Aus der Universitätsklinik für Gynäkologie
An der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Director: Herr Prof. Dr. med. W. Janni)

Ressourcenverbrauch und Kostenentstehung bei VIN- und VaIN 2/3 – Eine retrospektive Analyse von 94 Patientinnen im Zeitraum von 2003-2008

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Vorgelegt von

Olaf Hans Klemens Holstege
2011

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent:	apl. Prof. Dr. Hampl
Korreferent:	Prof. Dr. Baldus

Gliederung

1.	Zielsetzung	10
2.	Medizinischer Hintergrund	10
2.1.	HPV bedingte Läsionen des weiblichen Genitaltrakts	10
2.1.1.	Vulväre Läsionen	10
2.1.2.	Vaginale Läsionen	14
2.1.3.	Multifokales und multizentrisches Vorkommen bei CIN, VIN, VaIN und AIN	15
2.2.	HPV und seine Pathogenese	16
2.3.	HPV-Impfstoffe	18
2.3.1.	Allgemeiner Aufbau der Vakzine	19
2.3.2.	Wirksamkeit des Impfstoffs	19
3.	Gesundheitsökonomischer Hintergrund	21
4.	Methodik	24
4.1.	Einschlusskriterien	24
4.2.	Auswahl des Patientinnenkollektivs	24
4.3.	Definition des Analysezeitraums	25
4.4.	Erhebung der im Studiendesign festgelegten Parameter	25
4.5.	Einteilung der Patientinnenstichgruppe in Subgruppen	27
4.6.	Ermittlung des Ressourcenverbrauchs und der Kosten	27
4.7.	Sensitivitätsanalysen	29
4.8.	Statistische Auswertung	29
5.	Ergebnisse	30
5.1.	Beschreibung der Patientinnen	31
5.1.1.	Beschreibung des Alters der Patientinnen	31
5.1.2.	Beschreibung der klinischen Diagnosen der Patientinnen	32
5.1.3.	Ausschlusskriterien	34
5.2.	Beschreibungen der Operationstermine	34
5.2.1.	Zeitpunkt der operativen Eingriffe	34
5.2.2.	Häufigkeit der operativen Eingriffe und DSP pro Patientin	35
5.2.3.	Übersicht über die ambulant und stationär durchgeführten operativen Eingriffe	37
5.2.4.	Überblick über die extern durchgeführten operativen Eingriffe	38

5.3. Kostenbeschreibung 38
5.3.1. Allgemeiner Kostenüberblick 39
5.3.2. Kostendarstellung für das Jahr 2007 40
5.3.3. Darstellung der Mittelwerte in den verschiedenen Zeiträumen 41
5.4. Dauer des Klinikaufenthalts bei stationären Eingriffen 41
5.5. Kostenhochrechnungen 43
5.5.1. Kostenhochrechnung pro Patientin 43
5.5.2. Kostenhochrechnung der einzelnen Subgruppen im Vergleich 44
5.6. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse 45
5.7. Kostenstruktur der ambulanten Eingriffe 48
5.8. Eingriffsmethoden bei den ambulanten und stationären Eingriffen 49
5.9. Untersuchungsmethoden bei den operativen Eingriffen und den DSP 51

6. Diskussion 52

7. Thesen 57

8. Literaturangaben 58

9. Anhänge 68

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
Cervix-Ca	Zervix-Karzinom(e)
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
d.h.	das heißt
DSP	Dysplasie-Sprechstunde(n)
DRG	Diagnosed Related Groups
et al.	et alia (und andere)
HA	Hauptanalyse(zeitraum)
HHU	Heinrich-Heine-Universität
HPV	human Papillomaviruses
HR-HPV	High-Risk human Papillomaviruses
geb.	geboren
GKV	gesetzliche Krankenversicherung(en)
GK	gesetzliche Krankenkasse
ITT	Intention-to-treat
Kap.	Kapitel
lat.	lateinisch
LR-HPV	Low-Risk human Papillomaviruses
Mio.	Millionen
N	Anzahl
o. g.	oben genannt
OP	operative(r) Eingriff(e)
PE	Probeentnahme
PKV	private Krankenversicherung(en)
s.	siehe
Stck.	Stück
Sub 1	Subgruppe 1
Sub 2	Subgruppe 2
Tab.	Tabelle
TA	Totalanlyse(zeitraum)
VaIN	vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus like particle
Vulva-Ca	Vulva-Karzinom(e)
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

Abbildungen

Abb. 1	VIN III der vorderen Kommissur	11
Abb. 2	Inzidenz der VIN III	11
Abb. 3	VIN III multifokales Auftreten	15
Abb. 4	Schematische Darstellung des Papillomavirus	16
Abb. 5	Infektionsweg und Virusentwicklung	17
Abb. 6	Allgemeiner Aufbau der Vakzine	19
Abb. 7	Einschluss an Eingriffen im HA	25
Abb. 8	Histogramme des Alters der Patientinnen von Sub 1 und Sub 2 in der TA	31
Abb. 9	Verteilung der Erst- und Folgeeingriffe auf die jeweiligen Jahre im TA	35
Abb. 10	Verteilung der Erst- und Folgeeingriffe auf die jeweiligen Jahre im HA	35
Abb. 11	Verteilung der Anzahl an Operationen, Dysplasie-Sprechstunden und Termine insgesamt pro Patientin im HA	36
Abb. 12	Verteilung der Anzahl an Operationen, DSP und Termine insgesamt pro Patientin im TA	37
Abb. 13	Verteilung der Dauer des Klinikaufenthaltes (in Tagen) nach einem stationären Eingriff in der *HA*, nach Subgruppen getrennt	42
Abb. 14	Verteilung der Dauer des Klinikaufenthaltes (in Tagen) nach einem stationären Eingriff in der *TA*, nach Subgruppen getrennt	42
Abb. 15	Häufigkeiten der Eingriffsformen im *HA*, nach Subgruppen getrennt	49
Abb. 16	Häufigkeiten der Eingriffsformen im *TA,* nach Subgruppen getrennt	50

