenverfahren, welche Daten an eine Vergleichsbevölkerung anpasst und gewichtet. (85) So sind beispielsweise Österreichs und Frankreichs Daten bzw. Inzidenzen/ Mortalitäten an die europäische Standardbevölkerung angepasst, Daten aus Australien orientieren sich an der australischen.

Eine weitere Limitation ergibt sich beim Vergleich absoluter Zahlen. Die Staaten weisen eine unterschiedliche Bevölkerungsstruktur und Größe auf, sodass ein direkter Vergleich, bspw. der Anzahl an Diagnosen, nicht zielführend ist. Alternativ können jedoch die jeweiligen nationalen Entwicklungen miteinander verglichen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Österreich

3.1.1 Prävention in Österreich

3.1.1.1 Primärprävention in Österreich

Seit der europäischen Zulassung 2006 sind zwei Impfstoffe gegen HPV-Infektionen in Österreich verfügbar. Noch im selben Jahr spricht Österreich eine Impfpflicht aus, jedoch müssen hierfür die Kosten privat getragen werden. Seit Februar 2014 ist die Impfung geschlechtsunabhängig Teil des Kinderimpfprogramms. Österreich war somit die erste europäische Nation in der sich Mädchen und auch Buben im Alter von neun bis zwölf Jahren ohne privat zu tragende Kosten immunisieren lassen konnten. Bis zum vollendeten 15. Lebensjahr ist dies zu einem vergünstigten Selbstkostenpreis von ca. 70 EUR möglich, dieser variiert jedoch nach Bundesland. Aufgrund der COVID-19-Pandemie ist dies bis zum 16. Lebensjahr erweitert worden. Im Oktober 2022 beschließen die neun Gesundheitsräte eine kostenfreie Impfung bis zum 21. Lebensjahr – dies soll bereits ab 2023 umgesetzt werden. Seit 2016 wird der 9-fach HPV-Impfstoff Gardasil®-9 im nationalen Kinderimpf- bzw. Schulimpfprogramm angewendet. (49: S. 23-24, 65, 66: S.43, 86: S.45, 87)

Trotz des niederschweligen staatlichen Angebotes erreicht Österreich laut Schätzungen nur Durchimpfungsraten von unter 40 % in der Zielpopulation. Hierbei erfasst die Steiermark als einziges Bundesland vollständige Daten. Mit Stand März 2021 beschreibt die Impfdokumentation der Wissenschaftlichen Akademie für Vorsorgemedizin, dass 37 % der elf- bis 16-Jährigen zwei Impfungen, 47 % zumindest eine Impfung erhalten haben. (88, 89)

Um die Akzeptanz der Impfung zu erhöhen, werden dank der Initiative der Fachgesellschaften - primär der österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe - seit 2021 Informations- und Awarenesskampagnen organisiert. Das Ziel dieser HPV-Allianz ist eine Erhöhung der Durchimpfungsrate. Dies findet Ausdruck in der 2022 stattgefunden steirischen Impfwache mit Informationsveranstaltungen in Schulen und der Möglichkeit sich über das steirische Impfnetzwerk impfen zu lassen. (90)

Die Leitlinien zur Prävention von HPV-assoziierten Erkrankungen empfiehlt eine geschlechtsunabhängige und frühzeitige Impfung, möglichst vor ersten sexuellen Kontakten im Alter zwischen 9 und 14 Jahren. Ebenfalls besteht ein starker Konsens, dass impfnaive Jugendliche zwischen 15 und 17 Jahren geimpft werden sollen. Starker Konsens und ein schwacher Empfehlungsgrad besteht für eine Impfung zwischen 18 und 26 Jahren. (91: S. 3-4) Im österreichischen Impfplan wird die Impfung allen Personen bis 30 Jahren unabhängig vom Geschlecht empfohlen, älteren Personen optional. (86: S. 45-46) Diese Empfehlungen entstammen der Leitlinie bzw. den Fachgesellschaften, die tatsächlich gesundheitspolitische Umsetzung beschränkt den kostenfreien Zugang je nach Alter.

3.1.1.2 Sekundärprävention in Österreich

Die am häufigsten angewandte Screeningmethode in der Sekundärprävention Österreichs ist zum Stand 2021 die zytologische Auswertung des PAP-Abstrichs. Seit 2015 zeichnet sich mit der Veröffentlichung eines Positionspapiers der Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) ein Wandel ab. Das primäre Screening mittels HPV-Tests wird seitdem ermöglicht, die darauffolgende Leitlinie integriert dies ebenfalls. (92) Dies hat jedoch noch nicht in einem strukturellen Umbau des österreichischen Präventionsprogrammes Ausdruck gefunden.

2019 veröffentlichte das Ludwig-Boltzmann-Institut eine Studie mit dem Ziel, eine Entscheidungsgrundlage für die Implementation von HPV-Screening-Tests zu schaffen. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Wirksamkeit, Kosteneffektivität und notwendige Architektur des Präventionsprogrammes gelegt. Die aktuelle Sekundärprävention Österreichs wird hierbei als opportunistisches System beschrieben. Dies bedeutet, dass Screeninguntersuchungen von der Initiative der Patientin oder des/ der behandelten Arztes/ Ärztin abhängen. Im Vergleich zu anderen Nationen wie Australien werden keine personalisierten und spezifischen Erinnerungen für das Screening ausgesprochen, sodass Screeningabstände und -häufigkeiten in der Zielpopulation stark schwanken können. So nehmen 24 % der Frauen nicht und weitere 6 % kaum an den zytologischen Screenings teil. (93: S. 9, 94: S. 34)

Grundsätzlich finden die zytologischen Screenings im Rahmen des Programms der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung statt. Dieses kann ab 18 Jahren jährlich in Anspruch genommen werden, Einladungen werden jedoch bei Personen unter 40 Jahren nur alle drei Jahre, bei Personen über 40 Jahre alle zwei Jahre ausgesprochen. (94: S. 5) In Bezug auf die Prävention von Zervixkarzinomen können Frauen ab dem 18. Lebensjahr einen PAP-Abstrich und zytologische Befundung pro Jahr in Anspruch nehmen. Das vorgesehene Routineintervall liegt bei drei Jahren, wenn nach drei initialen Abstrichen negative Ergebnisse vorliegen. Das Screeningende wird, bei zuvor negativen Resultaten, mit 70 Jahren angegeben. Unabhängig von der Vorsorgeuntersuchung, besteht des Weiteren die Möglichkeit eines PAP-Abstriches im Rahmen des einmal jährlichen gynäkologischen Untersuchungsprogrammes. (93: S. 62-65)

2015 veröffentlichte die HPV-Task-Force der ÖGGG ein Positionspapier mit der Empfehlung, das österreichische Screeningprogramm anzupassen und primäre HPV-Tests als Möglichkeit zu etablieren. Eine routinemäßige Ko-testung sollte vermieden werden, eine alternierende Anwendung der Zytologie und HPV-Testung stellt jedoch eine valide Option dar. Bei Anwendung primärer HPV-Tests und positivem Ergebnis soll die zytologische Untersuchung aufgrund der hohen Spezifität als Diagnosetest eingesetzt werden. (92) In der zeitlich darauffolgenden Leitlinie wird allen Frauen ab 30 Jahren ein HPV-Test im Abstand von drei Jahren empfohlen. (28) Trotz Forderungen der Fachrichtungen müssen die Kosten primärer HPV-Tests zum Stand 2021 privat oder über eine Zusatzversicherung entrichtet werden.

Für eine nachhaltige Implementation von HPV-Tests als primäre Screeningmethode empfiehlt das Ludwig-Boltzmann-Institut eine Umwandlung des opportunistischen Screenings zu einem zentral organisierten Programm mit umfassendem Monitoring und Evaluationsmaßnahmen. Des Weiteren sollen Einladungs- und Erinnerungssysteme neben einer verstärkten Aufklärung und Informationspolitik die Akzeptanz und Teilnahme in der definierten Zielpopulation erhöhen. Den größten präventiven Nutzen bei moderaten Kosten und Miteinbeziehung einer möglichen Überbehandlung wird einem primären HPV-Screening zugeschrieben, welches Frauen ab 30 Jahren alle drei Jahre zum Test lädt. Für Frauen zwischen 20 und 29 Jahren soll das primäre Screening mittels Zytologie erfolgen. Im Gegensatz zum

bestehenden opportunistischen System ist dies kostenintensiver, führt aber zu deutlich geringeren Erkrankungen und Todesfällen. (93: S. 9-12)

Zum Stand 2022 sind HPV-Screenings weiterhin nicht staatlich finanziert, das Screening-Programm bleibt opportunistisch organisiert.

3.1.2 Epidemiologie in Österreich

In Österreich können 2 % der bei Frauen neu diagnostizierten malignen Neoplasien dem Zervixkarzinom zugeschrieben werden. Ca. 9 von 100.000 Frauen sind von einer malignen Entartung der Zervix betroffen. Die Neuerkrankungen nehmen seit 1983 stetig ab, sodass die altersstandardisierte Inzidenz von 26,4 auf 9,5 pro 100.000 Frauen (2018) gesunken ist. Referenz der Altersstandardisierung ist die europäische Standardbevölkerung von 2013. Gleichermäßen ist eine Abnahme der Mortalität von 7,3 auf 2,8 (2018) zu beobachten, wobei die Veränderungen im letzten Jahrzehnt geringer ausfallen. (43: S. 8, 95-97)

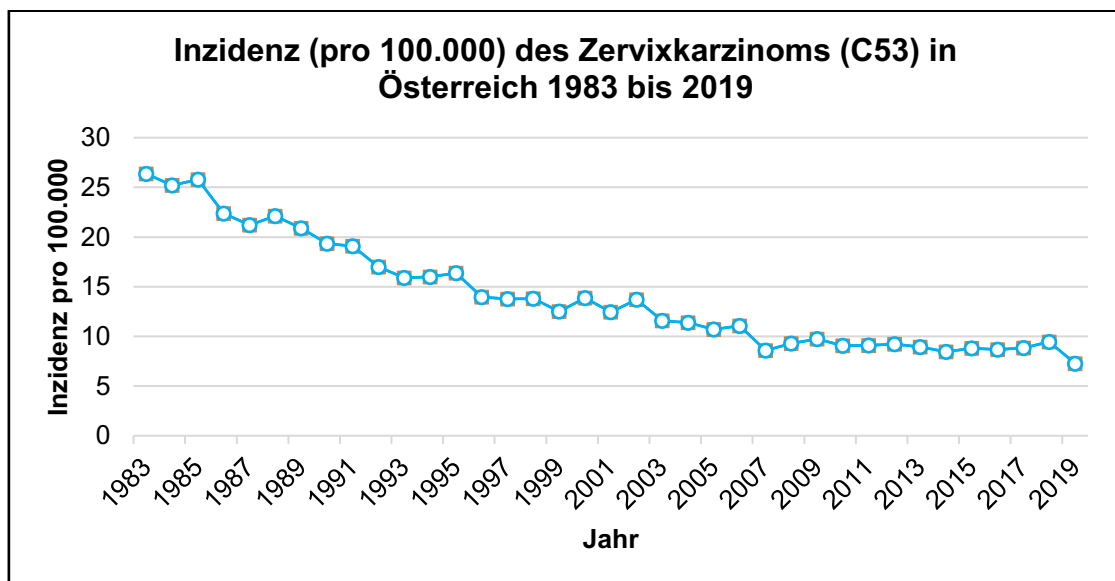


Diagramm 2: Inzidenz des Zervixkarzinoms in Österreich (98)

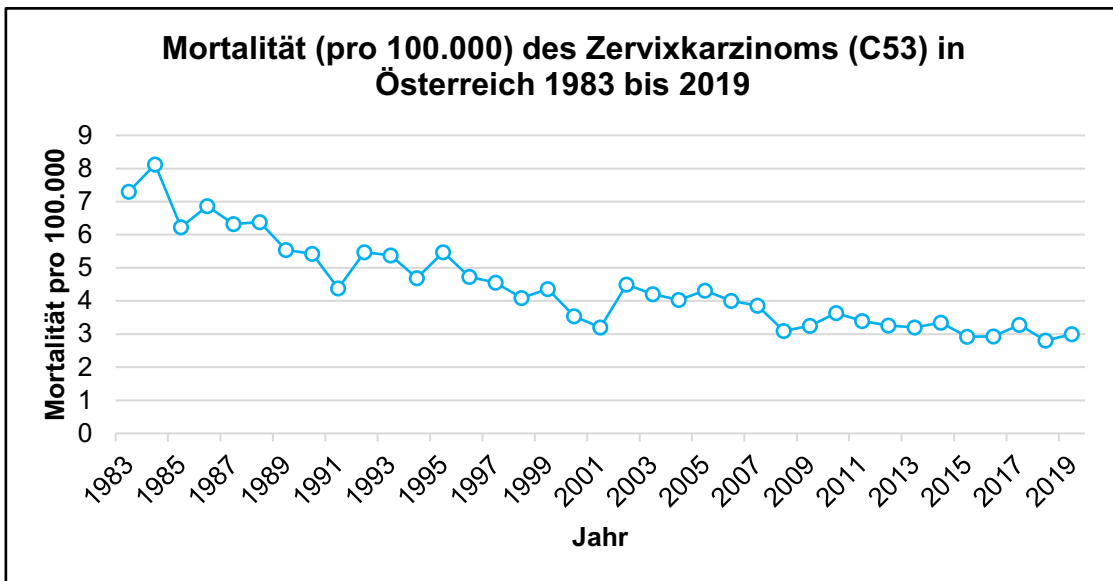


Diagramm 3: Mortalität des Zervixkarzinoms in Österreich (99)

Eine gegensätzliche Entwicklung zeigt sich bei der Häufigkeit von stationären CIS-Diagnosen. In situ Carzinome der Zervix uteri, vergleichbar mit der morphologischen Graduierung CIN-III (ICD-10: D06), nehmen seit 2001 stetig zu. Die größte Veränderung verzeichnete man zwischen 2017 und 2018, wo ein 28-prozentiger Anstieg erfasst werden konnte. (97)

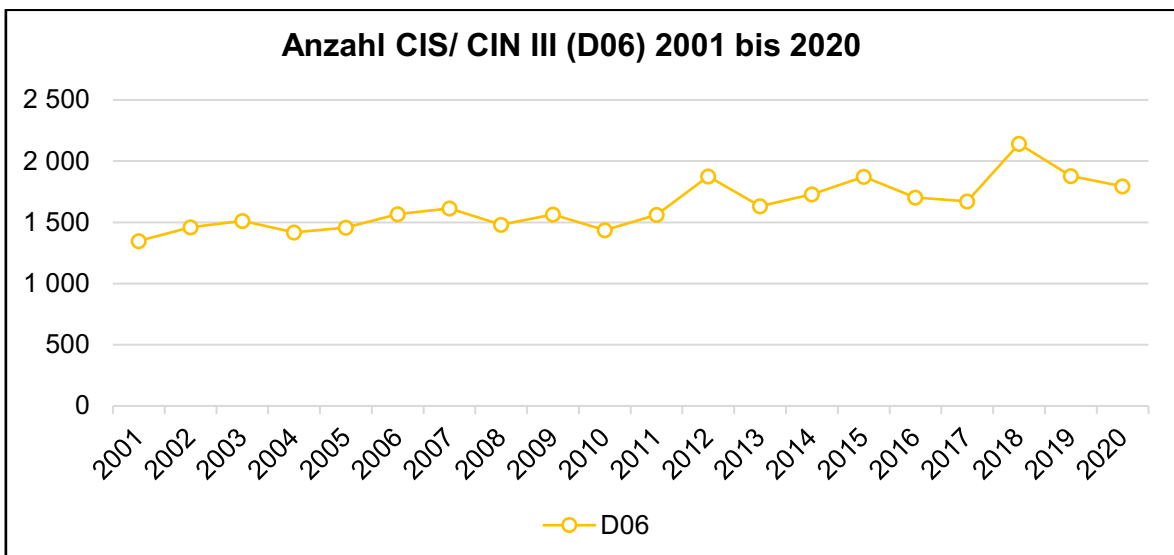


Diagramm 4: CIS-Neuerkrankungen der Zervix uteri pro Jahr in Österreich (97)

Daten zu HPV-Infektion in Österreich sind rar – eine zentrale Erfassung der Durchseuchung bzw. Infektionsprävalenz von zuvor zytologisch unauffälligen

Patientinnen ist nicht vorhanden. Eine Studie aus Tirol von 2016 beschreibt eine Prävalenz von 20.5 % bei Frauen zwischen 18 und 65 Jahren, wobei HPV 16 (6,5 %), HPV 33 (3,3 %) und HPV 31 (3 %) die prominentesten Genotypen sind. (100) Das Bundesministerium beschreibt, dass 80 % der österreichischen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens zumindest einmal Kontakt mit genitalen HP-Viren haben. (101)