Tabellen

Tab. 1	Übersicht - Assoziation von HPV mit Neoplasien	12
Tab. 2	HPV-Impfung und Auswertung	20
Tab. 3	Kostenstruktur und Bewertung der Kosten einer med. Intervention	22
Tab. 4	Übersichtstabelle der erhobenen Variablen je Patientin	26
Tab. 5	Einteilung Subgruppen	27
Tab. 6	Übersicht über das Durchschnittsalter zum 1. operativen Eingriff während der TA, sowie der beiden Subgruppen	32
Tab. 7	Diagnosen innerhalb *Sub 1*	32
Tab. 8	Diagnosen innerhalb *Sub 2*	33
Tab. 9	Übersicht über die mittlere Anzahl an Terminen pro Patientin	36
Tab. 10	Verteilung der operativen Eingriffe	38
Tab. 11	Kostenüberblick über alle OP gemeinsam, getrennt nach ambulant und stationär sowie über die DSP der *HA*	39
Tab. 12	Kostenüberblick über alle OP gemeinsam, getrennt nach ambulant und stationär sowie über die DSP in der *TA*	40
Tab. 13	Kostenüberblick über alle OP gemeinsam, getrennt nach ambulant und stationär sowie über die DSP (jeweils *HA- und TA*) im Jahr 2007	41
Tab. 14	Überblick über die Mittelwerte der angegebenen Parameter	41
Tab. 15	Kostenschätzungen für die Behandlungskosten und die Kosten durch Arbeitsausfall, in der *HA* für die gesamte Stichprobe	43
Tab. 16	Kostenschätzungen für die Behandlungskosten und die Kosten durch Arbeitsausfall, in der *TA* für die gesamte Stichprobe und die beiden Subgruppen getrennt	44
Tab. 17	Kostenanalyse der einzelnen Subgruppen	44
Tab. 18	Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in dem *HA*	46
Tab. 19	Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in dem *TA*	47
Tab. 20	Kostenmittelwerte der ambulanten Eingriffe in der Hauptanalyse	48
Tab. 21	Kostenmittelwerte der ambulanten Eingriffe in der Totalanalyse	48
Tab. 22	Häufigkeiten der unterschiedlichen Kombinationen an Eingriffsformen *HA*	49
Tab. 23	Häufigkeiten der unterschiedlichen Kombinationen an Eingriffsformen *TA*	50
Tab. 24	Zusammenfassung der Untersuchungsmethoden der OP, unterteilt nach *HA*, TA, Sub 1 und Sub 2	51
Tab. 25	Zusammenfassung der Untersuchungsmethoden bei den DSP, unterteilt nach HA, TA, Sub 1 und Sub 2	51

Anhänge

A0.	Übersicht Kostenschätzung pro Patientin	68
A0.1.	Termine (pro Patientin)	68
A0.2.	Kosten (pro Patientin)	68
A0.3.	Arbeitsunfähigkeit pro Patientin	69
A0.4.	Kosten durch Arbeitsausfall pro Patientin	69
A0.5.	Direkte Kosten pro Patientin	70
A0.6.	Indirekte Kosten pro Patientin	70
A0.7.	Gesamtkosten	70
A0.8.	Darstellung der Parameterschätzung	70
A1.1.	Alter der Patientinnen zum ersten Operationstermin	71
A1.2.	Alter der Patientinnen zum ersten Operationstermin in Sub 1	71
A1.3.	Alter der Patientinnen zum ersten Operationstermin in Sub 2	71
A2.1.	Anzahl der OP (ambulant und stationär)	72
A2.2.	Anzahl der DSP	72
A2.3.	Anzahl der Termine Insgesamt (OP + DSP)	72
A3.1.	Aufnahmeart der Sub 1	73
A3.2.	Aufnahmeart der Sub 2	73
A4.1.	Dauer des Krankenhausaufenthaltes HA nach Subgruppen	74
A4.2.	Dauer des Krankenhausaufenthaltes TA nach Subgruppen	74
A5.	Tabellarische Übersicht der direkten und indirekten Behandlungskosten	75
A5.1.	Gesamte Stichprobe der (HA)	75
A5.2.	Subgruppe 1 der (HA)	75
A5.3.	Subgruppe 2 der (HA)	76
A5.4.	Gesamte Stichprobe der (TA)	76
A5.5.	Subgruppe 1 der (TA)	77
A5.6.	Subgruppe 2 der (TA)	77
A6.1.	Kosten der einzelnen Positionen der ambulanten Eingriffe (HA)	78
A6.2.	Kosten der einzelnen Positionen der ambulanten Eingriffe (TA)	78
A7.1.	Eingriffsmethoden Sub 1 (HA)	79
A7.2.	Eingriffsmethoden Sub 2 (HA)	79
A7.3.	Eingriffsmethoden Sub 1 (TA)	80
A7.4.	Eingriffsmethoden Subgruppe 2 (TA)	80
A8.1	Untersuchungsmethoden (OP) – Vergleich der Subgruppen (HA)	81
A8.2.	Untersuchungsmethoden DSP) – Vergleich der Subgruppen (HA)	82
A8.3.	Untersuchungsmethoden (OP) – Vergleich der Subgruppen (TA)	83
A8.4.	Untersuchungsmethoden (DSP) – Vergleich der Subgruppen (TA)	84

Abstract

Hintergrund: Infektionen mit humanen Papillomaviren sind die Hauptursache für Präneoplasien des Genitals. Diese Studie konzentriert sich auf VIN- und VaIN 2/3. Das Ziel der Studie besteht darin, den direkten medizinischen Ressourcenverbrauch, die damit einhergehenden Kosten der operativen Eingriffe, sowie die damit verbundenen diagnostischen Verfahren, die im Zusammenhang mit den Neoplasien stehen, darzustellen. Diese Aspekte spiegeln die direkten Kosten (gesetzliche Krankenversicherung) wieder. Die indirekten Kosten, der durch die chirurgischen Interventionen und den dazugehörigen Dysplasie-Sprechstunden hervorgerufenen krankheitsbedingten Ausfällen im Beruf, umfassen alle Kosten, die aus volkswirtschaftlicher Sicht der Allgemeinheit durch Verlust an Arbeitspotential auf Grund dieser Erkrankungen entstehen.

Methoden: Daten von 1991-2008 wurden retrospektiv aus den Krankenakten der Patientinnen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf entnommen. Zwei Untergruppen der Patientinnen wurden separat analysiert: Frauen, die sich einer chirurgischen Intervention unterzogen haben und Frauen, die zwei oder mehr chirurgische Interventionen benötigten.

Resultate: Von den 94 analysierten Frauen wurden 52 einer chirurgischen Intervention und 42 zwei oder mehr Interventionen unterzogen (Mittel von 3.0 Interventionen während der Gesamtperiode der Analyse). Bei Patientinnen mit jeweils einer chirurgischen Intervention entstanden in der Gesamtperiode der Analyse €881 an direkten Kosten und €682 an indirekten Kosten. Bei Patientinnen mit mehr als einer Intervention betrugen die direkten Kosten €2.605 und die indirekten Kosten €2.432.

Zusammenfassung: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ökonomische Belastung der gesetzlichen Krankenversicherung, sowie der Gesellschaft, durch die chirurgischen Interventionen und die dazugehörige Diagnostik der VIN- und VaIN-2/3 nicht unterschätzt werden sollte. Die beschriebenen Kosten müssen als Teil der gesamten Kosten angesehen werden, die durch HPV-Infektionen entstehen.

1. Zielsetzung

Ziel der Studie ist die beispielhafte Darstellung von Kostenentstehung und Ressourcenverbrauch, die im Zusammenhang mit operativen Eingriffen an VIN 2/3 (Vulväre intraepitheliale Neoplasie, Schweregrad 2 oder 3) bzw. VaIN 2/3 (Vaginale intraepitheliale Neoplasie Schweregrad 2 oder 3) erkrankten Patientinnen und vorausgegangenen diagnostischen Maßnahmen stehen. Datenbasis für diese Untersuchung waren Krankenakten aus der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.
Alle direkten Kosten, die den jeweiligen Kostenträgern zuzuordnen sind – in Deutschland sind dies größtenteils die GKV – sollten dargestellt werden. Die in diesem Zusammenhang beschriebenen medizinischen Eingriffe und aufgezeigten Ausfallzeiten der Patientinnen belasten somit auch die Volkswirtschaft. Indirekte Kosten, die durch die abzuleitenden Produktivitätsverluste entstehen, werden grob abgeschätzt. Die operativen Interventionen, die auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, bilden die Stützpfeiler der angewendeten Therapien. Konservative Behandlungen der Patientinnen werden nicht berücksichtigt.

2. Medizinischer Hintergrund

2.1. HPV bedingte Läsionen des weiblichen Genitaltrakts

HPV Infektionen des weiblichen Genitaltrakts stellen eine der häufigsten sexuell übertragenen Infektionen dar. 70-80% aller sexuell aktiven Menschen erleiden in ihrem Leben eine HPV Infektion. In den meisten Fällen heilt die Infektion bei Männern und Frauen symptomlos ab. In den anderen Fällen entstehen persistierende HPV Infektionen, die für die Entstehung von Präkanzerosen und Kanzerosen der Cervix, Vagina und Vulva verantwortlich sind [1-4].
Erkrankungen der Vulva und der Vagina werden im Folgenden genauer beschrieben.

2.1.1. Vulväre Läsionen

Klassifikation

Laut der „International Society for the Study of Vulvar Disease“ unterteilt man seit 1986 zwischen leichten (VIN I), mäßigen (VIN II) und schweren Dysplasien (VIN III), die auch als Carcinoma in situ bezeichnet werden. Auch die intraepitheliale Form des Morbus Paget und das Melanoma in situ wurden in diese Klassifikation aufgenommen, sowie die

hyperplastischen oder gemischten Dystrophien mit Atypie. Die Termini Morbus Bowen und Erythroplasie Queyrat werden kaum noch benutzt und zählen zur VIN 3 [5, 6, 7].

Im Jahre 2000 wurde diese ursprüngliche Klassifikation revidiert und der Terminus VIN 1 abgeschafft, da sie keinen Krankheitswert hat. VIN 2 und 3 wurden als schwere VIN zusammengefasst [8].

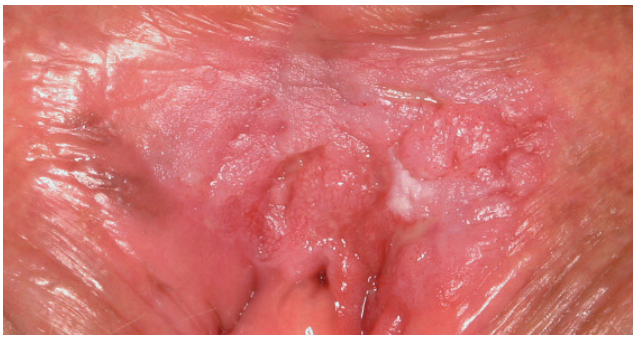

Abb. 1: VIN III der vorderen Kommissur

Klinik

Die Symptome der VIN sind nicht spezifisch und fehlen in ungefähr der Hälfte der Fälle völlig. Als unspezifische Symptome werden von den Patientinnen häufig Pruritus vulvae (Juckreiz), Brennen beim Wasserlassen, unklare Schmerzen, Wundgefühl mit Brennen, sowie ein Stechen oder Nässen im Intimbereich angegeben [9].

Epidemiologie

Aktuell ist mit einer Inzidenz der VIN von 7/100.000/Jahr bei Frauen zu rechnen [5].

2006 konnten Judson et al. in einer Studie zeigen, dass zwischen 1973 und 2000 in den USA die Anzahl der Fälle an VIN III um 411% stieg, während invasive Vulva-Ca in derselben Zeit um 20% anstiegen.

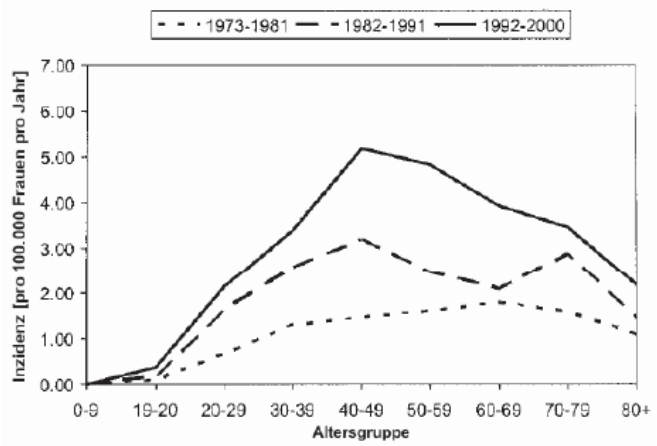

Abb. 2: Inzidenz der VIN III

Wie in Abb. 2 skizziert steigt die Inzidenzrate der VIN III bis zu einem bestimmten Altersgipfel an und fällt anschließend wieder ab. Diese Spitze besteht bei der VIN III zwischen 40 und 49 Jahren [10].

Im Vergleich dazu ist das Vulva-Ca der vierthäufigste gynäkologische Tumor, mit einer Inzidenz von 2,5:100.000 Frauen pro Jahr in Deutschland. Die Inzidenz hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen [88]. Das Zervix-Karzinom tritt mit einer Inzidenz von 12:100000 pro Jahr sechsmal häufiger auf [11]. Während das invasive zervikale Karzinom zwei Gipfel aufweist - um die 40 Jahre und erneut zwischen 60 und 69 Jahren - steigt das Vulva-Ca nur langsam an und nimmt ab dem 50. Lebensjahr an Inzidenz zu. Neuere Daten zeigen jedoch eine deutliche Zunahme des Vulva-Ca bei Frauen unter 50 Jahren [12]. Anhand der unterschiedlichen Altershäufungen des Vulva-Karzinoms im Vergleich mit der VIN III lässt sich vermuten, dass eine HPV-induzierte VIN III nicht zwangsläufig zum Vulva-Ca führen muss [10]. Van Seters et al. beschrieben in 9% bei 88 unbehandelten Patientinnen mit VIN III innerhalb einer Zeitspanne von 12-96 Monaten eine Entwicklung hin zum invasiven Vulva-Ca [9]. Demgegenüber postulierten Jones und Rowan einen engen Zusammenhang zwischen der VIN III und dem Vulva-Ca. Von acht Patientinnen mit VIN III, die keine spezifische Behandlung erhielten, entwickelten sieben (87,5%) innerhalb von acht Jahren nach Diagnosestellung ein Vulva-Ca. Hingegen waren unter den 105 adäquat behandelten Frauen nur vier Patientinnen (3,8 %), die im Zeitraum von 7-18 Jahren ein Vulva-Ca entwickelten [13].

HPV-Assoziation

Nachdem der Zusammenhang zwischen HPV-Infektionen und zervikalen Läsionen als gesichert angenommen werden kann, stellt sich nun die Frage, ob der gleiche Zusammenhang bei vulvären, vaginalen und analen Läsionen besteht.