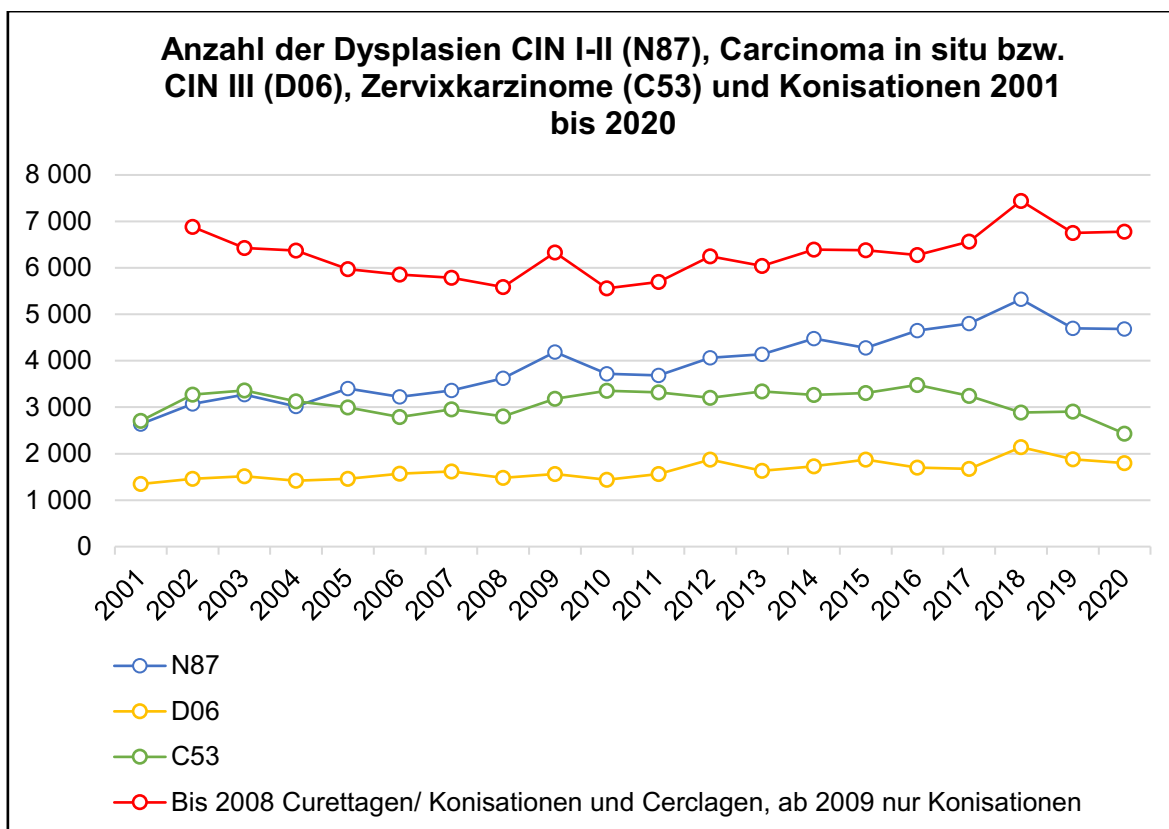


Diagramm 5: Anzahl der Dysplasien, CIS, Zervixkarzinome und Konisationen in Österreich pro Jahr (97)

Die unter dem N87 erfassten Dysplasien der Cervix uteri zeigen seit 2001 einen deutlich steigenden Trend mit einem vorläufigen Höchstwert von 5.324 Neudiagnosen im Jahr 2018, woraufhin eine dezente Abnahme folgt. Eine ähnliche Dynamik ist bei der Anzahl der Konisationen fassbar.

Die bei der Klassifikation N87 exkludierten CIS bzw. CIN III (ICD-Code D06) zeigen ebenfalls einen stetigen Anstieg, fallen jedoch geringer aus. Die 2001 zu Beginn der Aufzeichnungen erfassten Diagnosen D06 zeigen bis zum Höchstwert 2018 eine Steigerung um fast 59 %, während die Neudiagnosen des Zervixkarzinom seit dem Höchstwert 2016 mit 3.481 Diagnosen wieder fallen. 2020 wurden im Gegensatz zu 2016 mit 2.432 Diagnosen um 30 % weniger Zervixkarzinome diagnostiziert. (97)

3.1.3 Konisationen in Österreich

Seit 2002 wurden in Österreich 119.364 Konisationen durchgeführt (Stand 2020). Durchschnittlich wurden 6.282 Konisationen pro Jahr erfasst, wobei die Anzahl der jährlich durchgeführten Konisationen zwischen 5.560 und 7.443 operativen Eingriffen schwankt. Die dargestellten Zahlen entstammen der Statistik Austria und der zentral erfassten medizinische Leistungen. Nach einer tendenziellen Abnahme der Konisationen zwischen 2002 und 2008 ist festzustellen, dass seit 2011 ein kontinuierlicher Anstieg der operativen Eingriffe erfolgt. 2018 wurden mit 7.443 die größte Anzahl an Konisation seit 2002 erfasst, 2019 und 2020 kommt es zu einem geringen Rückgang.(102, 103)

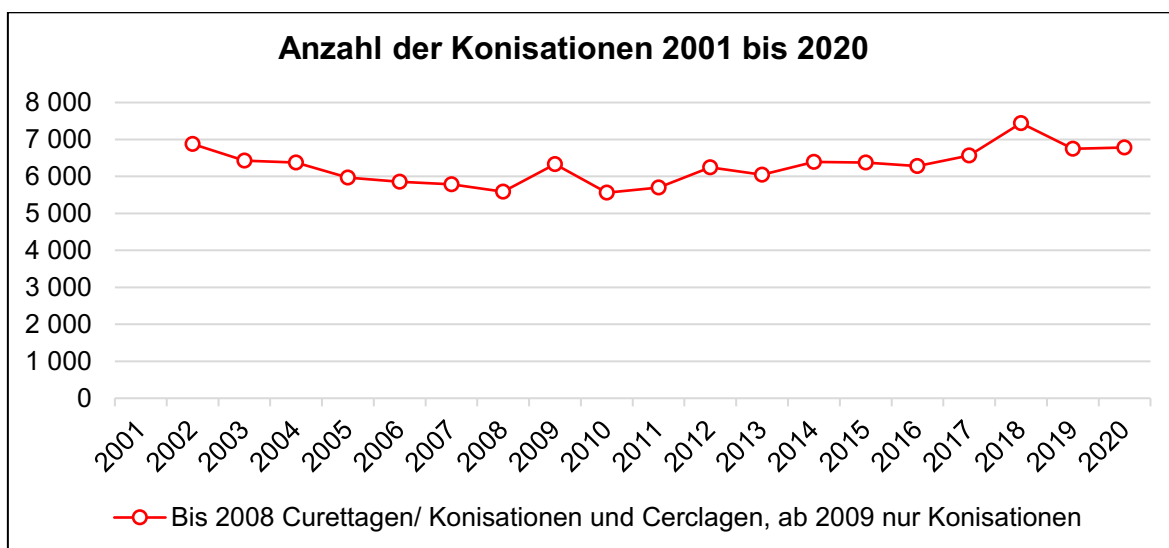


Diagramm 6: Darstellung der jährlich durchgeführten Konisation in Österreich (102, 103)

3.2 Australien

3.2.1 Prävention in Australien

3.2.1.1 Primärprävention in Australien

Unmittelbar nach den ersten internationalen Zulassungen von HPV-Impfstoffen, erfolgt 2007 dessen Aufnahme in das nationale Impfprogramm Australiens, dem sogenannten Australian Immunisation Programm (NIP). Zielgruppe sind vorerst Mädchen zwischen 12 und 13 Jahren, diese werden gebührenfrei geimpft. Besonderheit ist das zwischen 2007 und 2009 verfügbare Catch-up-Programm. Dieses zielt darauf ab in kurzer Zeit große Teile der Hochrisikogruppe zu immunisieren. Frauen bis zum 26. Lebensjahr konnten sich hierbei ebenfalls impfen lassen. Die Inklusion von Buben in das NIP erfolgte erst 2013 – hierbei wurde ebenfalls ein Catch-up-Programm für Jugendliche bis 15 Jahren angeboten. 2018 erfolgte die Umstellung auf den nonavalenten Impfstoff für das Präventionsprogramm. (104)

Die australische Primärprävention des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen ist öffentlich finanziert und verfolgt das konsequente Ziel die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms rapide zu senken. Studien projizieren eine Abnahme der jährlichen Inzidenz auf unter 6 pro 100.000 Frauen bis 2022 und auf unter 4 bis spätestens 2035. (105)

Um die wichtigste Zielgruppe, demnach Heranwachsende zu erreichen, greift das NIP auf das bestehende Schulnetzwerk zurück. Dieser schulbasierte Ansatz ermöglicht eine effektive und effiziente Immunisierung einer sonst oftmals schwer zu erreichenden Zielpopulation. (106) Darüber hinaus erfährt das schulbasierte Impfprogramm eine hohe Akzeptanz bei den Eltern der Heranwachsenden. Besonders der Convenience-Faktor und die öffentliche Finanzierung werden in Befragungen geschätzt. (107) Diese unmittelbare Verfügbarkeit mit niedrigen Barrieren bestätigt sich in den Durchimpfungsraten. So beschreiben Erfassungen des Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) für 2017 eine Durchimpfungsrate von ~ 80 % bei 15-jährigen Mädchen und ~ 76 % bei gleichaltrigen Buben. Diese haben bereits die empfohlene Anzahl an Impfdosen erhalten und gelten als voll immunisiert. Respektive ~ 89 % und ~ 85 % haben zumindest eine Impfdosis erhalten. (108)

3.2.1.2 Sekundärprävention in Australien

Nicht nur in der Primärprävention, sondern auch in der Sekundärprävention nimmt Australien eine Vorreiterrolle ein. 2017 wurde das national cervical screening program (NCSP) überarbeitet. Somit ist Australien die erste Nation, die die Zervixkarzinomprävention auf eine primäre HPV-Erbgut-Testung umgestellt hat. (70)

1991 erfolgte die Einführung des NCSP, eines organisierten und zielgruppenorientierten Screeningprogramms. Kernstück des Screenings war bis 2017 der alle zwei Jahre durchgeführte PAP-Abstrich und dessen zytologische Befundung. Inkludiert waren Frauen zwischen 18 und 69 Jahren. Aufgrund des verbesserten Verständnisses der Pathogenese und Ätiologie des Zervixkarzinoms, des technologischen Fortschrittes und des konsequenten Impfprogramms Australiens, erfolgte eine Neuaufstellung und Anpassung des NCSPs an den aktuellen Wissensstand. Seit Dezember 2017 ist der primäre HPV-Test Herzstück des Screeningprogramms. Alle fünf Jahre sind Frauen zwischen 25 und 74 Jahren zur HPV-Testung geladen. Sollten onkogene HP-Viren nachgewiesen werden, ist die Dünnschichtzytologie zur Triage vorgesehen. Es zeigte sich, dass Frauen, die über das das NCSP gescreent und mit einem Zervixkarzinom diagnostiziert wurden ein 77 % niedrigeres Risiko haben an diesem zu versterben als Frauen, die nie an einem Screening-Programm teilgenommen haben. Trotz immenser Bemühungen australischer Behörden nehmen nicht einmal die Hälfte der 25- bis 74-jährigen Personen am Präventionsprogramm Teil (46 %). Die Partizipationsrate beträgt hierbei bei den 70- bis 74-Jährigen nur 23 %, am höchsten ist diese in der Altersgruppe zwischen 50 bis 64 Jahren mit 52 %. (109: S. 2-4, 110: 26-29)

3.2.2 Epidemiologie in Australien

Das Australian Institute of Health and Welfare erfasst epidemiologische Daten zu Krebserkrankungen im Rahmen eines jährlichen Reportings. Die angegebenen Daten sind auf die australische Bevölkerung und deren Struktur altersstandardisiert. Hierbei zeigen sich für das Jahr 2021 rund 913 Neuerkrankungen. Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz von 6,8 Fällen pro 100.000 Frauen. Die Inzidenz schwankt hierbei in den letzten 20 Jahren zwischen 6,8 bis 7,3 neu erfasster Zervixkarzinome pro 100.000 Frauen. (81, 111) Die absolute Anzahl der pro Jahr neu diagnostizierten Zervixkarzinome unduliert seit 1998 zwischen 1.724 bis 2.087 Neuerkrankungen und zeigt keinen fassbaren Trend. (80)

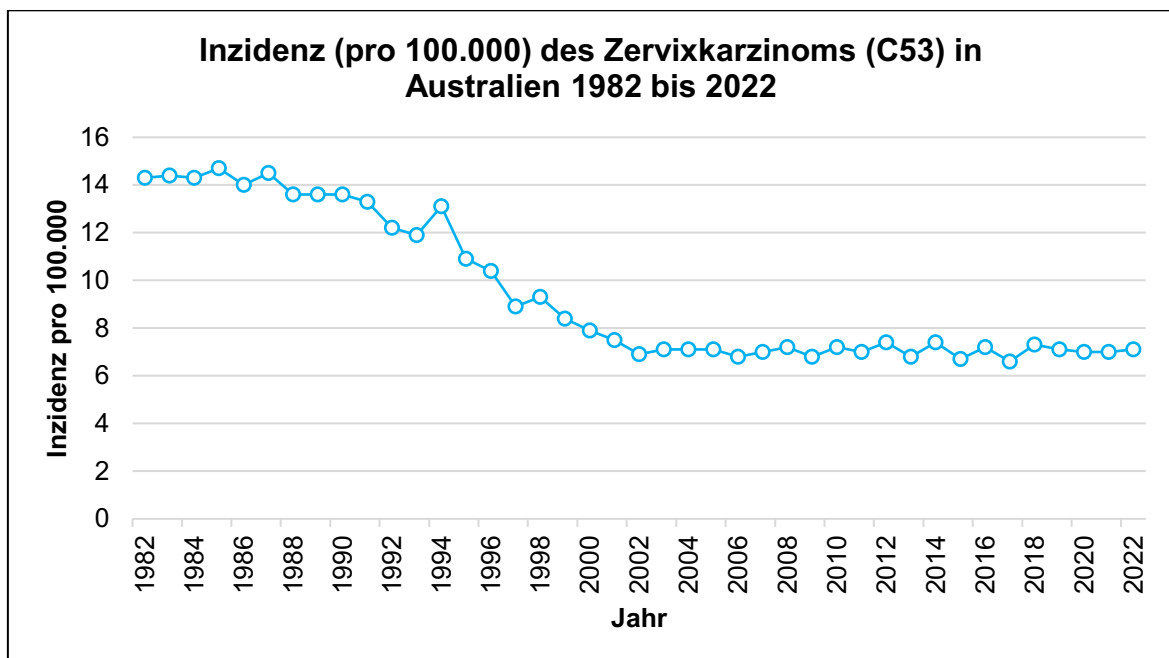


Diagramm 7: Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz des Zervixkarzinoms in Australien (81, 111)

Aufgrund des umfassenden primären und sekundären Präventionsprogrammes Australiens wird die Elimination des Zervixkarzinoms als realistisches Zukunftsszenario geführt. Sollte die hohe Durchimpfungsrate erhalten bleiben und das Screeningprogramm eine noch stärkere Anerkennung finden, könnte das Zervixkarzinom als relevantes öffentliches Gesundheitsproblem innerhalb der nächsten 20 Jahre eliminiert werden. Für 2022 wird bereits ein Fallen der Inzidenz unter 6 Fällen diskutiert, bis 2028 (2021-2035) sind 4 Fälle/100.000 Frauen realistisch. Bis 2066 (2054-2077) könnte die jährliche Inzidenz bereits < 1 liegen. Des Weiteren wird eine Abnahme der Mortalität auf unter 1 pro 100.000 Frauen bis

2034 (2025-2047) angenommen – auch dann, wenn das HPV-Screening nur für Ungeimpfte angeboten wird. (105)

Diese Mortalitätsrate bedeutet eine 60-prozentige Senkung der aktuellen Rate (2021) von 1,6 Todesfällen pro 100.000 Frauen. Im Jahr 2000 betrug diese noch 2,8 – innerhalb von 20 Jahren konnte die Mortalität halbiert werden. Die sinkende Tendenz setzt sich fort - seit 2008 wurde in keinem Jahr die Mortalität von 2/100.000 Frauen überschritten. (81, 112)

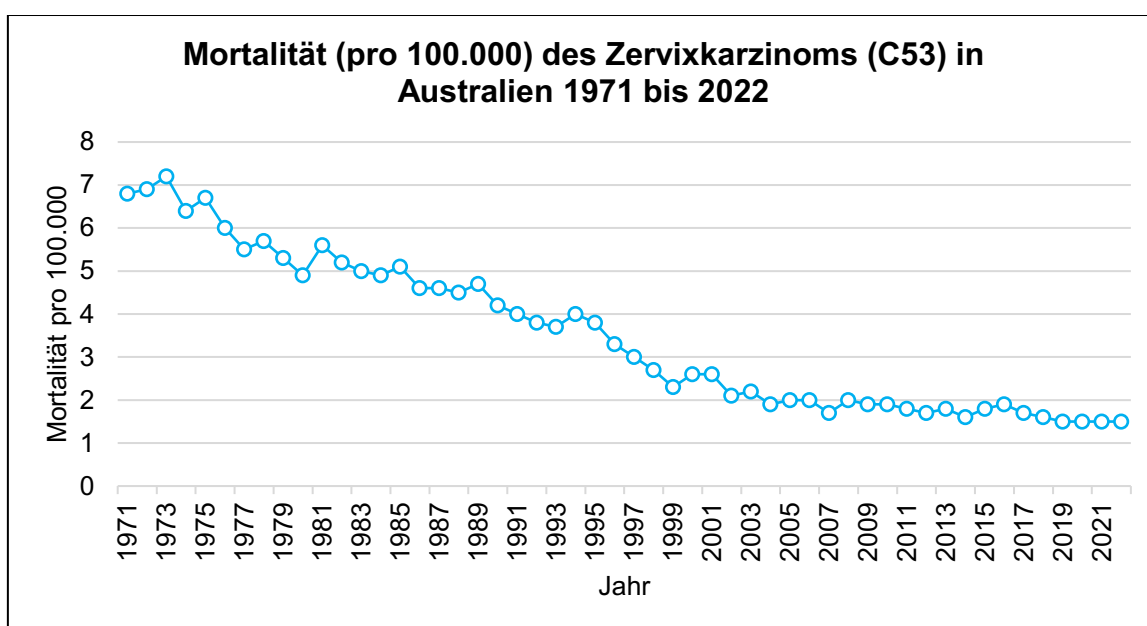


Diagramm 8: Altersstandardisierte Entwicklung der Mortalität des Zervixkarzinoms (81, 112)

Im Jahr 2007 erfolgte die Einführung der HPV-Impfung, 2017 die Umstellung auf den primären HPV-Test im Screeningprogramm Australiens. Seit der primären HPV-Testung können umfassend Daten zur HPV-Durchseuchung der relevanten Bevölkerungsteile Australiens erfasst werden. 2020 konnte bei Frauen zwischen 25 bis 74 Jahren in 10,4 % der Fälle onkogene HP-Viren nachgewiesen werden. 2,3 % der Frauen waren hierbei mit HPV 16 oder 18 infiziert. (113: S. 32-34)

Nachweis...	2018	2019	2020
... onkogener HPV-Typen	8,8 %	8,4 %	10,4 %
... von HPV-16 und/oder HPV 18	2,1 %	2,0 %	2,3 %

Tabelle 4: Nachweis onkogener HPV-Typen bei Frauen zwischen 25 – 74 Jahren pro Jahr in Frankreich (113: S. 25-27, 114: S. 29-31)

Die Nachweisbarkeit jeglicher onkogener Subtypen betrug im Jahr zuvor (2019) 8,4 % und 2018 8,8 % bei ähnlich bleibenden Raten an HPV-16- und/oder HPV-18-Infektionen. (114: S. 25-27, 115: S. 29-31)

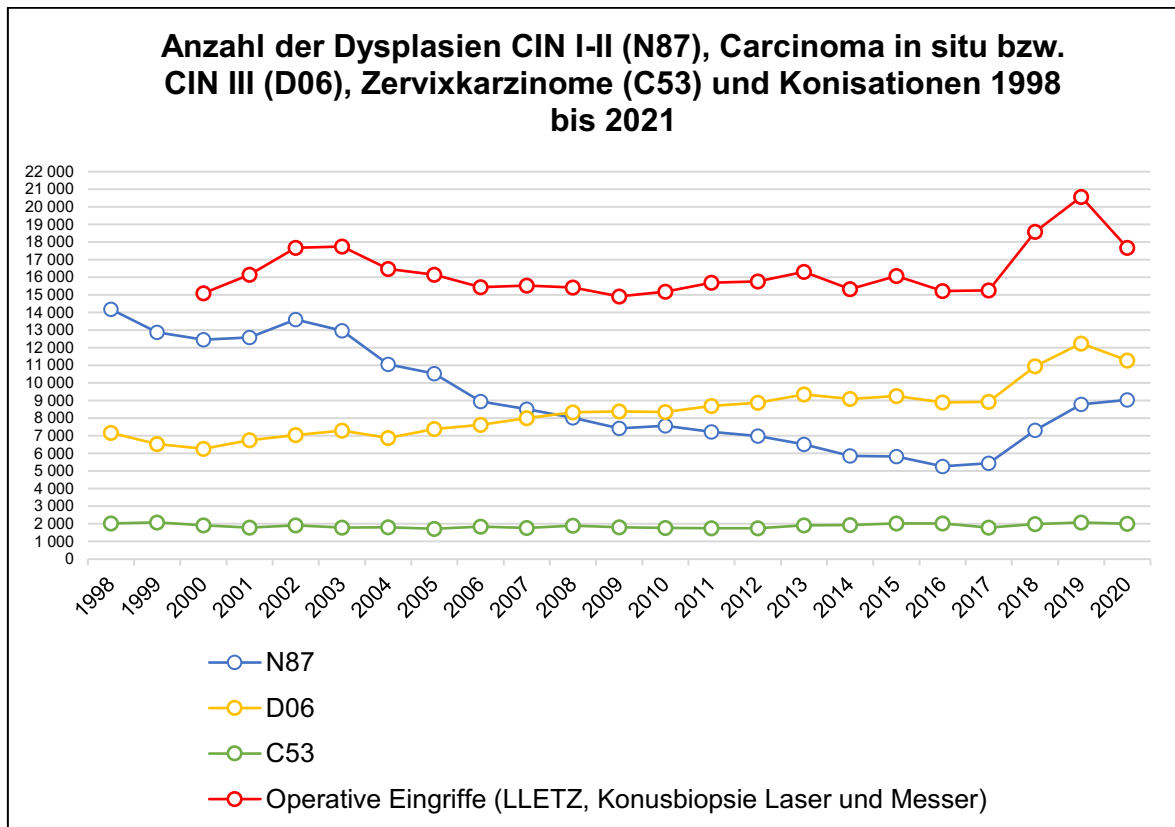


Diagramm 9: Anzahl der Dysplasien, CIS, Zervixkarzinome und operativen Konisationen in Australien (79, 80)

Die absolute Anzahl der neudiagnostizierten Zervixkarzinome in Australien zeigt sich trendfrei und stabil. Zwischen 1998 bis 2016 kann eine stetige Abnahme der niedrig bis hochgradigen Dysplasien, exklusive CIN III/ CIS, beschrieben werden. Erst in den letzten Jahren kommt es zu einer Zunahme dieser. Im Gegensatz dazu kann seit 2000 eine stetige Steigerung der jährlich diagnostizierten Carcinoma in situ bzw. CIN III in den statistischen Aufzeichnungen beobachtet werden. Diese erreicht mit 12.250 im Jahr 2019 ihren vorläufigen Höhepunkt, zeigt jedoch darauffolgend eine 7,8-prozentige Abnahme für das Jahr 2020. Eine ähnliche Entwicklung kann bei der Anzahl der operativen Eingriffe beschrieben werden.

3.2.3 Konisationen in Australien

Die folgende Abbildung zeigt die Anzahl der LLETZs, als auch der mittels Messer oder Laser durchgeführten Konisationen seit dem Jahr 2000. Die Daten hierfür werden jährlich im Rahmen einer Auflistung der gesamten medizinischen Eingriffe vom Australian Institute of Health and Welfare veröffentlicht und aktualisiert.

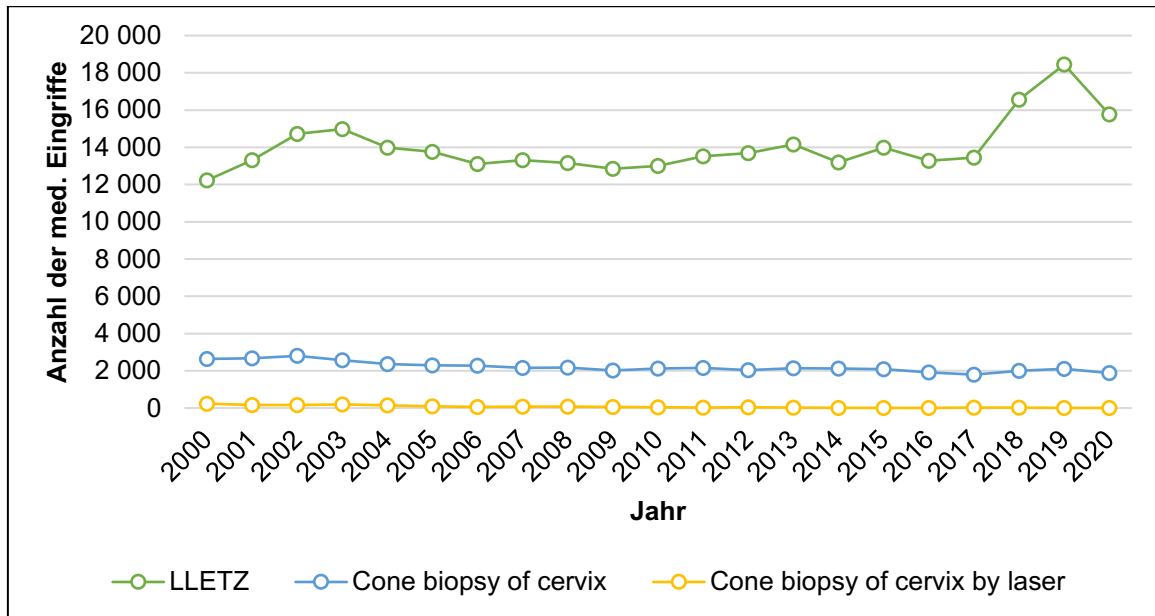


Diagramm 10: Anzahl der jährlich durchgeführten medizinischen Eingriffe zwischen 2000 bis 2019 (79)

Die Anzahl der Messerkonisationen zeigen eine leicht abnehmende Tendenz, hat sich jedoch seit 2007 auf ~2.100 durchgeführte Eingriffe stabilisiert. Konisation mittels Laserexzision haben jedoch stark abgenommen – wurden 2000 noch 238 Eingriffe durchgeführt, waren es 2019 nur 15. In der Gegenüberstellung der jährlichen Anzahl an medizinischen Eingriffen, zeigt sich eine klare Dominanz der LLETZ als primär verwendete Operationstechnik. Die Anzahl der jährlich erfassten Schlingenkonisation steigt nach einer stabilen Phase merklich an. Hierbei zeigt sich vor allem ab 2018 eine deutliche Zunahme der LLETZ. Während zwischen 2004 und 2018 durchschnittlich ~13.400 jährliche Schlingenkonisationen aufgezeichnet wurden, sind es 2018 16.566 und 2019 18.445 Eingriffe. 2020 konnte eine Abnahme um ca. 14,5 % auf 15.778 LLETZ beobachtet werden. Für das Jahr 2021 waren zum Zeitpunkt der Datenverarbeitung noch keine offiziellen Zahlen vorhanden. (79)

3.3 Frankreich

3.3.1 Prävention in Frankreich

3.3.1.1 Primärprävention in Frankreich

Die französischen Bemühungen zur Primärprävention beginnen 2007 mit der Einführung eines nationalen Impfprogrammes, welches nach der europäischen Zulassung des ersten Impfstoffes geschaffen wurde. Das französische Präventionsprogramm lässt sich hierbei als opportunistisches, aber staatlich organisiertes Früherkennungssystem charakterisieren. In diesem wird seit 2007 Gardasil® und ab 2008 Cervarix® an Mädchen mit 14 Jahren verimpft. Standard ist der nonavalente Impfstoff Gardasil®-9. 2019 wurde eine Impfempfehlung für gleichaltrige Buben ausgesprochen. Des Weiteren wurde ein Catch-up-Programm für Frauen zwischen 15 bis 23 Jahren etabliert. Die Kostenrückerstattung über die nationale gesetzliche Gesundheitsversicherung (Caisse nationale de l'Assurance Maladie / CNAM) beträgt jedoch nur 65 %. Je nach Zusatzversicherung, können die restlichen 35 % ebenfalls rückerstattet werden - dies hängt vom jeweiligen Versicherungsträger ab. (116) Zum aktuellen Stand besteht jedoch die Absichtserklärung, die Impfung ab 2024 Mädchen und Buben im Alter von 11 Jahren vollständig kostenfrei zu ermöglichen. (117: S. 23)

Als Teil des nationalen Krebspräventionsplan Frankreichs 2014 bis 2019 wurde bis 2019 eine Durchimpfungsrate von 60 % in der relevanten Gruppe der elf- bis 19-jährigen Mädchen angestrebt. Dieses Ziel wurde mit ~24 % für alle Teilimpfungen deutlich verfehlt. 2019 ist die Einführung für Buben erfolgt, sodass 2020 bereits 41 % immunisiert sind. In der aktuellen Krebsvorsorgestrategie 2021 bis 2030 werden eine HPV-Durchimpfungsrate von 60 % für 2023 und 80 % für 2030 als Zielbereiche angeführt. (117: S. 23, 118)

3.3.1.2 Sekundärprävention in Frankreich

Das französische Früherkennungsprogramm gestaltete sich bis 2014 als rein opportunistische Präventionsmaßnahme. Im Rahmen des französischen Krebspräventionsplans 2014 bis 2019 ist die Umsetzung eines organisiertes Screeningprogrammes beschlossen worden. Die Einführung erfolgt schrittweise seit 2018 und basiert wie die zuvor bestehende opportunistische Vorgehensweise auf einer alle 3 Jahre stattfindenden PAP-Zytologie. Die etablierte Struktur eines organisierten Screeningprogramms soll zukünftig die organisatorische Grundlage

für die Implementierung hybrider bzw. HPV-basierter Screeningmodelle darstellen. Dies findet seit Juli 2020 Ausdruck in den aktualisierten Guidelines zur Etablierung der HPV-Testung als primäres Screeningwerkzeug für Frauen über 30 Jahren und Integration in das nationale Zervixkarzinom-Screening-Programm. (119: S. 279)

In diesen seit 2020 veröffentlichten Guidelines findet je nach Alter eine Anpassung des Screeningverfahrens statt. Im Alter von 25 bis 29 Jahren wird eine zytologische Beurteilung alle zwei Jahre empfohlen. Ab 30 Jahren bis 65 ist eine HPV-Testung vorgesehen. Das Früherkennungsprogramm ist organisiert und hat ein Einladungssystem etabliert, welches jene Personen direkt anspricht, die im empfohlenen Zeitraum nicht am Screening teilgenommen haben. Diese erhalten Informationsmaterial und eine personalisierte Einladung zur kostenfreien Testung. Die Implementation erfolgt über die 17 regionalen Krebs-Screening-Koordinations-Zentren (CRCDC). (120) Zum aktuellen Zeitpunkt ist das Programm noch nicht vollständig etabliert und variiert von Region zu Region.

3.3.2 Epidemiologie Frankreich

Seit 1998 werden in Frankreich die Daten der nationalen Krankenversicherung zentral erfasst, die Auswertung und Analyse der epidemiologischen Daten zu neoplastischen Veränderungen erfolgt über eine Kooperation des französischen Krebsregisters FRANCIM, Santé publique France und dem Nationalen Krebsinstitut (INCa). (121: S. 7) Die nachfolgenden Daten beziehen sich auf den in Europa liegenden Gebietsanteil der Französischen Republik und sind auf die europäische Bevölkerungsstruktur standardisiert.