2006 wiesen Hampl et al. in einer Studie nach, dass HPV-positive Vulva-Ca bei Frauen die jünger als 56 Jahre alt waren mit 77% wesentlich häufiger vorkamen als bei Patientinnen jenseits dieser Altersgrenze, nämlich 41%. HPV-DNA ließ sich je nach Erkrankung mit unterschiedlicher Häufigkeit in der Läsion nachweisen (s. Tab. 1) [11].

Tab. 1: Übersicht - Assoziation von HPV mit Neoplasien

Erkrankung	allgemeine HPV-DNA	high-risk-HPV-DNA
VIN 2/3	92 %	76 %
VaIN 2/3	91 %	64 %
AIN 2/3	88 %	81 %
Vulvakarzinom	60 %	42 %

Beim Vulva-Ca unterscheiden wir zwischen den HPV-assoziierten Tumoren auf dem Boden der klassischen VIN und den HPV-negativen Karzinomen [5].

HPV-positive Tumore findet man vor allem bei jüngeren Patientinnen, zudem sind sie multifokal und von einer VIN 3 umgeben. Vermutlich haben sie eine bessere Prognose als HPV-negative Tumore [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. HPV-16 ist das am häufigsten beobachtete Virus in diesen Tumoren [22, 14, 15, 23, 24, 25, 26]. *HPV-negative* Tumore kommen öfter bei älteren Frauen vor, oft mit der Anamnese nichtneoplastischer epithelialer Dysplasien der Vulva, wie Lichen sclerosus [22, 14, 27]. Sie sind gewöhnlich unifokal, aggressiver, und neigen früher zum Rezidivieren und Metastasieren [19, 21].

Diagnostik und Therapieverfahren

Untersuchungen mit dem Kolposkop nach Auftragen von 3-5%iger Essigsäure dienen als Früherkennungsmaßnahme zur Diagnose einer vulvären Läsion [28]. Dies erfolgt im Rahmen einer DSP. Die DSP an der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf ist eine Spezialsprechstunde für Frauen mit chronisch-rezidivierenden Infektionen der äußeren oder inneren Genitale, Zellveränderungen am Gebärmutterhals, in der Scheide und des Scheideneingangs. Zusätzlich sollte bei suspekten Befunden zum Ausschluss einer (Prä)-Neoplasie eine Biopsie durchgeführt werden. Die Entfernung der präinvasiven Läsion wird mittels organerhaltener lokaler Exzision mit einem CO_2-Laser durchgeführt. Der Vorteil des CO_2-Lasers besteht darin, dass mit diesem Verfahren aus kolposkopischer Sicht das Gewebe nach der Gewebeentnahme vaporisiert wird und die Wunde somit offen heilen kann. Engstellungen und Narbenbildung können so vermieden werden [28]. Die Indikation zur Laservaporisation einer VIN muss sehr sorgfältig erfolgen, da nach der Vaporisation die Beurteilung des entfernten Gewebes nicht mehr möglich ist. Es sollten präoperativ Biopsien aus dem zu operierenden Hautareal erfolgen, um zu vermeiden, dass kleine invasive Karzinome übersehen werden. Diese würden zu Folgebehandlungen führen und Rezidive begünstigen [28].

Eine weitere Option in der Therapie der VIN besteht in der Anwendung von *Imiquimod* (Aldara). Van Seters et al untersuchten 52 Frauen mit VIN 2/3 (26/26) in einer Plazebo kontrollierten Therapiestudie mit Aldara 5% Creme. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in 81% eine Reduktion der Größe der Läsion um 25% nach 20 Wochen erreicht wurde. Bei 9 der 26 (35%) Frauen in der Aldara Gruppe konnten keine Läsionen mehr nachgewiesen werden, hingegen bei keiner in der Plazebo Gruppe. Eine Eradikation der HPV–DNA wurde in 58% der Aldara Gruppe, hingegen nur in 8% der Plazebo Gruppe erreicht. Folglich stellt Imiquimod eine effektive Alternative in der Behandlung der VIN dar [29].

Rezidiv Wahrscheinlichkeit

Jones et al. konnten zeigen, dass nach Behandlung einer VIN 2/3 durch Exzision und/oder Laserbehandlung die Hälfte der Frauen innerhalb von 14 Nachbehandlungsjahren sich mindestens einer weiteren Behandlung unterziehen mussten. Unter anderem wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit der Rezidiv Häufigkeit mit dem Status der Absetzungsränder einer Läsion zusammenhängt. 50% der Frauen mit positiven Absetzungsrändern erhielten mindestens eine weitere Behandlung in den nächsten fünf Jahren, im Vergleich zu nur 15% der Patientinnen mit negativen Rändern [30].

Seit 2005 konzentrierten sich van Seters et al. auf das Auftreten von Rezidiven bei unterschiedlichen Behandlungsverfahren. Man kam bei allen Interventionen auf ähnliche Raten. Nach lokaler Exzision wurden in 22%, nach oberflächlicher Vulvektomie in 19% und nach Laservaporisation in 23% der Fälle Rezidive beobachtet. Der Prozentsatz der Rezidive war bei negativen Absetzungsrändern im Vergleich zu positiven Absetzungsrändern niedriger (17% im Vergleich zu 47%) [31]. In einer weiteren Studie von Küppers et al. traten VIN-Rezidive bei 36,6% der Patientinnen auf. Nicht nur der Grad der VIN, sondern auch die Multifokalität wurden als beeinflussende Faktoren für das Wiederauftreten angesehen [28].

2.1.2. Vaginale Läsionen

Epidemiologie

Die VaIN ist mit einer Inzidenz von *0,2/100.000/Jahr* seltener als die VIN. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im 53. Lebensjahr. Das Vaginalkarzinom gehört zu den seltenen Genitalmalignomen mit einer Inzidenz von 0,4/100.000 Frauen pro Jahr [32, 33].

Klassifikation

Die Kriterien für die Graduierung entsprechen denen der VIN [5].

HPV-Assoziation

Es kann als gesichert angenommen werden, dass auch die meisten vaginalen Läsionen HPV-assoziiert sind. So konnten Sugase und Matsukura bei allen von den 71 untersuchten VaIN-Patientinnen HPV-DNA nachweisen [34].

In einem Kongressbeitrag wurde die bisher größte auf HPV untersuchte Fallzahl von VaIN und Vaginalkarzinomen vorgestellt. 82,1% von 67 VaIN III und 54,2% von 24 Vaginalkarzinomen waren HPV positiv [35]. Häufig treten diese Präneoplasien und Neoplasien als Folgeerkrankung von Zervix-Ca auf. Küppers zeigte 2001, dass bei ca. zwei Drittel aller Patientinnen mit einer VaIN anamnestisch eine CIN oder VIN vorgelegen hat,

bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose noch bestand [28]. Sowohl bei vulvären als auch bei vaginalen Neoplasien und Präkanzerosen muss aufgrund der gemeinsamen HPV-assoziierten Pathogenese mit einem multifokalen Geschehen gerechnet werden [5].