Für das Jahr 2018 sind ca. 2.920 Neuerkrankungen erfasst. Somit ist das Zervixkarzinom die zwölft häufigste maligne Neoplasie Frankreichs und zeigt im Gegensatz zu anderen Krebsarten wie bspw. dem Brustkrebs eine Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate. Zwischen 1990 und 2015 verringerte sich die 5-Jahres-Überlebensrate um 3 % [-7;0 KI 95 %] von 66 auf 62 %. Dies betrifft vor allem Frauen ab 60 Jahren - so sank das 5-Jahres Überleben zwischen 1990 und 2015 für Frauen mit 60 Jahren um 8 %, ab 70 Jahren um 14 und ab 80 Jahren um 12 Prozentpunkte. Im gleichen Zeitraum konnte jedoch eine siebenprozentige Verbesserung bei Patientinnen im Alter von 30 bis 40 Jahren erreicht werden. (120: S. 5, 122: S. 5-7)

Grund für die Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate ist der paradoxe Effekt eines effektiven Screenings. Dieses führt durch eine frühzeitige Erkennung zu einer absoluten Verringerung der invasiven Krebserkrankungen. Jene invasiven Karzinome, die jedoch weiterhin diagnostiziert werden können, befinden sich bereits in einem fortgeschrittenerem Stadium. Dies spiegelt sich in einer Verschlechterung der Überlebensrate wider. (123)

Die altersstandardisierte **Inzidenz** des Zervixkarzinoms beträgt 2018 7,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen. Hierbei zeigt sich im metropolitanen Frankreich seit 1990 eine stetig abnehmende Tendenz der jährlichen Neuerkrankungen. Die Inzidenz sinkt hierbei um durchschnittlich 1,8 % pro Jahr, wobei sich dieser Rückgang seit 2010 leicht verlangsamt. (83, 121: S. 210-217)

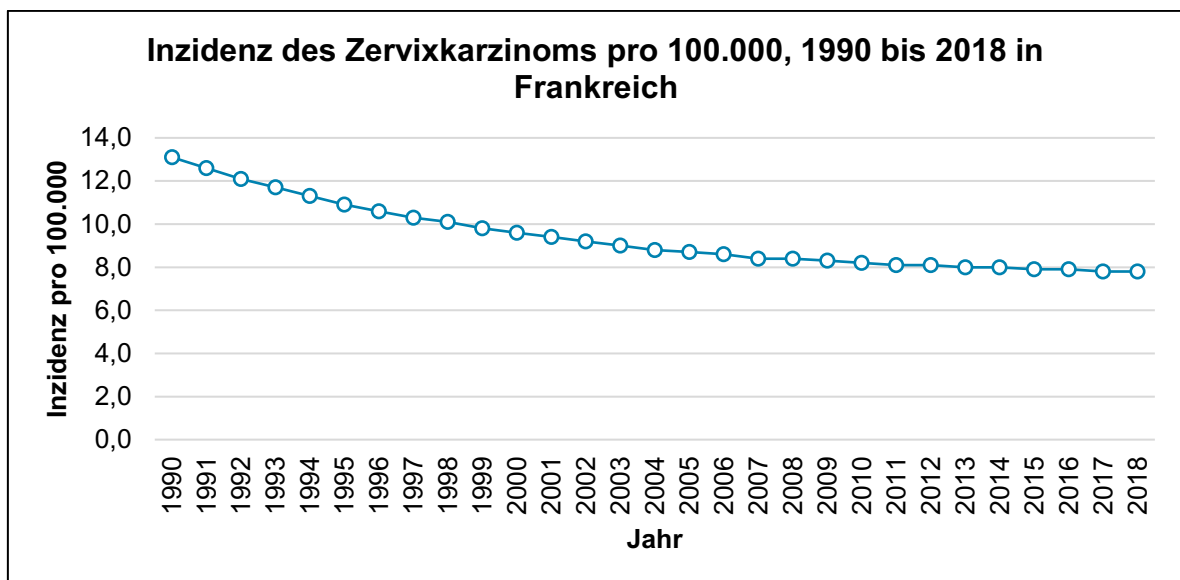


Diagramm 11: Inzidenz der Zervixkarzinoms in Frankreich (1990-2018) (82)

Dieser Rückgang fällt je nach Altersgruppe jedoch unterschiedlich aus. Die Abnahme ist bei Frauen > 70 Jahren am größten, während bei Frauen mittleren Alters zwischen 50 bis 59 Jahren die abnehmende Tendenz seit 2000 stagniert und seit 2005 wieder leicht ansteigt. Dieser Anstieg hängt mit dem erhöhten HPV-Risiko dieser Altersgruppe zusammen, welches aufgrund des damaligen gesellschaftlichen Umbruchs und der liberaleren Auslegung der eigenen Sexualität (Empfängnisverhütung, erhöhte Anzahl an Sexualpartnern, Alter des ersten Geschlechtsverkehrs) entsteht. (121S. 216)

Die **Mortalität** beträgt 2018 im europäischen Staatsgebiet Frankreichs 2,4 pro 100.000 Personen. Ähnlich der abnehmenden Inzidenz, nimmt die Mortalität seit 1990 stetig ab und erreicht 2018 ihren aktuellen Tiefpunkt. (121: S. 210-217)

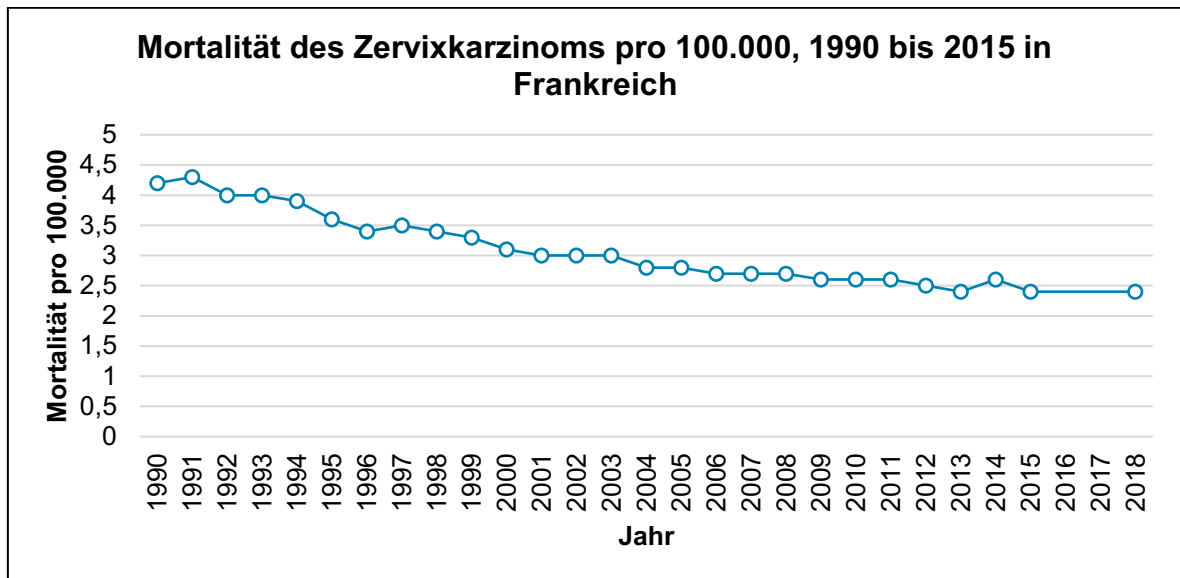


Diagramm 12: Mortalität des Zervixkarzinoms in Frankreich (1990-2015) (82)

Die abnehmende Tendenz der 90er Jahre wird vor allem auf die Einführung des PAP-Screening und der gynäkologischen Nachsorge bei auffälligen Befunden zurückgeführt. Die Altersgruppe, die den größten Rückgang verzeichnet sind Frauen ab 70 Jahren, gefolgt von Personen im Alter von 30 bis 39 Jahren. Der geringste Rückgang ist bei Frauen zwischen 50 bis 60 Jahren zu beobachten. (121: S. 210-217)

3.3.3 Konisationen in Frankreich

Die Klassifikation medizinischer Leistungen erfolgt seit 2005 über die Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Hierbei werden Konisation unter der Bezeichnung **JKFA031** erfasst und kontinuierlich aufgezeichnet. (78) Ab 2013 sind diese Daten öffentlich über die Plattform ScanSanté einsehbar.

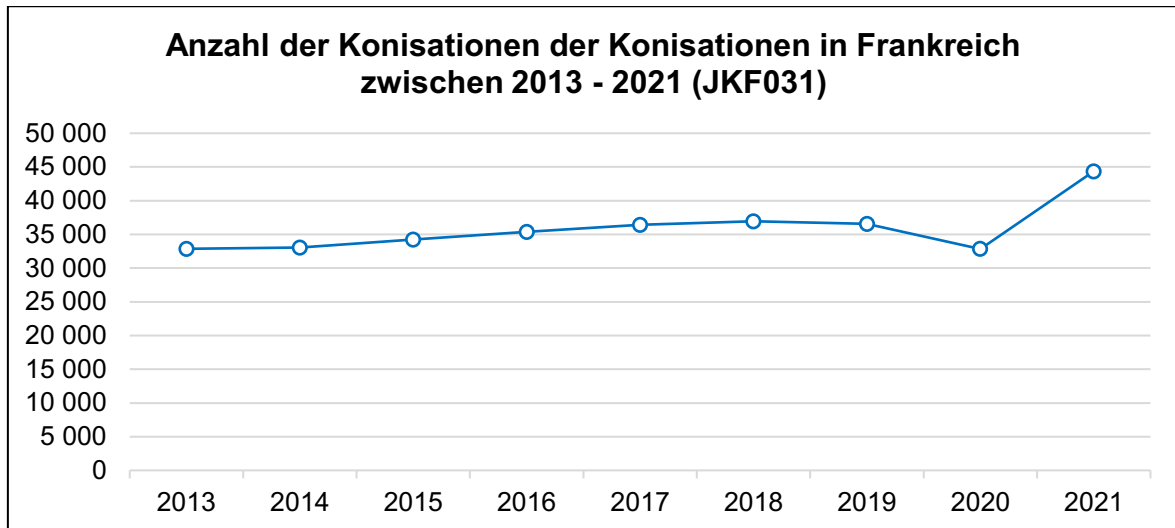


Diagramm 13: Anzahl der Konisation in Frankreich 2013 – 2021 (82)

Seit 2013 bis 2019 zeigen die statistischen Aufzeichnungen einen leichten, aber kontinuierlichen Anstieg an Konisation pro Jahr. Die Anzahl der durchgeführten Eingriffe bewegt sich hierbei zwischen 32.000 bis 36.000/ Jahr. 2020 – im Rahmen der beginnenden COVID-19-Pandemie - zeigt sich eine Abnahme von ca. 4.000 medizinischen Eingriffen, welcher im nachfolgenden Jahr mit einem neuen Höchstwert von 44.359 Konisationen deutlich übertroffen wird. (82)

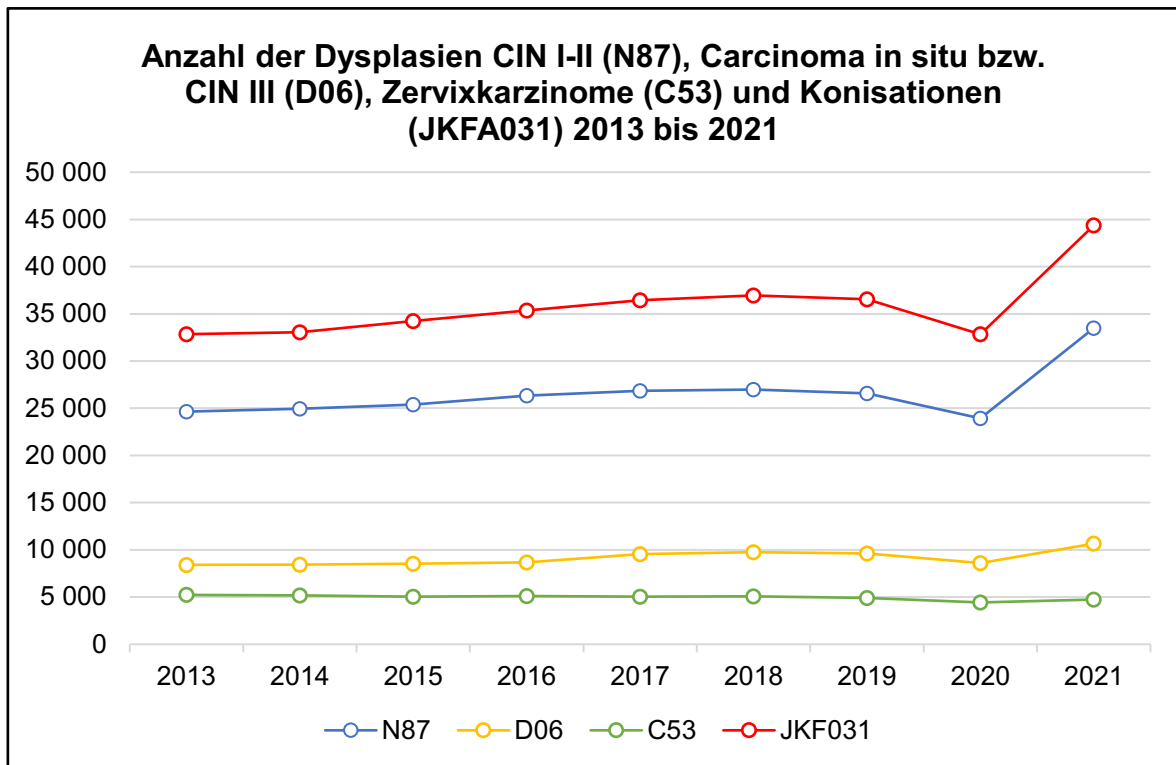


Diagramm 14: Anzahl der Dysplasien, CIS/CIN III, Zervixkarzinome und Konisationen zwischen 2013 und 2021 (82)

In diesem Zusammenhang lässt sich eine ähnliche Dynamik bei den Aufzeichnungen der operationsrelevanten Diagnosen feststellen. Die unter der Bezeichnung N87 erfassten Dysplasien der Cervix uteri steigen ebenfalls kontinuierlich bis 2018/2019 an, zeigen einen deutlichen Abfall um 2.500 Neudiagnosen im Jahr 2020 mit einem im Folgejahr stattfindenden Anstieg um fast 40 % auf 33.484 neu diagnostizierten Dysplasien. Die Aufzeichnungen unter der ICD-10 Bezeichnung N87 beinhaltet niedriggradige (CIN I), mittelgradige (CIN II) und hochgradige Dysplasien, jedoch exklusive CIN III, die unter der Bezeichnung D06 aufgezeichnet werden. Hierbei kann ebenfalls ein leichter Abfall im Jahr 2020, mit einem nachfolgendem Anstieg 2021, beobachtet werden. Diese Dynamik zeigt eine wesentlich schwächere Ausprägung als bei der Anzahl an Konisationen und neudiagnostizierten Dysplasien und ähnelt dem Trend der neu aufgetretenen, beziehungsweise erfassten, Zervixkarzinomen. (82)

4 Diskussion

4.1 Die Daten im internationalen Vergleich

4.1.1 Vergleich der nationalen Inzidenzen und Mortalitäten

Die Inzidenzen und weiteren Kennzahlen des Zervixkarzinoms, werden international standardisiert unter der ICD-10-Bezeichnung C53 – bösartige Neubildung der Cervix uteri erfasst. Für Australien und Österreich sind seit 1982, respektive 1983, Inzidenzerfassungen verfügbar. Die französische Datenerfassung beginnt 1990.

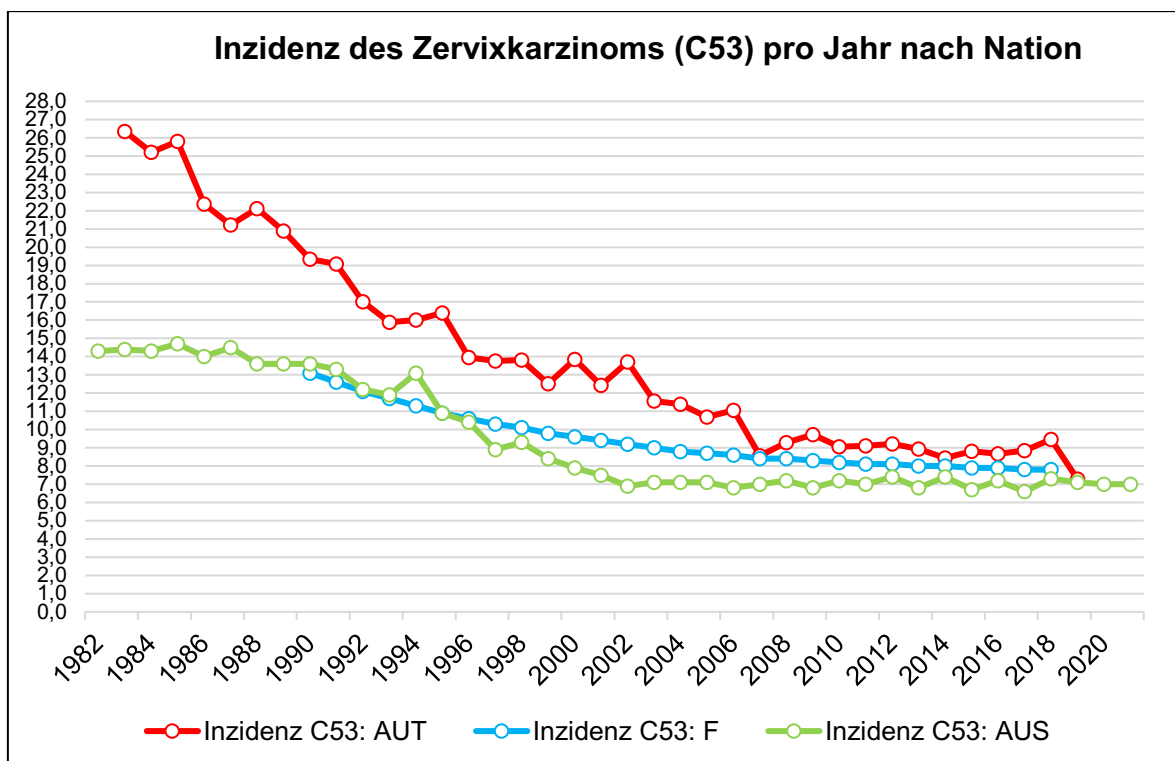


Diagramm 15: Inzidenz des Zervixkarzinoms (C53) pro Jahr nach Nation (80, 82, 95)

Zu Beginn der Aufzeichnungen 1983 kann eine fast doppelt so hohe Inzidenz Österreichs (26,4) im Vergleich zu Australien (14,4) beschrieben werden. Die Inzidenzen nähern sich in den letzten Jahrzehnten stetig an. 2019 kann Österreich, die von Australien bereits seit den frühen 2000ern erreichte Schwelle von < 8 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen erreichen. Frankreich beschreibt bereits seit 2015 Inzidenzen unter 8.