Diagnostik und Therapie

Obwohl primäre vaginale Neoplasien eine nur geringe Inzidenz aufweisen, sollte dennoch jährlich die Vagina kolposkopisch inspiziert werden. Die Patientinnen mit zervikalen oder vulvären Läsionen in der Vorgeschichte sollten 1-2 mal jährlich mit einer differenzierten kolposkopischen Untersuchung unter Anwendung der Essigsäure- und Schiller-Jodprobe sowie einer zytologischen Abstrich Entnahme untersucht werden.

Epitheldysplasien der Vagina werden üblicherweise unter kolposkopischer Sicht mit dem CO_2-Laser behandelt, wobei das Ziel darin besteht eine kohabitationsfähige Scheide zu erhalten [28].

Rezidiv Wahrscheinlichkeit

Melsheimer et al. untersuchten 14 Patientinnen mit ValN II/III zwischen 1993 und 1995. 57% der Patientinnen mit VaIN wurden auch ein Jahr nach erfolgter Lasertherapie als rezidiv frei eingestuft. 21% der Patientinnen mussten eine wiederholte Lasertherapie erhalten. Die Mehrheit der Rezidive trat innerhalb der ersten 6 Monate nach Lasertherapie auf. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Patientinnen mit VaIN III, lange bestehendem Krankheitsverlauf sowie positivem Nachweis von HPV 16 häufiger Rezidiv-gefährdet sind. Desweiteren war der hohe Anteil von Patientinnen mit HPV 16-Nachweis (50 %) auffallend [36].

2.1.3. Multifokales und multizentrisches Vorkommen bei CIN, VIN, VaIN und AIN

Multifokales Auftreten bedeutet, dass mehrere Stellen der Vulva betroffen sind. Van Seters et al. konnten dieses Phänomen bei 49 % aller VIN nachweisen. In 32% der Fälle finden sich Neoplasien an mehreren Organen. In diesem Zusammenhang spricht man von Multizentrizität [9].

Abb. 3: VIN III – multifokales Auftreten [37]

2006 untersuchten Hampl et al. an Patientinnen mit multizentrischen unteren Genitaltrakt-Läsionen die HPV-Infektion und Onkogen-Expression, um die einzelnen Schritte der Entartung extrazervikaler Erkrankungen zu analysieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass solche Läsionen durch unterschiedliche Wege entstehen können. Manche Fälle stehen im Zusammenhang mit einer multizentrischen HPV Infektion, während andere wiederum Merkmale der Ausbreitung entarteter zervikaler Zellklone im unteren Genitaltrakt aufweisen. 93 % der Gewebeproben waren positiv auf HPV-DNA, von denen 46 % identische HPV-Typen in multizentrischen Läsionen aufwiesen, jedoch wurden in 54 % der Gewebeproben unterschiedliche HPV-DNA Typen in den unterschiedlichen Läsionen nachgewiesen [38].
Auch Hording et al. beschrieben 1991 eine erhöhte HPV-Positivität bei rezidivierenden Läsionen der VIN und dem simultanen HPV-Nachweis in CIN [39].
Van Beurden et al. wiesen einen Zusammenhang zwischen multifokalen und multizentrischen Läsionen nach. Bei 92% der 48 VIN III Patientinnen konnte HPV-DNA nachgewiesen werden (83 % HPV-16). Desweiteren entwickelten 143 Patientinnen mit Vulva-Ca oder VIN III in 27 % eine CIN III [40].

2.2. HPV und seine Pathogenese

Morphologie und Klassifizierung

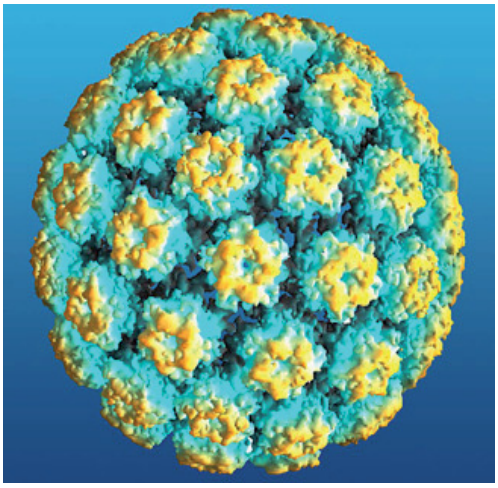

Abb. 4: Schematische Darstellung des Papillomavirus [41]

Papillomaviren sind kleine unbehüllte DNA-Viren, die streng humanspezifisch sind. Sie bestehen aus einer ringförmigen geschlossenen doppelsträngigen DNA mit ca. 8000 Basenpaaren und sind bei allen HPV-Typen sehr ähnlich aufgebaut [42, 43]. Es umfasst Gene für die zwei Strukturproteine L1 (Hauptkapsidprotein) und L2 (Nebenkapsidprotein) sowie je nach HPV-Typ, fünf bis sechs Gene für die sog. frühen Proteine E1, E2, E4, E6 und E7. Diese sind für die Virusreplikation und transformierenden Eigenschaften der Viren verantwortlich

[44]. HPV-Typen sind Genotypen. Ihre Klassifikation erfolgt durch Vergleich der DNA-Sequenz des L1-Gens [45]. Insgesamt wurden mehr als 120 unterschiedliche Papillomavirus-Typen identifiziert, wobei mehr als 40 Typen die Cervix über sexuelle Übertragung infizieren [46, 47]. Desweiteren kann das humane Papillomavirus in Hoch- und Niedrigrisikotypen unterteilt werden, abhängig von ihrer Prävalenz in niedrig- und hochgradigen Krebsvorstufen (CIN), sowie in Cervix-Ca´s [45]. So findet man die Niedrigrisikotypen HPV-6, -11, -40, -42 und -44 in niedriggradigen CIN-Läsionen und Condylomen. Die Hochrisikotypen HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68 in hochgradigen CIN-Läsionen, Cervix-Ca, vulvären und vaginalen Läsionen [48].

Infektionsweg und Virusentwicklung

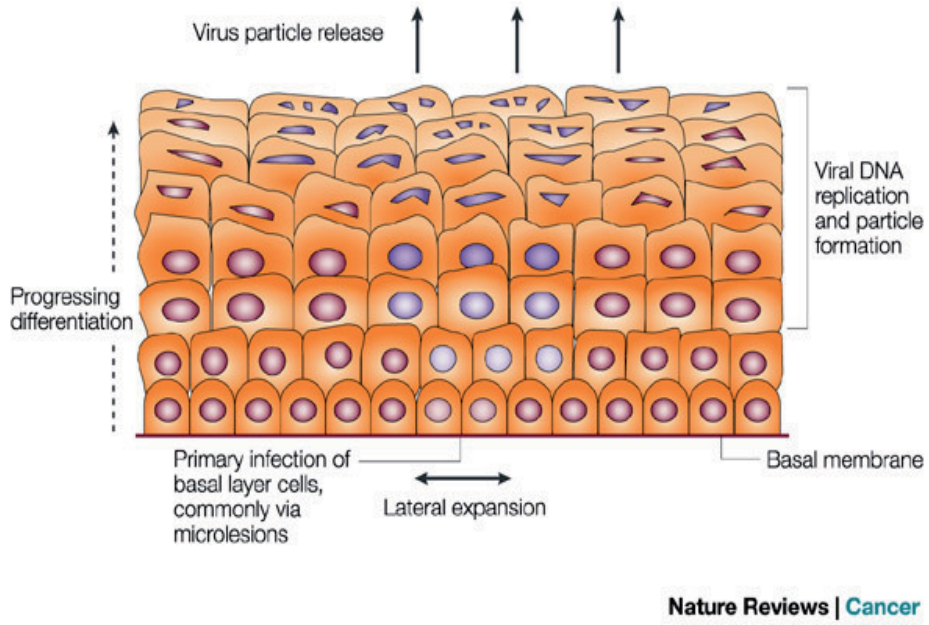

Abb. 5: Infektionsweg und Virusentwicklung [49]

Nach einer Infektion über Mikroläsionen findet die Produktion von humanen Papillomaviren im mehrschichtigen Platten- und Zylinderepithel des weiblichen Genitales statt. Fertige Viruspartikel werden mit den sich abschilfernden Superfizialzellen an die Umgebung abgegeben (z. B. Zervixschleim).

Papillomaviren infizieren ausschließlich mehrschichtige Plattenepithelien der Haut und Schleimhäute. Es wird vermutet, dass sie durch Hautläsionen in die unteren Schichten des Epithels gelangen und dort undifferenzierte Zellen des Stratum basale infizieren. Das Virus gelangt über Endozytose in die Zelle und die virale DNA durch Uncoating in den Zellkern der menschlichen Zelle. Hier werden nur die frühen Gene E1 und E2 exprimiert, was zur *lateralen* Ausbreitung HPV-infizierter Basalzellen führt. Durch die Differenzierung der

Keratinozyten erreicht die virale DNA nun die *suprabasalen und oberen Schichten* des Epithels. Reife Virionen findet man nur im *Stratum granulosum*. Sie werden mit dem *Stratum corneum* freigesetzt [44, 49, 50, 51, 52]. Außerhalb der Wirtszelle ist das Virus lange stabil und infektiös. Der rein epitheliale Zyklus minimiert den Kontakt zum Immunsystem und ermöglicht somit eine chronische Infektion [44, 49, 50, 51, 52].

Virale Onkogenese

Eine Infektion mit dem Virus allein ist nicht ausreichend für die Entstehung eines Cervix-Ca, was allein dadurch belegt wird, dass nur ein geringer Prozentsatz der mit HPV infizierten Frauen ein Cervix-Ca bzw. dessen Vorstufen entwickelt. Als Cofaktoren gelten Nikotinabusus, genitale Infektionen anderer Genese, die HIV Erkrankung, genetische Faktoren und gewisse Sexualpraktiken [85, 86, 87].

In den Karzinomen persistiert die virale DNA und die Gene E6 und E7 werden exprimiert. Diese interagieren mit Proteinen, die an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind, indem sie die Tumorsuppressorproteine p53 (E6) und pRB (E7) inaktivieren. Dies führt zur gesteigerten Proliferation, genetischer Instabilität und Akkumulation onkogener Mutationen [44, 49, 53, 54, 55, 56, 57, 58].

Epidemiologie

Insgesamt infizieren sich 70 % aller Frauen in ihrem Leben mit HPV [11]. Das Virus ist verantwortlich für die meisten sexuell übertragbaren Infektionen weltweit [59].

Die kumulative Inzidenz nach Beginn der sexuellen Aktivität erreicht bis zu 50 % [60]. Nur bei 20 % der Infizierten wird nach ca. 12 Monaten Persistenz oder Progredienz beobachtet. Die Prävalenz der Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab und persistierende Infektionen dominieren. Die Inzidenz der CIN III steigt bis zum 30. Lebensjahr an. Generell kann man sagen, dass von 100 HPV-infizierten Frauen ca. 10 % eine CIN, und weniger als 1 % ein Cervix-Ca entwickeln [60, 39].

2.3. HPV-Impfstoffe

Bei den beiden seit 2007 und 2006 zugelassenen Impfstoffen handelt es sich um den bivalenten Impfstoff Cervarix© des Pharmaunternehmens GlaxoSmithKline, der gegen die HPV-Typen 16 und 18 wirksam ist, und der tetravalente Impfstoff Gardasil™ von Sanofi Pasteur MSD/Merck & Co., der zusätzlich die HPV-Typen 6 und 11 abdeckt. Dadurch schützt

dieser Impfstoff nicht nur vor Gebärmutterhalskrebs, sondern verhindert auch die Entstehung von Kondylomen und vulvären Läsionen [61].

2.3.1. Allgemeiner Aufbau der Vakzine

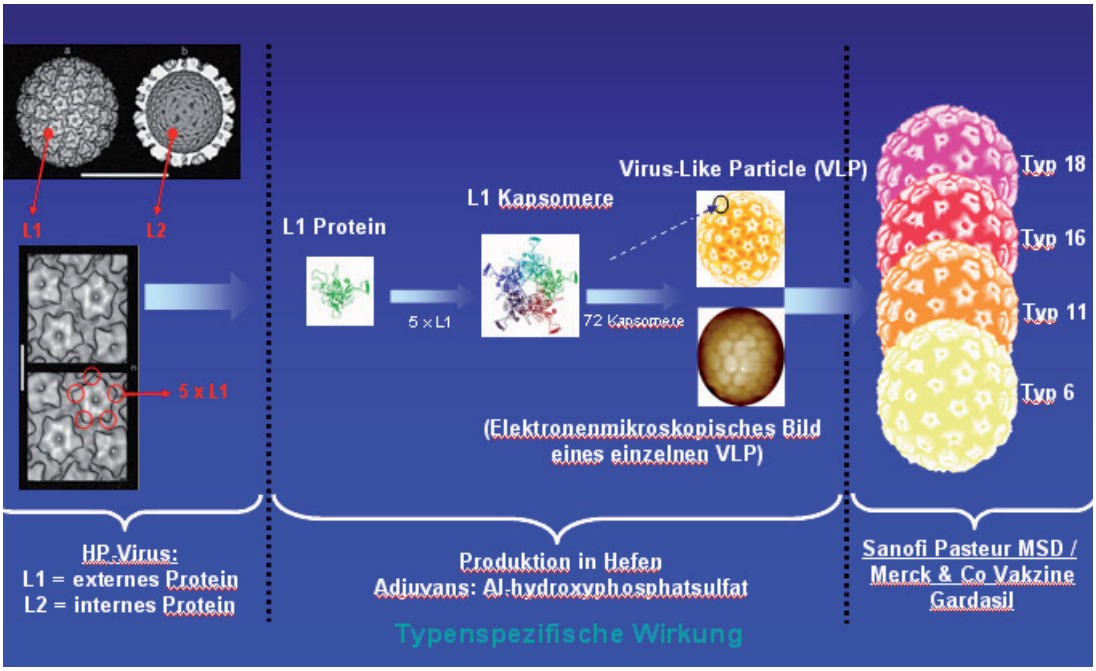

Abb.6: Allgemeiner Aufbau der Vakzine

VLP sind synthetische, leere Virushüllen, die aus dem Strukturprotein L1 bestehen und rekombinant hergestellt werden. Der Impfstoff gegen das HPV bewirkt die Bildung von Antikörpern, welche die Entstehung von HPV-Infektionen verhindern. Das Kapsid an sich ist hoch immunogen, der entwickelte Impfstoff hingegen enthält keine DNA und daher auch keine potentiell onkogenen Eigenschaften [61].