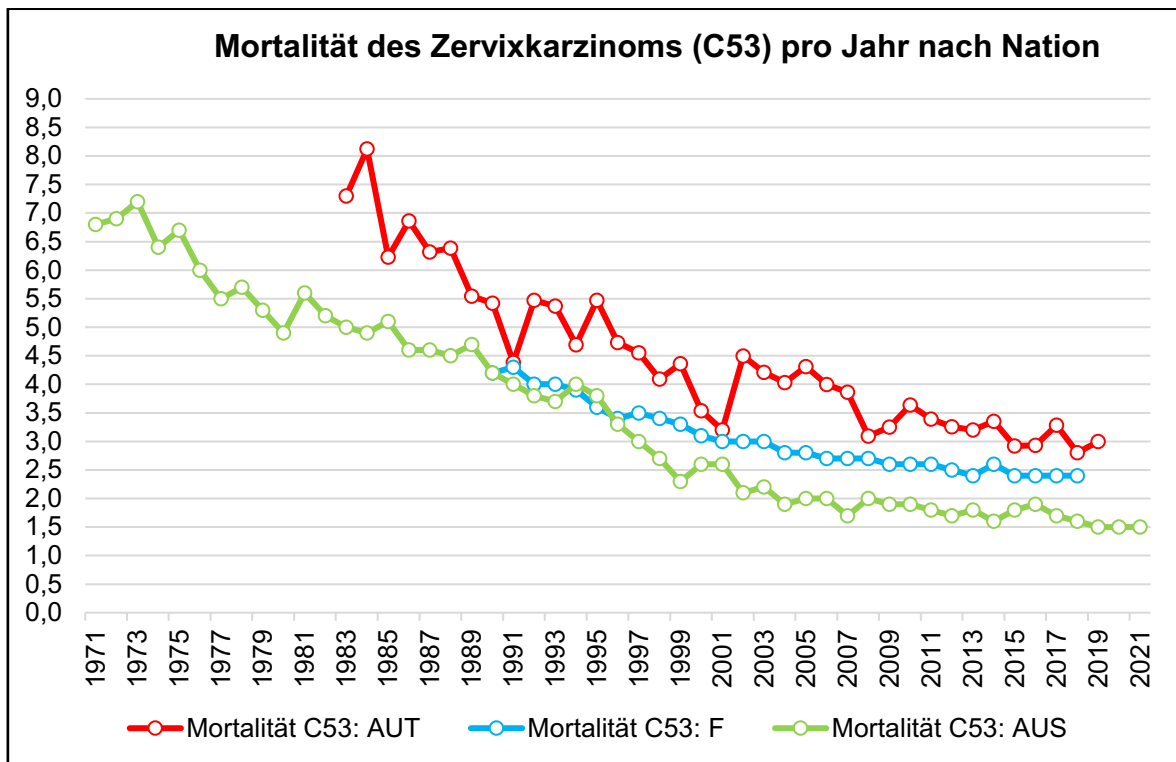


Diagramm 16: Mortalität des Zervixkarzinoms (C53) pro Jahr nach Nation (80, 82, 96)

Die Mortalität zeigt bei allen Vergleichsnationen eine stetige Abnahme - auch hier kann ein deutlicher Vorsprung Australiens beobachtet werden. Im Jahr 2018 beträgt die Mortalität des Zervixkarzinoms in Australien nur 1,5 Personen pro 100.000 – Frankreich beschreibt eine Sterberate von 2,4. Österreich übertrifft diese 2018 mit 2,8 Todesfällen, gefolgt von 3/100.000 im Jahr 2019 und hat somit eine doppelt so hohe Sterblichkeitsrate wie in Australien.

4.1.2 Vergleich der absoluten Anzahl der Diagnosen

Dysplasien der Zervix uteri, im speziellen CIN I bis II, werden in der ICD-10-Klassifikation über die Kennzeichnung N87 klassifiziert. Hierbei kann für Österreich eine leichte Zunahme der jährlich gestellten Diagnosen erfasst werden, welche 2019/2020 stagnierte. Ebenso kann in Australien nach einer kontinuierlich sinkenden Anzahl an gestellten Diagnosen seit 2017 wieder von einer deutlichen Steigerung berichtet werden. Zwischen 2016 und 2020 erfolgt eine Zunahme um 71 Prozent. In Frankreich zeigte sich seit 2012 eine stetige Zunahme der Diagnosen, 2020 wurden im Vergleich zum Vorjahr jedoch 10 % weniger diagnostiziert. Im Jahr 2021 kommt es zu einer deutlichen Zunahme von 39 % auf 33.484 Neudiagnosen.

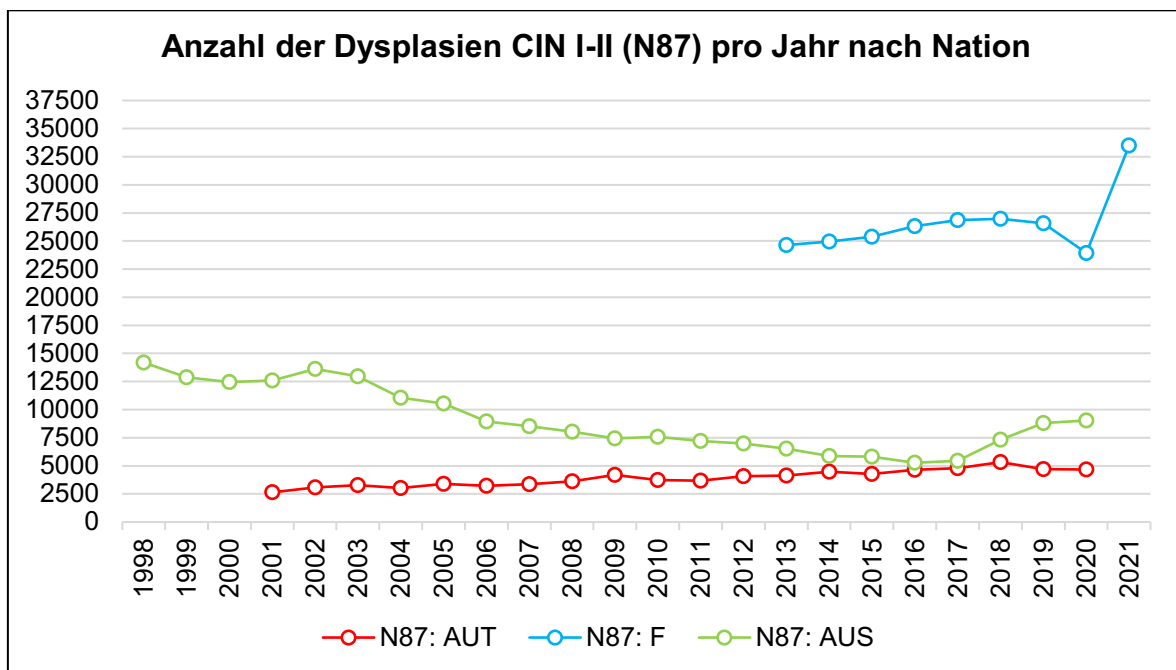


Diagramm 17: Anzahl der Dysplasien CIN I-II (N87) pro Jahr nach Nation (80, 82, 97)

Getrennt von den zusammengefassten Dysplasien CIN I-II werden CIN III bzw. Carcinoma in situ über die Kennzeichnung D06 erfasst. Die erfassten Krebsvorstufen zeigen sich in der österreichischen Datenerfassung stetig zunehmend. Von Beginn der Aufzeichnungen 2001 bis 2020 wird eine Zunahme von 33 % Prozent verzeichnet. Als vorläufigen Höchstwert können 2018 rund 2.141 Neudiagnosen beschrieben werden. Ebenfalls kann in Australien und Frankreich eine stetige Zunahme beobachtet werden. Australien verzeichnet hierbei ab 2018 einen deutlichen Anstieg. Ähnlich der N87-Erfassung zeigt sich in Frankreich für das Jahr 2020 eine deutlich geringere Anzahl gefolgt von einem fast 24-prozentigen Anstieg 2021.

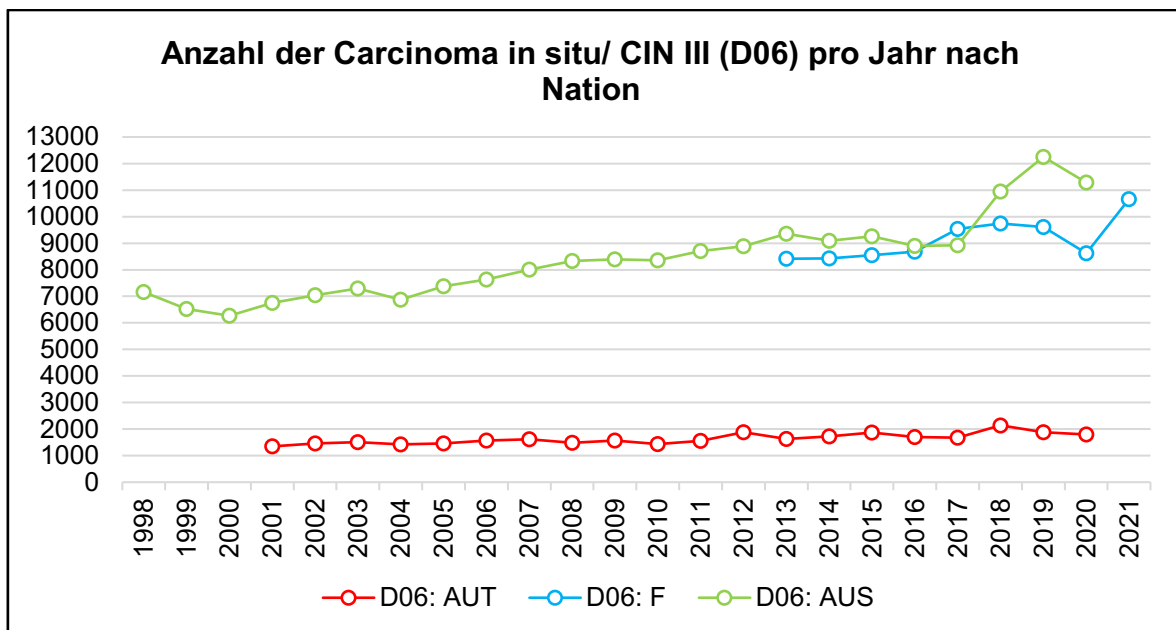


Diagramm 18: Anzahl der Carcinoma in situ/ CIN III (D06) pro Jahr nach Nation (80, 82, 97)

In Frankreich bewegt sich die absolute Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinome (ICD-10: C53) seit 1998 in einem stabilen Intervall von 1.724 bis 2.087 jährlichen Neudiagnosen. Hierbei zeigt sich kein nennenswerter Trend. Nach einem vorläufigen Hoch von 3.481 Fällen im Jahr 2016, nehmen im Gegensatz dazu die in Österreich neu diagnostizierten Zervixkarzinome ab und erreichen 2020 einen Tiefpunkt von 2.432 Neuerkrankungen. Eine ähnliche Dynamik erfährt Frankreich, hierbei wird jedoch ein Anstieg nach 2020 ersichtlich.

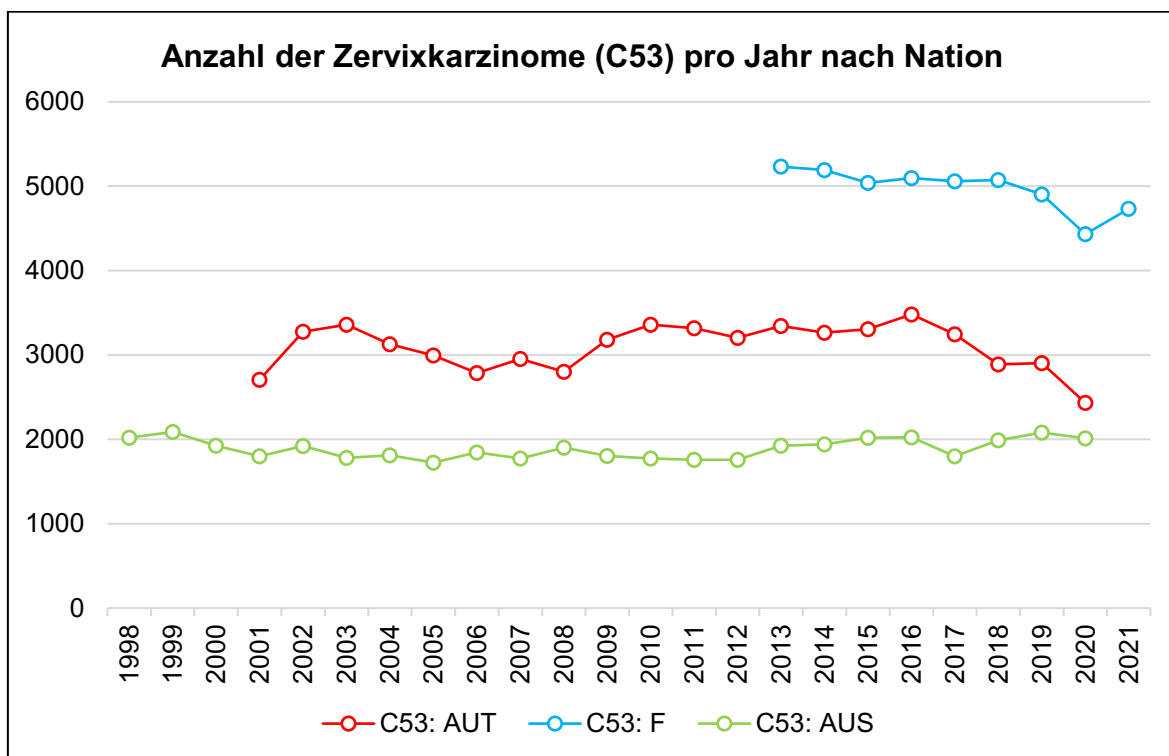


Diagramm 19: Anzahl der Zervixkarzinome (C53) pro Jahr nach Nation (80, 82, 97)

4.1.3 Anzahl der jährlichen Konisation

Seit 2002 sind in Österreich 119.364 Konisationen durchgeführt worden (Stand 2020). Nach einer tendenziellen Abnahme der Konisationen zwischen 2002 und 2008 ist seit 2009 ein Anstieg der operativen Eingriffe festzustellen. 2018 wurden mit 7.443 die größte Anzahl an Konisation seit 2002 erfasst, in den Jahren 2019 und 2020 kommt es wiederum zu einem geringen Rückgang. In der gesamten Zeitreihe von 18 Jahren ist zwischen 2002 bis 2008 eine jährliche Abnahme zwischen 0,82 bis 6,6 % messbar. Ab 2011 ist wiederum ein stetiger Anstieg der Eingriffe erfasst, der 2020 fast das Niveau von 2002 erreicht.

In der Französischen Republik kann ebenfalls seit 2013 ein kontinuierlicher Anstieg der durchgeführten Konisation beschrieben werden. Die Anzahl der durchgeführten Eingriffe bewegt sich hierbei zwischen 32.000 bis 36.000/Jahr. Das Jahr 2020 zeigt eine Abnahme von ca. 4.000 medizinischen Eingriffen, welcher im nachfolgenden Jahr mit einem neuen Höchstwert von 44.359 Konisationen deutlich übertroffen wird. Die absolute Anzahl der Konisation steigt in Frankreich deutlicher an, prozentuell liegt dieser dem österreichischen Trend sehr nahe. Australien beschreibt nach dem vorläufigen Hoch 2002/2003 eine stabile Phase zwischen 2004 bis 2017. Hierbei zeigt sich vor allem ab 2018 eine deutliche Zunahme, primär der LLETZ. Wurden zwischen 2004 und 2018 durchschnittlich ~13.400 jährliche Schlingenkonisationen verzeichnet, sind es 2018 16.566 und 2019 bereits 18.445 Eingriffe. 2020 kann eine Abnahme um ca. 14,5 % der LLETZ beobachtet werden.

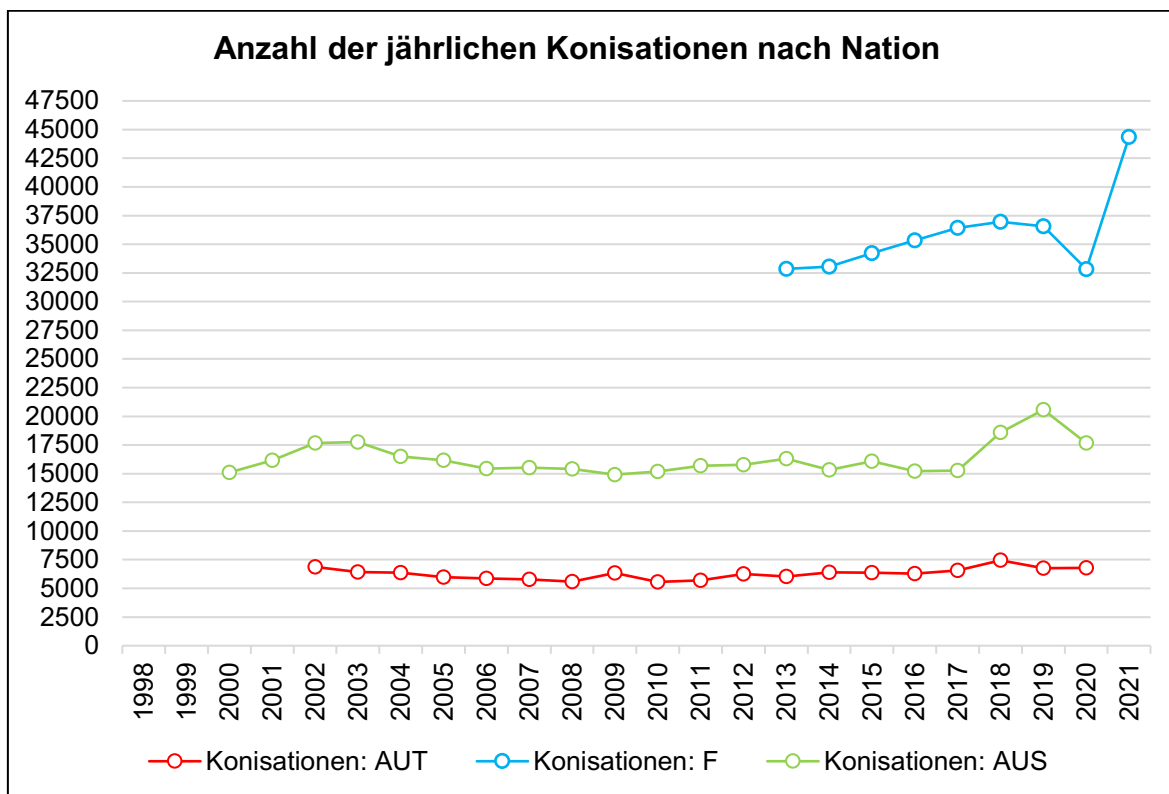


Diagramm 20: Anzahl der jährlichen Konisationen nach Nation (79, 82, 102)

Insgesamt kann in allen drei Nationen eine Zunahme der Konisation beschrieben werden, die zeitliche Dynamik unterscheidet sich jedoch deutlich. Während in Frankreich und Österreich eine Zunahme von > 34 % über einen Zeitraum von acht bis zehn Jahren erfolgte, wird eine prozentuell ähnlich hohe Zunahme (34,75 %) innerhalb von zwei Jahren (2017 bis 2019) erreicht.

4.1.4 Vergleich der Präventionssysteme

Nation	Jahr der Einführung des Impfprogrammes	Geschlechts-unabhängige Impfung	Zielgruppe Impfung	Kostenübernahme der Primärprävention	Sekundäres Präventionsprogramm	Kostenübernahme der Sekundärprävention	Jahr des staatlich finanzierten Switchs zu HPV-basiertem Screening
				staatlich / privat			
AUT	2014	Ja	♂, ♀: 9-12 Jahre	staatlich	opportunistisch	staatlich (primäre HPV-Tests privat)	-
AUS	2007	Ja, seit 2013	♂, ♀: 12-13 Jahre	staatlich	organisiert (seit 1991, NCSP)	staatlich	2017
F	2007	Ja, seit 2020	♂, ♀: 11-14 Jahre	65 % staatliche Kostenübernahme	opportunistisch	teilweise Rück-erstattung	Ab 2020, nicht vollständig etabliert

Tabelle 5: Übersicht der Präventionssysteme Österreichs, Frankreichs und Australiens

4.1.4.1 Unterschiede der Primärprävention

In der europäischen Union sind drei Impfstoffe gegen eine Infektion mit HP-Viren zugelassen. Die Erstzulassung eines HPV-Impfstoffes durch die europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erfolgte 2006 mit Gardasil®-4, Der nonavalente Impfstoff Gardasil®-9 ist seit 2015 erhältlich. 2007 wurde ebenfalls der gegen HPV 16 und 18 wirksame Impfstoff Cervarix® genehmigt. (124) Die therapeutic goods administration (TGA) - zuständig für die Zulassung von Medikamenten in Australien – genehmigte diese im selben Jahr. (125) Trotz zeitgleicher Zulassungen, als auch der Aussprache von klaren Impfeempfehlungen der Fachgesellschaften, ist ein staatlich finanziertes und organisiertes Impfprogramm in Österreich erst seit 2014 etabliert. Zuvor mussten die Kosten privat getragen werden. (49: S. 23-24, 65, 66: S.43, 86: S.45) In Frankreich findet die HPV-Impfung bereits 2007 Eingang in das nationale Impfschema, jedoch werden nur 65 % der Kosten von der staatlichen Krankenkassa übernommen. Die restlichen 35 % sind privat bzw. über eine Zusatzversicherung zu tragen. (116) Ebenfalls 2007 erfolgte die Aufnahme in das

staatlich finanzierte Impfprogramm Australiens - dem Australian Immunisation Programm. (104)

Weitere Unterschiede der primärpräventiven Maßnahmen zeigen sich in der Auswahl der zu impfenden Zielgruppen. Hierbei unterscheiden sich die Nationen nicht nur in den inkludierten Altersgruppen, sondern auch deutlich im Zeitpunkt der Inklusion von Männern und der Verfügbarkeit von Catch-Up-Programmen.

Österreich inkludierte als erste europäische Nation bereits 2014 Buben und Mädchen zwischen neun bis zwölf Jahren in das kostenfreie Impfprogramm. (65) Bis zum 18. Lebensjahr werden Nachholimpfungen zum vergünstigten Selbstkostenpreis bei der Vollimmunisierung angeboten. (126) Im Oktober 2022 wird eine Grundsatzvereinbarung getroffen, ab dem Jahr 2023 Impfungen bis zum 21. Lebensjahr kostenfrei zu ermöglichen. (87) Frankreich inkludiert ursprünglich nur Mädchen zwischen elf bis 14 Jahren, 2019 wird die Impfempfehlung auf Buben erweitert. Das ursprüngliche ebenfalls opportunistische Catch-up-Programm zwischen 15 - 23 Jahren inkludiert mit Stand 2022 Personen beider Geschlechter zwischen 15 - 19 Jahren. Seit 2018 sind elf Impfungen in Frankreich gesetzlich verpflichtet. Hierzu gehört die HPV-Impfung nicht, denn diese muss zu 35 % selbst finanziert werden. (116, 127) Australien zielt im nationalen Impfplan bereits seit 2007 auf eine Immunisierung der zwölf- bis 13-jährigen Mädchen ab, diese werden gebührenfrei geimpft. Zwischen 2007 bis 2009 ist außerdem ein weitreichendes Catch-up-Programm für Frauen bis zum 26. Lebensjahr verfügbar. Die Inklusion von Buben in das NIP erfolgt erst 2013 – hierbei wird ebenfalls ein Aufholimpfung bis 15 Jahren angeboten. Das Impfprogramm ist organisiert und setzt auf das Schulnetzwerk. (104)

Trotz der kostengünstigen bzw. -freien Angebote, unterscheiden sich die Durchimpfungsraten Österreichs und Frankreichs deutlich von jenem des nicht opportunistischen, schulnetzwerkbasierendem Impfprogramms Australiens.

Österreich erreicht in der Zielpopulation laut Schätzungen nur Impfraten von unter 50 %. Hierzu erfasst die Steiermark als einziges Bundesland vollständige Daten. Mit Stand März 2021 beschreibt die Impfdokumentation der Wissenschaftlichen Akademie für Vorsorgemedizin, dass 37 % der elf- bis 16-Jährigen zwei Impfungen, 47% zumindest eine Impfung erhalten haben. (88, 89) Frankreich zeigte bis 2019

noch geringe Durchimpfungsraten mit 24 % der altersrelevanten Gruppe der elf bis 19-jährigen Mädchen. Bereits 2020 konnten 41 % der Buben und Mädchen immunisiert werden. (118) Das ursprüngliche Ziel der nationalen Krebsprävention ist hiermit deutlich verfehlt worden. In der aktuellen Krebsvorsorgestrategie 2021-2030 sind als neue Zielbereiche 60 % bis 2023 und 80 % bis 2030 angeführt. (117: S. 23, 118) Der schulbasierte Ansatz Australiens zeigt hier deutliche Unterschiede. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine effektive und effiziente Immunisierung der schwer zu erreichenden Zielpopulation (106) und erlangt aufgrund der öffentlichen Finanzierung eine hohe Akzeptanz bei den Eltern. (107) Dieser niederschwellige Zugang und die unmittelbare Verfügbarkeit bestätigt sich in den deutlich besseren Durchimpfungsraten Australiens. Im Jahr 2017 sind ~ 80 % der 15-jährigen Mädchen und ~ 76 % der gleichaltrigen Buben vollständig immunisiert. (108)

4.1.4.2 Unterschiede der Sekundärprävention

Die Sekundärprävention des invasiven Zervixkarzinoms ist seit den 1960er Jahren durch die zytologische Beurteilung des PAP-Abstrichs geprägt. Seit dem Nachweis eines Zusammenhangs mit HP-Viren häufen sich Tests zum direkten Nachweis von HPV-Erbgut. Studien beschreiben hierzu eine bis zu 70 % höhere Effektivität des HPV-basierten Screenings im Vergleich zur herkömmlichen Zytologie. (69)

Diese Erkenntnisse führen zu einem Strukturwandel der Sekundärprävention, sodass einerseits hybride Verfahren wie HPV/PAP-Co-Tests Verwendung finden, als auch bereits vollständige Umstiege zum HPV-basierten Screening mit Triage vollzogen wurden. 2017 setzte Australien den Wechsel vom zweijährlichen Zytologie-basierten Screening zum alle fünf Jahre stattfindenden HPV-basierten Screening um. (70) In diesem Zusammenhang zeigen sich deutliche Unterschiede zu Frankreich und Österreich.

Im deutlichen Gegensatz dazu ist die am häufigsten angewandte Screeningmethode Österreichs zum Stand 2021 weiterhin die zytologische Auswertung des PAP-Abstrichs, obwohl seit 2015 ein primäres Screening mittels HPV-Tests ermöglicht und in der Leitlinie der ÖGGG integriert wurde. (92) Dies findet aktuell noch keinen Ausdruck in einem strukturellen Umbau des österreichischen Präventionsprogrammes. So müssen die Kosten primärer HPV-Tests trotz der Empfehlung der Leitlinie privat oder über Zusatzversicherungen

entrichtet werden. Das staatliche Screeningprogramm sieht dreijährliche PAP-Abstriche für Frauen zwischen 18 bis 70 Jahren vor. Aktuell besteht ein opportunistisches System, welches auf die Struktur der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung, der einmal jährlichen gynäkologischen Untersuchung und von der Initiative der zu behandelnden Person oder des Arztes/ der Ärztin abhängt. Im Vergleich zu anderen Nationen wie Australien werden keine personalisierten und spezifischen Erinnerungen für das Screening ausgesprochen, sodass Screeningabstände und -häufigkeiten in der Zielpopulation stark schwanken können. So nehmen 24 % der Frauen nicht und weitere 6 % kaum an den zytologischen Screenings teil. (93: S. 9, 94: S. 34) Trotz des organisierten und personalisierten Approachs Australiens nehmen auch hier nur 46 % der 25- bis 74-jährigen Personen am Präventionsprogramm teil. Im Gegensatz zu Frankreich und Österreich erfolgt bereits 1991 die Einführung eines organisierten, kostenfreies und zielgruppenorientierten Screeningprogramms. Bis zum Jahr 2017 ist das Kernstück des Screenings der alle zwei Jahre durchgeführte PAP-Abstrich und die zytologische Befundung dessen. Inkludiert sind Frauen zwischen 18 und 69 Jahren. Seit 2017 ist der primäre HPV-Test für Frauen zwischen 25 und 74 Jahren alle fünf Jahre als primäre Screeningmethode vorgesehen. Bei einem Nachweis onkogener HP-Viren erfolgt eine Dünnschichtzytologie zur Triage. (109: S. 2-4, 110: 26-29) Das französische Früherkennungsprogramm gestaltete sich bis 2014 als rein opportunistische Präventionsmaßnahme, ab 2018 erfolgt die schrittweise Einführung eines organisierten Screeningprogramms, welches weiterhin auf einer alle drei Jahre stattfindenden PAP-Zytologie basiert. Diese etablierte Struktur soll zukünftig die organisatorische Grundlage für die Implementierung hybrider bzw. HPV-basierter Screeningmodelle darstellen. (119: S. 279) Dies findet seit Juli 2020 Ausdruck in den aktualisierten Guidelines zur Etablierung der HPV-Testung als primäres Screeningwerkzeug für Frauen über 30 Jahren. Im Alter von 25 bis 29 Jahren wird eine zytologische Beurteilung alle zwei Jahre empfohlen. Ab 30 Jahren bis 65 ist eine HPV-Testung vorgesehen. Das Früherkennungsprogramm ist organisiert und etabliert ein Einladungssystem für jene Personen, die im empfohlenen Zeitraum nicht am Screening teilgenommen haben. Zum Stand 2021 ist das Früherkennungsprogramm noch nicht vollständig umgesetzt. (120)

4.2 Kernaussagen des Vergleichs

4.2.1 Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms

Der Vergleich der erfassten Daten und Präventionen zeigt die in Folge aufgeführten Diskrepanzen. Hierbei werden sowohl Unterschiede in der jeweiligen nationalen Entwicklung der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms als auch der absoluten Anzahl an Diagnosen von Vorläuferläsionen und deren Therapie mittels Konisationen augenscheinlich.

- **Präventionsbemühungen der letzten Jahrzehnte zeigen bei allen Vergleichsstaaten positive Auswirkungen auf die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms.**
- **Österreichs Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms ist hierbei im Zeitvergleich stets am höchsten.**

Österreich zeigt im Zeitvergleich zu Australien und Frankreich die höchste erfasste Inzidenz. Erst seit 2019 entspricht die österreichische Inzidenz des Zervixkarzinoms dem Niveau Frankreichs bzw. Australiens (< 8). Ebenfalls zeigt Australien einen deutlichen Vorsprung in der Mortalität des Zervixkarzinoms. Nur 1,5 Todesfällen pro 1.000 Personen waren 2021 zu verzeichnen. Die aktuellen Daten Frankreichs beschreiben 2,4 (2018), für Österreich (2019) sogar 3 Todesfälle pro 1000 Personen.

4.2.2 Entwicklung der Vorgängerläsionen und der operativen Eingriffe

Ein direkter Vergleich absoluter Zahlen bei unterschiedlicher Bevölkerungsgröße und -struktur ist nicht zielführend. In diesem Zusammenhang kann jedoch die nationale Entwicklung und Veränderung über die Zeitreihe beschrieben werden und den Veränderungen der anderen Nationen gegenübergestellt werden. Folgende Kernaussagen sind dem Vergleich der Vorgängerläsionen und den Unterschieden der jeweiligen nationalen Entwicklung über den Zeitraum von > 2 Jahrzehnten zu entnehmen:

- **Frankreich zeigt seit 2013, Österreich seit 2001 eine stetige Zunahme der Diagnosen CIN I-II, Australien folgt diesem Trend seit 2017.**
- **2020 kommt es zu einem Einbruch der erfassten Diagnosen CIN I-II, teilweise auch der diagnostizierten CIN III und der Anzahl an durchgeführten Konisationen.**

- **Alle Vergleichsnationen beschreiben eine stetige Zunahme der CIN-III- bzw. Carcinoma-in-situ-Diagnosen.**

Während die in Australien erfassten CIN-I/II Diagnosen bis 2017 stetig gesunken sind, zeigt Österreich zwischen 2001 bis 2020 einen stetigen Anstieg um kumulierte 77,6 %. Erst ab 2017 kommt es in Australien zu einem Anstieg der absoluten Anzahl an Diagnosen. Bemerkenswert ist hier die ähnlich hohe Fallzahl Australiens zu Österreich bei einer fast dreimal so hohen Bevölkerungsanzahl. Frankreich zeigt ähnliche Tendenzen wie Österreich und beschreibt ebenfalls einen Einbruch der Diagnosen 2020. Alle drei Nationen erfassen seit Beginn der Aufzeichnungen eine stetige Zunahme der CIN-III-/ Carcinoma-in-situ-Diagnosen bis zu einem Einbruch 2020, der einen klaren Zusammenhang mit dem Beginn der COVID-19-Pandemie zeigt.

- **Alle Vergleichsnationen beschreiben eine stetige Zunahme der operativen Eingriffe seit 2014.**
- **Ein > 34-prozentiger Anstieg der Konisationen kann in Österreich und Frankreich über einen Zeitraum von 8 bis 10 Jahren beschrieben werden. Nach einem stabilen Jahrzehnt Australiens wird eine Zunahme von 35 % innerhalb von 2 Jahren erfasst (2017 bis 2019).**

Österreich zeigt zwischen 2010 bis 2018 einen Anstieg der operativen Eingriffe - kumuliert um ~34 %. Ebenfalls ist in Frankreich seit 2013 ein kontinuierlicher Anstieg zu beobachten, hierbei kommt es zwischen 2013 bis 2021 zu einem 35-prozentigen Anstieg. Australien zeigt nach einer stabilen Phase (2006 bis 2017) von 2017 auf 2019 einen ähnlich hohen Anstieg um 34 % in einem wesentlich kürzeren Zeitraum. Australien, als auch Österreich beschreiben die höchste Anzahl an jährlich erfassten Konisationen des Beobachtungszeitraums im Jahr 2002. Danach kommt es in beiden Nationen zu einer Abnahme der Anzahl – das Niveau von 2002 wird erst wieder 2018 erreicht. Bei allen 3 Nationen ist 2020 eine Abnahme erfassbar.