2.3.2. Wirksamkeit des Impfstoffs

Bei **Cervarix**© handelt es sich um einen bivalenten Impfstoff, für den in einer Phase II Studie nach sieben Monaten für HPV 16 eine 100%ige und für HPV 18 eine 99,7%ige Serokonversion nachgewiesen werden konnte. Für den Impfstoff wurde ein 91,6%iger Schutz gegen eine persistierende HPV 16/18-Infektion in HPV naiven Frauen nachgewiesen.
Harper et al. wiesen in dieser Subgruppenanalyse mit 700 Frauen einen 100%igen Schutz gegen CIN 1-3 Läsionen nach [62].
Gardasil™ verschafft einen Schutz gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, welche für 70% aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs (HPV 16 & 18) und mehr als 90% aller Genitalwarzen (HPV 6 & 11) verantwortlich sind. Auch für diesen Impfstoff konnte in zwei Studien der

Phase 3 ein 100%iger Schutz vor zervikalen Präkanzerosen und vulvären Läsionen nachgewiesen werden, die durch HPV 6, 11, 16 und 18 induziert werden [63].
Grundsätzlich sollte die Vakzinierung vor der Kohabitarche erfolgen, da die höchste Effektivität bei HPV-naiven Personen erzielt wird. Bei Jugendlichen im Alter von 9-15 Jahren ließ sich ein signifikant höherer Antikörpertiter nachweisen, als bei den Frauen im Alter zwischen 16 und 25 Jahren [64].

Wirksamkeit der HPV-Impfung gegenüber anogenitalen Läsionen (VIN / VaIN 3)

Tab. 2: HPV-Impfung und Auswertung [65]

	Impfstoff Gruppe	n = 9087	**Placebo Gruppe**	n = 9087	**Impfstoff - Ergebnis**
HPV-16/18 ass. Läsion		-	-	-	-
Laut Protokoll (HPV naiv)					
VIN 2/3, VaIN 2/3	7.811	0	7.785	15	100%
HPV-negativ nach der ersten Dosis					
VIN 2/3, VaIN 2/3	8.757	1	8.774	29	97%
Intention-to-treat-Gruppe (ITT)					
VIN 2/3, VaIN 2/3	9.087	9	9.087	31	71%
jede Art von Läsion (unabhängig vom HPV-Status)					
VIN 2/3, VaIN 2/3	9.087	27	9.087	53	49%

In Bezug auf VIN- und VaIN-2/3 lieferte eine weitere Studie den Beweis für einen 100%igen Schutz vor HPV 16/18 bei Frauen, die vor und einen Monat nach der letzten Impfdosis als HPV-negativ getestet wurden. Betrachtet man alle Probandinnen, die zwar zu Beginn der Studie als negativ getestet worden waren, aber ungeachtet einer möglichen Infektion im Verlauf der Studie, so beträgt die Effektivität des Impfstoffes 71% (Intention-to-treat-Gruppe). Die Impfung war zu 49% effektiv gegen alle VIN 2/3 oder VaIN 2/3 ungeachtet dessen, durch welchen HPV-Typ (auch nicht Vakzin-Typen) sie ausgelöst wurden [65].
In der FUTURE-I- und II-Studie erwies sich die Impfung zu 100% effektiv auch gegen die HPV-16 und 18 assoziierten VaIN-2/3- und VIN-2/3-Läsionen [66].

Wirksamkeit gegen Kondylome

Da die HPV-Typen 6 und 11 für 90% der Genitalwarzen verantwortlich sind, war ein weiterer primärer Endpunkt der FUTURE-I-Studie mit dem tetravalenten Impfstoff Gardasil neben den zervikalen Läsionen die äußeren Genitalläsionen.

Es konnte eine 99%ige Verhinderung der durch HPV 6 und 11 verursachten Genitalwarzen nachgewiesen werden. Auch in der kombinierten Auswertung verschiedener klinischer Studien zeigte sich eine 98,9%ige Wirksamkeit [67, 68]. Die Studien beweisen einen fast vollständigen Schutz gegen persistierende Infektionen mit den genannten HPV-Typen und damit assoziierten Erkrankungen [63].

3. Gesundheitsökonomischer Hintergrund

Die folgende Studie ist eine reine Krankheitskostenanalyse „Cost-of-Illness - Study“ [70]. Sie wird angewandt, um die Größenordnung des Problems zu quantifizieren [71]. Krankheitskostenanalysen helfen den Versichertengemeinschaften, Budgeteffekte besser abzuschätzen. Die gewonnenen Daten können als Basis für ökonomische Evaluationsstudien (insbesondere von Modellanalysen) verwendet werden, so kann z. B. eine Korrelation der Behandlungskosten mit dem Schweregrad der Erkrankung aufgezeigt werden.
Im Zusammenhang mit der Krankheitskostenanalyse wird hauptsächlich zwischen den zwei verbreiteten Studiendesigns „top down- und bottom up-Ansatz“ unterschieden.
Beim „*bottom up-Ansatz*“ erfolgt die Aggregation der Kostendaten auf Patientenebene mit der Erfassung der individuellen medizinischen Daten und Ressourcenverbräuchen und wird durch Verdichtung über viele Personen auf das Niveau der Gesamtgesellschaft übertragen [70].
Der „*top down-Ansatz*“ geht von der Zusammenfassung der Gesamtkosten aus. Diese, in der Regel amtlichen Statistiken, werden anschließend auf die zu betrachtende Aussageebene unter Anwendung verschiedener Aufschlüsselungen herunter gebrochen. Die Problematik dieses Ansatzes besteht darin, dass die vorrangig amtlichen Statistiken meist unspezifisch für die jeweilige Aufgabenstellung erhoben wurden. Unterschiedliche Güte und fragwürdige Vollständigkeit lassen diesen Ansatz nur unter Vorbehalt für gesundheitsökonomische Analysen geeignet erscheinen [70].
Die Gesundheitsökonomie ist eine Übertragung wirtschaftswissenschaftlicher Frage- und Problemstellungen und die Anwendung des wirtschaftswissenschaftlichen Instrumentariums auf das Gesundheitswesen. Im Zuge der Entwicklung des Gesundheitsmarktes fallen die Erkenntnisse der Wirtschaftswissenschaft für die Finanzierung der Gesundheitsversorgung immer mehr ins Gewicht. Der Begriff „Kostenexplosion im Gesundheitswesen“ ist ein gutes Beispiel um dies zu verdeutlichen. Es handelt sich um ein Schlagwort, das zum Ende des letzten Jahrhunderts anfing die politische Diskussion zu prägen und neue Anreize für ökonomisch orientierte Analysen im Gesundheitswesen zu setzen. Lange Zeit stand die

klinische Wirksamkeit von medizinischen Interventionen im Vordergrund. Die Kostendimension war der klinischen Wirksamkeit untergeordnet [72].