4.2.3 Präventionssysteme

- **Australien unterhält als einzige Vergleichsnation ein staatlich organisiertes und finanziertes Impfprogramm. Die Programme Österreichs und Frankreichs sind als opportunistisch zu charakterisieren.**
- **Die Einführung des kostenfreien Impfprogramms Österreich 2014 erfolgt sieben Jahre später als das teilfinanzierte Frankreichs oder das vollfinanzierte Australiens.**
- **Österreichs Durchimpfungsrate 2021 beträgt in der Zielpopulation laut Schätzungen < 40 %. In Frankreich sind im Jahr 2020 41 % der altersrelevanten Zielgruppen voll immunisiert. Australien beschreibt eine Durchimpfungsrate von ~ 80 % der 15-jährigen Mädchen und ~ 76 % der gleichaltrigen Buben.**

Frankreich betreibt seit 2007 ein staatliches, jedoch opportunistisches und nur teilfinanziertes Impfprogramm, welches auf Mädchen und seit 2019 Buben zwischen 11 bis 14 Jahren abzielt. Ab 2024 soll dieses für Mädchen und Buben kostenfrei sein. Ein Catch-Up-Programm inkludiert Personen bis 19 Jahren. Australien unterhält als einzige der drei Nationen ein organisiertes, staatlich finanziertes Impfprogramm, welches seit 2007 12- bis 13-jährige Mädchen und seit 2013 Buben inkludiert. Das Catch-Up-Programm ermöglichte bis 2009 die Impfung von Frauen bis zu 26 Jahren. Österreich führte erst 2014 - sieben Jahre später als Frankreich und Australien - ein staatlich finanziertes, jedoch opportunistisches Impfprogramm für beide Geschlechter zwischen 9 bis 12 Jahren ein, ein Catch-Up-Programm ist mit einem Selbstbehalt bis 18 Jahre verfügbar. Ab 2023 soll dies bis zum 21. Lebensjahr kostenfrei sein.

- **Australien betreibt als einziges der drei Nationen eine staatlich organisierte, nicht opportunistische Sekundärprävention mit personalisierten Einladungen.**
- **Lediglich Australien hat direkte HPV-Nachweise als primäre Testmethode für das Screening etabliert. Zwar empfehlen Österreich und Frankreich diese für ein gewisses Altersspektrum, jedoch sind diese entweder noch nicht landesweit im Screeningprogramm umgesetzt oder privat zu finanzieren.**

Australien verfügt als einzige Vergleichsnation über ein bereits vollständig etabliertes, staatlich organisiertes Screening. Zwar implementiert Frankreich seit 2018 ein organisiertes Früherkennungsprogramm, die Umsetzung ist jedoch regional unterschiedlich weit fortgeschritten. Dagegen ist Österreichs Sekundärprävention weiterhin opportunistisch und greift auf die bereits etablierten Konzepte der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung und der einmal jährlichen gynäkologische Kontrolluntersuchung zurück. Direkte HPV-Nachweise als Primärtestung finden sich in allen drei Nationen, jedoch sind diese teils von der Initiative der Beteiligten abhängig. Australien empfiehlt für die gesamte Zielpopulation (Frauen zwischen 25 – 74 Jahre) eine 5-jährliche HPV-Testung, Frankreich setzt diese erst ab 30 Jahren ein. Österreichs primäre Methode des Sekundärscreenings ist die jährliche zytologische Befundung des PAP-Abstrichs. Trotz Empfehlung der Fachgesellschaft zwischen 25 bis 74 Jahren die primäre HPV-Testung anzuwenden, fehlt die gesundheitspolitische Umsetzung, sodass die Kosten privat oder über Zusatzversicherungen zu tragen sind.

4.3 Schlussfolgerung

Die Effektivität der präventiven Maßnahmen der letzten Jahrzehnte bei fortschreitenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten drücken sich in einer deutlichen Abnahme der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms aus. Gleichzeitig kommt es primär durch sekundärpräventive Maßnahmen - demnach dem engmaschigen Screening - zu einer erhöhten Detektionsrate von Vorläuferläsionen. Diese Zunahme an diagnostizierten CIN I bis III/ CIS und der damit eingehenden Indikationen zur Konisation lassen diese gleichermaßen steigen. Frankreich und Österreich zeigen hierbei eine stetige und langsame Zunahme der Konisationen über einen Zeitraum von acht bis zehn Jahren, während Australien einen sprunghaften Anstieg innerhalb von zwei Jahren beschreibt. Dieser Anstieg ist in Australien ab 2017 zu beobachten – nämlich dem Jahr der definitiven Umstellung auf eine 5-jährlich stattfindende primäre HPV-Testung als Screeninginstrument.

Der aktuelle Trend der steigenden Anzahl von Vorläuferläsionen und Konisationen lässt zukünftig eine Stagnation und darauffolgende Abnahme erwarten. Durch das aktuelle Screening werden primär Personen detektiert, die keine vollständige primärpräventive Immunisierung erhalten haben. Aufgrund des demografischen Wandels, bei gleichzeitig steigenden Impfquoten ist von einer Abnahme an behandlungspflichtigen Vorläuferläsionen auszugehen. Diese Annahme wird in Projektionen bestätigt. In Australien ist in diesem Zusammenhang von einem Rückgang der CIN II- bzw. III-Diagnosen ab 2035 zu rechnen. (128) Eine singuläre Zuschreibung der Entwicklungen zu einzelnen Meilensteinen der Prävention kann jedoch objektiv nicht erfolgen.

Neben der deutlichen Effektivität der Präventionsbemühungen und positiver Zukunftsaussichten, zeigen sich deutliche Diskrepanzen in den operativen Umsetzungen der aktuellen Leitlinien und wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Auf Basis des Vergleichs bestätigt sich die Vorreiterrolle Australiens. Als einzige Vergleichsnation wird eine niederschwellige und kostenfreie primär- und Sekundärprävention auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft ermöglicht. Dies spiegelt sich auch deutlich in der höheren Durchimpfungsquote, als auch der geringeren Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms wider. Frankreich und

Österreich zeigen hierbei signifikanten Nachholbedarf, wobei Österreich im Vergleich zu Frankreich sowohl bei der Inzidenz als auch bei der Mortalität des Zervixkarzinoms in Rückstand ist. Trotz der impfskeptischen Allgemeinheit, einer nur teilfinanzierten, opportunistischen Primärprävention und ähnlichen Durchimpfungsquoten, zeigt Frankreich im Vergleich zu Österreich stets eine niedrigere Sterblichkeit und geringere Inzidenzen des Zervixkarzinoms.

Die Ursachen für diese Diskrepanzen zu Frankreich sind über den Vergleich der Präventionssysteme nicht eindeutig fassbar, jedoch können folgende Problemfelder in Österreich identifiziert werden. Trotz früher Implementierungen aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und eine Anpassung der Leitlinien der österreichischen Fachgesellschaften, zeigt sich die tatsächliche gesundheitspolitische Umsetzung nur sehr schleppend. Als erstes Beispiel dient hier das HPV-Impfprogramm: Nach der europäischen Zulassung der Impfstoffe und einer klaren Empfehlung der Fachgesellschaften 2007, folgt erst 2014 die Einführung einer kostenfreien Immunisierung. Bis dahin betragen die Kosten je 200 EUR pro Teilimpfung. Doch auch ohne vollständiger Kostenrückerstattung, zeigen Vergleichsstaaten Engagement und ermöglichen über Verhandlungen mit den Impfstoffherstellern eine deutliche Preisreduktion. (129)

Neben der fehlenden Niederschwelligkeit des opportunistischen Impfangebots, erschweren kleine, aber reichweitenstarke Gruppen von impfskeptischen Personen den öffentlichen Diskurs. Diese finden vor allem zu Beginn der Zulassung Nährboden, als es in zeitlicher Nähe zur Impfung zu zwei Todesfällen (130) im deutschsprachigen Raum gekommen ist. Wie groß die impf- und wissenschaftskritische Bewegung sein kann, ist während der COVID-19-Pandemie ersichtlich geworden. Neben dem Einzug der primär Impfskeptischen Partei MFG in den Oberösterreichischen Landtag, zeigt die Querdenker-Bewegung ähnliche Argumentationen zur COVID-19-Impfung wie 2007 zur Zulassung der HPV-Impfung. In einer aktuellen österreichischen Umfrage sind jene Faktoren erörtert worden, die Eltern dazu bewegen der HPV-Impfung ablehnend gegenüberzustehen. Hauptfaktoren sind hierbei die Angst vor Nebenwirkungen und bleibenden Schäden, das subjektive Gefühl, dass das Kind zu jung für die Impfung sei und ein allgemeiner Informationsmangel. Informieren sich Eltern über das Internet, zeigt sich eine geringere Akzeptanz der Impfung. Im Gegensatz dazu

zeigen Eltern, die über die Schule informiert wurden, eine höhere Akzeptanz. Die Akzeptanz der HPV-Impfung beträgt ca. 81,9 % der Befragten. (131) Im Allgemeinen zeigt sich in unterschiedlichen Studien ein Anteil von ein bis elf Prozent der Eltern, die Impfungen generell für ihre Kinder verweigern. (132)

Die Fachgesellschaften, primär die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, zeigen 2021 mit der Gründung der sogenannten HPV-Allianz Initiative, um diesen Problemfelder zu begegnen. Diese beschreibt das Ziel über Awareness-Kampagnen Kinder, Jugendliche und deren Eltern adäquat zu informieren und dabei die Impfquote zu erhöhen. Im Oktober 2022 findet mit Unterstützung des Landes Steiermark und des Steirischen Impfnetzwerkes die HPV-Impfwoche statt – ein niederschwelliges Angebot mit Informationskampagnen in den Schulen. (90)

Neben der zögerlichen Einführung des Impfprogramms, zeigt sich auch in der Sekundärprävention Nachholbedarf. Ein opportunistisches, von der Initiative der Parteien abhängiges Screening riskiert eine Unterversorgung bestimmter Bevölkerungsteile, während andere überversorgt werden. Zusätzlich zeigt sich die gesundheitspolitische Umsetzung direkter HPV-Tests als primäre Screeningmethode trotz wissenschaftlicher Evidenz und Überzeugung der Fachgesellschaften unzufriedenstellend.

4.4 Fazit

Präventionsbemühungen der Vergangenheit zeigen eine deutlich abnehmende Entwicklung der Inzidenzen und Mortalitäten des Zervixkarzinoms. Gleichzeitig führt ein effektives Screening zu einer erhöhten Detektionsrate von Vorläuferläsionen, welche sich wiederum in einer erhöhten Anzahl an Konisationen widerspiegelt. Der aktuelle Trend der steigenden Anzahl von Vorläuferläsionen und Konisationen lässt jedoch zukünftig eine Stagnation und darauffolgend eine Abnahme erwarten. Das aktuelle Screening detektiert primär Personen, die nicht vollständig immunisiert wurden. Aufgrund des demografischen Wandels bei gleichzeitig steigenden Impfquoten ist von einer Abnahme an behandlungspflichtigen Vorläuferläsionen auszugehen.

Voraussetzung für die Prognose ist eine effektive und weiterhin steigende Durchimpfungsrate und eine weitere Anpassung des Präventionssystems an aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse. Im Vergleich lässt sich hierbei ein deutlicher Vorsprung Australiens darstellen, gleichermaßen zeigt Frankreich bei ähnlicher Durchimpfungsrate eine niedrigere Inzidenz und Sterblichkeit als Österreich.

Aktuelle wissenschaftlich belegte Maßnahmen werden durch den österreichischen Staat nur langsam umgesetzt, sodass Präventionspotentiale unausgeschöpft bleiben. Stellvertretend zeigen in Österreich vor allem die Fachgesellschaften und engagierte Ärzte und Ärztinnen Commitment, um den Problemfeldern des staatlich-opportunistischen Ansatzes zu entgegnen. Diese orientieren sich hierbei teils am australischen Präventionsprogramm, welches schulnetzwerkbasierend agiert. Diese Niederschwelligkeit erhöht die Akzeptanz und somit die Durchimpfungsraten. Allgemein empfehlen unabhängige Stellen wie das Ludwig-Boltzmann-Institut eine Umwandlung des opportunistischen Screenings zu einem zentral organisierten Programm mit umfassendem Monitoring- und Evaluationsmaßnahmen. Primäres HPV-Screening sollte hierbei essenzieller Bestandteil sein. Des Weiteren sollen Einladungs- und Erinnerungssysteme neben einer verstärkten Aufklärung und Informationspolitik die Akzeptanz und Teilnahme in der definierten Zielpopulation erhöhen, um sich somit Australiens Prognosen einer Elimination des Zervixkarzinoms bis 2035 annähern zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. 1999;189(1):12-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
2. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27. 10.1093/cid/ciw354
3. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41). 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737
4. Stabsabteilung Öffentlichkeitsarbeit und Kommunikation. Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs künftig als organisiertes Programm. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-774/39_2018-11-22_oKFE_Zervix.pdf
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.1. 2020.
6. Breckwoldt M. Sexuelle Differenzierung und ihre Störungen. In: Breckwoldt M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, et al., editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2008.
7. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Lehrbuch Pathologie*: Elsevier Health Sciences; 2019. 9783437171437, Available from: <https://books.google.at/books?id=2EggDwAAQBAJ>.
8. Eurocytology. Zervixzytologie (Auf dem Laufenden, 2016): Eurocytology; 2016 [Available from: <https://www.eurocytology.eu/de/course/929>].
9. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Mehrschichtige Epithelien. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. *Taschenlehrbuch Histologie*. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
10. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2021.
11. John W. Sellors MD, R. Sankaranarayanan MD. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003. ISBN: 92 832 0412 3, Available from: <https://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>.

12. Reich O, Regauer S, McCluggage WG, Bergeron C, Redman C. Defining the Cervical Transformation Zone and Squamocolumnar Junction: Can We Reach a Common Colposcopic and Histologic Definition? *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(6):517-22. 10.1097/pgp.0000000000000381
13. Bergauer F, Maaßen V, Pietschmann D. Benigne und maligne Veränderungen der Cervix uteri. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2013.
14. WHO. *Histopathology of the uterine cervix - digital atlas* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003 [Available from: https://screening.iarc.fr/atlashisto_detail.php?flag=0&lang=1&Id=00004243&cat=B4].
15. zur Hausen H. Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer. *Cancer Research.* 1976;36(2 Part 2):794.
16. Grace K. Harald zur Hausen's Experiments on Human Papillomavirus Causing Cervical Cancer (1976–1987): Arizona State University. School of Life Sciences. Center for Biology and Society. Embryo Project Encyclopedia.; 2017 [Available from: [https://embryo.asu.edu/pages/harald-zur-hausens-experiments-human-papillomavirus-causing-cervical-cancer-1976-1987#:~:text=Experiments-Harald%20zur%20Hausen's%20Experiments%20on%20Human,Cervical%20Cancer%20\(1976%E2%80%931987\)&text=From%201977%20to%201987%2C%20Harald,\(HPV\)%20caused%20cervical%20cancer](https://embryo.asu.edu/pages/harald-zur-hausens-experiments-human-papillomavirus-causing-cervical-cancer-1976-1987#:~:text=Experiments-Harald%20zur%20Hausen's%20Experiments%20on%20Human,Cervical%20Cancer%20(1976%E2%80%931987)&text=From%201977%20to%201987%2C%20Harald,(HPV)%20caused%20cervical%20cancer)].
17. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2 Suppl):S5-10. 10.1016/j.ygyno.2010.01.024
18. Brotherton JM, Budd AC, Saville M. Understanding the proportion of cervical cancers attributable to HPV. *Med J Aust.* 2020;212(2):63-4.e1. 10.5694/mja2.50477
19. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–129a. WHO. 2021. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
20. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, Wheeler CM, Skinner SR, Lehtinen M, et al. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis.* 2014;14:551-. 10.1186/s12879-014-0551-y
21. Bergauer F, Maaßen V, Pietschmann D. Vorstadien des Zervixkarzinoms. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2013.
22. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Lehrbuch Pathologie: Elsevier Health Sciences Germany;* 2012. 9783437590511, Available from: <https://books.google.at/books?id=HSKHY3PRla4C>.

23. Regitnig P. Die neue Nomenklatur der ÖGZ und ÖGPath/IAP Austria mit Erläuterungen. Spektrum Pathologie. 2017 08.09.2017. Available from: <https://www.medmedia.at/spektrum-pathologie/die-neue-nomenklatur-der-oegz-und-oegpathiap-austria-mit-erlaeuterungen/>
24. Wolfgang Kühn, Lellé RJ. Die klinische Bedeutung der aktuellen histologischen WHO-Nomenklatur (2014) der Präkanzerosen der Cervix uteri und Vagina. gyn - Praktische Gynäkologie. 2016(3).
25. NCBI. Observer Variation: NCBI; 1990 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015588>].
26. Carlos P-H. WHO classification PathologyOutlines.com2021 [Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixWHO.html>].
27. Joachim D. Was ist neu in der WHO-Klassifikation 2020? Veränderungen mit Relevanz für die onkologische Praxis. Schweizer Zeitschrift für Onkologie. 2021;02/2021.
28. Reich O, Braune G, Eppel W, Fiedler T, Graf A, Hefler L, et al. Joint Guideline of the OEGGG, AGO, AGK and ÖGZ on the Diagnosis and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Appropriate Procedures When Cytological Specimens Are Unsatisfactory. GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben. 2018(06):1232-44. DOI:10.1055/a-0764-4875
29. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;360:k499. 10.1136/bmj.k499
30. Ratiu D. Aktuelle Therapiekonzepte beim Zervixkarzinom. TumorDiagnostik & Therapie. 2017;38(02):104-6. DOI - 10.1055/s-0043-100428
31. Regitnig P, Höbling W, Lax S, Nader A, Nemes C, Niedermair M, et al. Qualitätsstandard / Empfehlungen zur gynäkologischen Zervixzytologie2020. Available from: <https://www.cytology.at/>.
32. Koch-Institut R. RKI-Ratgeber Humane Papillomviren. Epidemiologisches Bulletin. 2018;27:255-9. DOI 10.17886/EpiBull-2018-033
33. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27. 10.1016/j.virol.2004.03.033
34. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(5). 10.1002/14651858.CD009069.pub3

35. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2428-38. 10.1002/ijc.29971
36. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(48):20458-63. 10.1073/pnas.0908502106
37. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72. 10.1128/mmbr.68.2.362-372.2004
38. McBride AA. Replication and partitioning of papillomavirus genomes. *Adv Virus Res*. 2008;72:155-205. 10.1016/s0065-3527(08)00404-1
39. Wieland U. HPV - Infektion: Virologische Aspekte. *HIV & more*. 2013;38(2).
40. Romanczuk H, Howley PM. Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(7):3159-63. 10.1073/pnas.89.7.3159
41. Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Research*. 2002;89(2):213-28. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00190-9)
42. Sudenga S, Shrestha S. Key considerations and current perspectives of epidemiological studies on human papillomavirus persistence, the intermediate phenotype to cervical cancer. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17. 10.1016/j.ijid.2012.12.027
43. Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA. Übersicht der Empfehlungen zum Zervixkarzinom-Screening. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. 2019. Available from: <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.844329&portal=svportal>
44. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-92.
45. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79260. 10.1371/journal.pone.0079260
46. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. WHO - International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://publications.iarc.fr/586>

47. WHO - International Agency for Research on Cancer. Cervix uteri. The Global Cancer Observatory. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
48. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. 10.1016/s2214-109x(19)30482-6
49. Österreichische Krebshilfe. HPV-IMPfung GEGEN KREBS. Österreichische Krebshilfe. 2020. Available from: <https://www.krebshilfe.net/services/broschueren/suche/thema/1/suchbegriff/hpv#broschuere-21>
50. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(12):1789-99. 10.1086/657321
51. Bruni L AG, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report. Centre) ICoHaCHI. ICO/IARC. 2019. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
52. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:98-108. 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
53. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. AWMF. 2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>
54. Eurocytology. Zervixzytologie (Auf dem Laufenden, 2016): Eurocytology; 2016 [Available from: <https://www.eurocytology.eu/de/course/1129>].
55. Dorit Schöller. Papanicolaou-Färbung: Pschyrembel online; 2018 [Available from: <https://www.pschyrembel.de/Papanicolaou-F%C3%A4rbung/K0G8A>].
56. Erik Porsche & Richard Demming GbR. Zytologie [Available from: <https://www.mikroskop-center.de/zytologie/>].
57. Fladerer H, Pokieser W, Grimm C. HPV-Infektion, Dysplasie und Plattenepithelkarzinom der Zervix und Vagina. In: Fladerer H, Pokieser W, Grimm C, editors. *Gynäkologische Zytologie*. 1. Auflage ed: Breitenseher Publisher; 2014.
58. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(8). 10.1002/14651858.CD008587.pub2

59. Euroimmun. EUROArray HPV Für höchste Qualität im HPV-Screening. Medizinische Labordiagnostika AG. 2020. Available from: https://www.euroimmun.de/documents/Indications/Molecular-diagnostics/Molecular-infection-diagnostics/HPV/MN_2540_I_DE_D.pdf
60. A. Pfeleiderer, Kaufman M. Gynäkologische Untersuchung. In: Breckwoldt M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, et al., editors. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2008.
61. Sankaranarayanan WPR. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Lyon: WHO - International Agency for Research on Cancer; 2017. ISBN: 978-92-832-2459-4.
62. Wilson JMG, Jungner G, World Health O. Principles and practice of screening for disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. 1968.
63. European public assessment report (EPAR): Gardasil [Internet]. European Medicines Agency. 2014 [cited 03.02.2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-epar-summary-public_en.pdf.
64. RKI. Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zu Erreger und Impfung: Robert Koch-Institut; 2021 [updated 22.10.2020]. Available from: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ-Liste HPV Impfen.html>.
65. Wissenschaftliche Akademie für Vorsorgemedizin (WAVM). Neu im Gratisimpfprogramm: Impfung gegen Humane Papilloma Viren. Wissenschaftliche Akademie für Vorsorgemedizin. 2014. Available from: https://vorsorgemedizin.st/images/downloads/faktum_feb14_screen_end.pdf
66. BMSGPK. Die wichtigsten Informationen zum Thema Kinderimpfungen. Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. 2020. Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Kostenfreies-Kinderimpfprogramm.html>
67. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. Preventive Medicine. 2021;144:106399. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106399>
68. Papanicolaou GN. Classes in oncology: George Nicholas Papanicolaou's new cancer diagnosis presented at the Third Race Betterment Conference, Battle Creek, Michigan, January 2-6, 1928, and published in the Proceedings of the Conference. CA Cancer J Clin. 1973;23(3):174-9.
69. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. The Lancet. 2014;383(9916):524-32. 10.1016/S0140-6736(13)62218-7

70. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2(2):e96-e107. 10.1016/s2468-2667(17)30007-5
71. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015;1:22-31. 10.1016/j.pvr.2015.06.006
72. Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A. *Die Gynäkologie* 2013. 978-3-642-20922-2.
73. Cancer Council Australia. Leading the global effort to eliminate cervical cancer: Cancer Council Australia; 2021 [Available from: <https://www.cancer.org.au/about-us/how-we-help/prevention/stories/leading-the-global-effort-to-eliminate-cervical-cancer>].
74. Lefèvre H, Schimpf C, Moro MR, Lachal J. HPV vaccination rate in French adolescent girls: an example of vaccine distrust. *Arch Dis Child*. 2018;103(8):740-6. 10.1136/archdischild-2017-313887
75. Barré S, Massetti M, Leleu H, De Bels F. Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. *BMJ Open*. 2017;7(10):e014626. 10.1136/bmjopen-2016-014626
76. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2022, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Köln: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG); 2021 [Available from: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html].
77. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz, „Leistungskatalog BMSGPK 2022, 20220315. BMSGPK. BMSGPK. 2022. Available from: <https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:c4a10158-5a38-4dcb-8771-9134d7b6d2f6/LEISTUNGSKATALOG%20BMSGPK%202022%2020220315.pdf>
78. Classification Commune des Actes Médicaux. CCAM V70.10 2022 [Available from: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>].
79. Australian Institute of Health, Welfare. Procedures data cubes. AIHW. 2021. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/hospitals/procedures-data-cubes>
80. Australian Institute of Health Welfare. Principal diagnosis data cubes. AIHW. 2021. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/hospitals/principal-diagnosis-data-cubes/contents/data-cubes>

81. Australian Institute of Health Welfare. Australian Cancer Database, Cancer data in Australia. AIHW. 2021. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-data-in-australia/data>
82. ScanSanté. Hospitalisations par groupe, diagnostic, acte: Agence technique de l'information sur l'hospitalisation; 2022 [Available from: <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-par-groupes-diagnostique-actes>].
83. Institut National du Cancer (INCa). Incidence et mortalité nationale. 2019. Available from: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale>
84. Statistik Austria. Abo STATcube - Statistische Datenbank Wien: Bundesanstalt Statistik Österreich 2022 [Available from: <https://www.statistik.at/datenbanken/statcube-statistische-datenbank/abo>].
85. Robert Koch-Institut. GBE-Glossar, Altersstandardisierung 2022 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_catalog.html?cms_lv2=3686272].
86. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK), „Impfplan Österreich 2021. 2021. Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>
87. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Grundsatz-Einigung: Kostenlose HPV-Impfung bis zum 21. Lebensjahr 2022 [Available from: <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.889063&portal=svportal>].
88. Die Ärztekammer Steiermark. Humanity-Award für HPV-Expertin aus Botswana: Die Ärztekammer Steiermark; 2020 [updated 4/2020. Available from: <https://www.aekstmk.or.at/507&articleId=9312>].
89. Schwaiberger A. Auf HPV-Impfungen nicht vergessen! : Land Steiermark; 2021 [updated 2.5.2021/10.6.2021]. Available from: <https://www.kommunikation.steiermark.at/cms/beitrag/12826659/29767960/>.
90. Grobbauer G. From ten to teen: Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG); 2022 [Available from: <https://www.hpv-info.at/>].
91. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. AWMF. 2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>
92. Braune G, Fiedler T, Hefler L, Joura E, Kölbl H, Marth C, et al. HPV Task Force der OEGGG- Positionspapier zum HPV Screening. Frauenarzt. 2016;57:527-8.

93. Fuchs E, Wolf S., Sroczynski G. Zervixkarzinom Prävention: Implementierung eines HPV-Screening-Tests in die Früherkennung eines Gebärmutterhalskrebses bei Frauen in Österreich. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. 2019. Available from: https://eprints.hta.lbg.ac.at/1223/1/HTA-Projektbericht_Nr.121.pdf
94. Dachverband der Sozialversicherungsträger. Vorsorgeuntersuchung - Ärztebroschüre. Dachverband der Sozialversicherungsträger. 2020. Available from: <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/?contentid=10007.821505&portal=svportal>
95. Statistik Austria. Gebärmutterhals (C53) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. Österreichisches Krebsregister und Todesursachenstatistik. Statistik Austria. 2020. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/index.html
96. Statistik Austria. Gebärmutterhals (C53) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983. Österreichische Todesursachenstatistik. Statistik Austria. 2020. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/index.html
97. Statistik Austria. Spitalsentlassungen (Q), Berichtsjahr nach Zahl Entlassungsfälle und Diagnose ICD-10 3-Steller. Statistik Austria. 2022. Available from: <https://portal.statistik.at/>
98. Statistik Austria. Ausgewählte Krebslokalisationen nach Inzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 (.ods). Bundesanstalt Statistik Österreich. 2022. Available from: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
99. Statistik Austria. Ausgewählte Krebslokalisationen nach Mortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983 (.ods). Bundesanstalt Statistik Österreich. 2022. Available from: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
100. Borena W, Grünberger M, Widschwendter A, Kraxner KH, Marth E, Mayr P, et al. Pre-vaccine era cervical human papillomavirus infection among screening population of women in west Austria. BMC Public Health. 2016;16(1):889. 10.1186/s12889-016-3581-0
101. Bundesministerium für Arbeit S, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK), „ Faktencheck: Humane Papillomaviren (HPV). BMASGK. 2020. Available from: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-(HPV).html)
102. Statistik Austria. Spitalsentlassungen (Q), Berichtsjahr nach Zahl Entlassungsfälle und Medizinische Leistung. 2022. Available from: <https://portal.statistik.at/>

103. Trutnovsky G, Tamussino KF. Konisationen AT. In: AT.pptx K, editor. 2020.
104. NCIRS. Significant events in human papillomavirus (HPV) vaccination practice in Australia. Nationale Centre for Immunisation, Research and Surveillance. 2018. Available from:<https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2018-11/Human-papillomavirus-history-July-2018.pdf>
105. Hall M, Simms K, Lew J-B, Smith M, Brotherton J, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2018;4. 10.1016/S2468-2667(18)30183-X
106. Ward K, Quinn H, Menzies R, McIntyre P. A history of adolescent school based vaccination in Australia. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2013;37(2):E168-74.
107. Marshall HS, Collins J, Sullivan T, Tooher R, O'Keefe M, Skinner SR, et al. Parental and societal support for adolescent immunization through school based immunization programs. *Vaccine*. 2013;31(30):3059-64. 10.1016/j.vaccine.2013.04.064
108. Australian Government - Department of Health. Historical Human Papillomavirus (HPV) immunisation coverage rates: Australian Government; 2017 [Available from: <https://www.health.gov.au/resources/publications/historical-human-papillomavirus-hpv-immunisation-coverage-rates>.
109. Australian Institute of Health and Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report. Australian Institute of Health and Welfare. AIHW. 2020. Available from:<https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/national-cervical-screening-monitoring-report-2020>
110. Australian Institute of Health Welfare (AIHW). Cancer in Australia 2021. Australian Government. 2021. Available from:<https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-in-australia-2021>
111. Cancer Australia. National Cancer Control Indicators - Cancer incidence: Australian Government; 2019 [updated 13.09.2019. Available from: <https://ncci.canceraustralia.gov.au/diagnosis/cancer-incidence/cancer-incidence>.
112. Cancer Australia. National Cancer Control Indicators - Cancer Mortality: Australian Government; 2019 [updated 13.09.2019. Available from: <https://ncci.canceraustralia.gov.au/outcomes/cancer-mortality/cancer-mortality>.
113. Australian Institute of Health Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report 2021. AIHW. 2021. Available from:<https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/national-cervical-screening-program-monitoring-2021>
114. Australian Institute of Health, Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report 2019. AIHW. 2019. Available from:<https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/national-cervical-screening-monitoring-2019>

115. Australian Institute of Health, Welfare. National Cervical Screening Program monitoring report 2020. AIHW. 2020. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/national-cervical-screening-monitoring-report-2020>
116. Fonteneau L, Ragot M, Parent du Châtelet I, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. The use of reimbursement data for timely monitoring of vaccination coverage: the example of human papillomavirus vaccine following public concerns about vaccine safety. BMC Public Health. 2015;15(1):1233. 10.1186/s12889-015-2575-7
117. l'Institut national du cancer 2021-2030 FRANCE TEN-YEAR CANCER-CONTROL STRATEGY. République française. 2022. Available from: https://en.e-cancer.fr/content/download/442784/6693493/file/National%20Ten-Year%20Cancer%20Control%20Strategy_2021-2025%20Roadmap.pdf
118. Médecine FNAo. Vaccination against the human papillomavirus (HPV): France is far behind other countries. 2022.
119. Hamers FF, Poullié A-I, Arbyn M. Updated evidence-based recommendations for cervical cancer screening in France. European Journal of Cancer Prevention. 2022;31(3):279-86. 10.1097/cej.0000000000000701
120. L'Institut national du cancer (INCa). Le dépistage du cancer du col de l'utérus en pratique, , collection Outils pour la pratique. 2020. Available from: <https://www.e-cancer.fr/content/download/307096/4383798/file/Outil-Pratique-Uterus-2021-@%20DEF%2012032021.pdf>
121. Defossez G LGPS, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 - Tumeurs solides. 2019.
122. Woronoff A-S TB, Molinié F, Delafosse P, Guizard A-V, Lecoffre C et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Col de l'utérus. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer. 2020.
123. INCa. Cancer du col de l'utérus : la couverture du dépistage et de la vaccination doivent progresser pour une meilleure prévention: Santé Publique France; 2022 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention>].
124. Paul-Ehrlich-Institut. Impfstoffe gegen HPV (humane Papillomaviren) Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel 2022 [Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/gebaermutterhalskrebs-hpv/hpv-node.html>].
125. TGA. Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG): Australian Government - The Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration (TGA); 2022 [Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg>].

126. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK), „ Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) 2022 [Available from: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html#:~:text=Lebensjahr%20Catch%2Dup%2DImpfungen%20zum,Lebensjahr%20%C3%B6sterreichweit%20zur%20Verf%C3%BCgung.](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-(HPV).html#:~:text=Lebensjahr%20Catch%2Dup%2DImpfungen%20zum,Lebensjahr%20%C3%B6sterreichweit%20zur%20Verf%C3%BCgung.)
127. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le calendrier des vaccinations 2022. 2022. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
128. Hall MT, Simms KT, Lew J-B, Smith MA, Saville M, Canfell K. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017–2035: Example from Australia. PLOS ONE. 2018;13(2):e0185332. 10.1371/journal.pone.0185332
129. Austria Presse Agentur. Niedrige HPV-Impfrate in Österreich "fast ein Skandal": Der Standard; 2012 [Available from: <https://www.derstandard.at/story/1345165034823/niedrige-hpv-impfrate-in-oesterreich-fast-ein-skandal.>
130. Wiener Zeitung. HPV-IMPfung ALS NEUES BEISPIEL FÜR DIE ÖFFENTLICHE VERBREITUNG VON UNWISSENHEIT UND VORURTEILEN: Republik Österreich; 2008 [Available from: https://www.wienerzeitung.at/nachrichten/wissen/mensch/262589_Impfgegner-Eine-eigenartige-Sekte.html.
131. Waser M, Heiss R, Borena W. Factors affecting children's HPV vaccination in Austria: Evidence from a parent survey. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022;2126251. 10.1080/21645515.2022.2126251
132. Bauer A, Tiefengraber D, Wiedermann U. Towards understanding vaccine hesitancy and vaccination refusal in Austria. Wiener klinische Wochenschrift. 2021;133(13):703-13. 10.1007/s00508-020-01777-9
133. Statistik Austria. Carcinoma in situ (CIS)-Fälle (Neuerkrankungen pro Jahr) nach Lokalisation und Geschlecht, Österreich seit 2008. Österreichisches Krebsregister Bundesanstalt Statistik Austria. 2020. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html