Unter Wirtschaftlichkeit verstehen wir im weiteren Sinne eine angemessene Relation zwischen Kosten und Ergebnis. Eine medizinische Maßnahme verursacht direkte (medizinische und nicht-medizinische), indirekte und intangible Kosten [72]. Im Weiteren sind primär direkte medizinische Kosten von Bedeutung, es wird aber auch eine grobe Abschätzung indirekter Kosten vorgenommen.

Tab. 3: Kostenstruktur und Bewertung der Kosten einer medizinischen Intervention

Direkte med. Kosten	**Indirekte Kosten**	**Intangible Kosten**
Personalkosten	Einkommensausfall	Unerwünschte Begleitsymptome
Materialkosten (Abrechnung nach DRG)	Arbeitsausfall	Psychologische Faktoren (Stress, Angst, Schmerzen)
	zukünftige Behandlungskosten	

Konkret beziehen sich indirekte Kosten auf volkswirtschaftliche Produktivitätseffekte, die durch eine Erkrankung oder deren Therapie verursacht werden. Eine Vernachlässigung der indirekten Kosten kann im Einzelfall zu einer groben Fehleinschätzung führen, da im Gesundheitswesen nicht selten die indirekten Kosten höher sind als die direkten [73, 74].

Direkte Kosten

Diese Studie konzentriert sich ausschließlich auf die medizinischen Kosten. Hierunter fallen, wie in der Tabelle aufgeführt, primär die Material- und Personalkosten. Nicht-medizinische Kosten wie etwa Unterstützung durch Familienangehörige, Freunde und ehrenamtliche Helfer, ferner professionelle pflegerische Dienste und Haushaltshilfen, Sozialdienste, aber auch Eigenleistungen wie private Zusatzkäufe, Transportkosten und Zeitkosten werden nicht berücksichtigt [75].

Indirekte Kosten

Bei den indirekten Kosten handelt es sich um Ressourcenveränderungen, die nicht im direkten Zusammenhang mit der Versorgungsleistung entstehen. Sie beinhalten Ausfälle der gesamtwirtschaftlichen Produktion, die sich aus Krankheit und vorzeitigem Tod ergeben. Zur Messung verwendet man üblicherweise zwei Ansätze, den Humankapitalansatz, sowie den Friktionskostenansatz. Sie definieren die indirekten Kosten auf unterschiedliche Weise.

Der gebräuchlichste Ansatz ist der *Humankapitalansatz*. Dessen Ziel besteht darin, den vollständigen Wegfall an Produktionspotential als Folge von Krankheit zu ermitteln. Problematisch ist die Bewertung von Krankheitsfolgen für all diejenigen, die nicht auf dem

Arbeitsmarkt aktiv sind, wie etwa im Haushalt tätige Personen, Rentner oder Erwerbsunfähige [75].

Das Ausmaß solcher Produktionsausfälle zeigte eine Krankheitskostenstudie über alle Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland, die direkte und nach dem Humankapitalansatz indirekte Kosten kalkulierte [76]. Als Ergebnis wurden indirekte Kosten in etwa der gleichen Höhe wie die direkten Kosten veröffentlicht [77].

Berechnung der indirekten Kosten nach der Humankapitalmethode:

$$IK = T \frac{BE}{Z * 365}$$

IK = indirekte Krankheitskosten

T = verlorene Arbeitstage

BE = Bruttoeinkommen aus unselbständiger Arbeit

Z = Zahl der Erwerbstätigen [78]

Die Intention des *Friktionskostenansatzes* besteht darin, nicht den potentiellen Ausfall an Produktion, sondern den tatsächlichen Produktionsausfall zu messen.

Seine Bedeutung erklärt sich daraus, dass sich bei einem längeren Arbeitsausfall durch Krankheit oder Tod in Ländern mit dauerhaft hoher Arbeitslosigkeit die Produktion nicht um die gesamte entgangene Arbeitszeit vermindert. Der tatsächliche Ausfall bezieht sich auf die Zeit, die bis zur Einstellung eines neuen Arbeitnehmers vergeht, die sog. *Friktionsperiode*. Kurzfristige Ausfallzeiten behalten dieselbe ökonomische Bedeutung. Die Wertung langfristiger Ausfälle jedoch, die beim Humankapitalansatz zu hohen Folgekosten führen würden, wird auf die Friktionsperiode beschränkt. In den Niederlanden wurde die Friktionsperiode auf ungefähr drei Monate geschätzt, wobei zu berücksichtigen ist, dass sie mit zunehmendem Qualifikationsniveau stieg [79]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Schätzung der indirekten Kosten nach dem Friktionskostenansatz eher die realen, die nach dem Humankapitalansatz die potentiellen Produktionsverluste wiederspiegelt. Abschließend ist anzumerken, dass es keinen allgemeinen Konsens zur Wahl des Ansatzes gibt [75].

Eine Grundlage von Wirtschaftsbetrachtungen medizinischer Leistungen und Programmen ist die Kenntnis der ökonomischen Krankheitslast, die durch eine Krankheit oder deren Behandlung verursacht wird. Die vorliegende Studie betrachtet einen wesentlichen Teil der ökonomischen Krankheitslast von VIN- und VaIN-2/3 Erkrankungen. Der Fokus beruht auf den OP mit den dazu gehörigen Untersuchungsmethoden sowie den im Zusammenhang stehenden DSP.

Bei der Wahl der Perspektive schreiben die internationalen Leitlinien eine gesellschaftliche bzw. gesamtwirtschaftliche Perspektive vor. Hierbei sollen sämtliche Kosten und Kostenersparnisse einbezogen werden, unabhängig davon, wer die Kosten trägt und bei wem sie entstehen. Sämtliche in dieser Studie anfallenden Kosten werden durch die GKV abgedeckt. Diese Perspektive ist auch für die Bewertung der Leistungen heranzuziehen [70].
Für die Studie ist die Sichtweise der GKV, und nicht die der Universitätsklinik verwendet worden. Dies bedeutet, dass die tatsächlich von den Kassen erstatteten Beträge als Wertansätze erfasst wurden, und nicht die tatsächlich entstandenen Kosten der Klinik.
Den mengenmäßig erfassten Ressourcenverbräuchen werden DRG-Entgelte als Wert zugeordnet. An dieser Stelle sei nochmals betont, dass diese Studie ausschließlich auf die ökonomische Krankheitslast in Form von direkten medizinischen und indirekten Kosten eingeht. Die direkten Kosten werden wie beschrieben in Form von DRG erfasst. Die indirekten Kosten - in Form von Arbeitsausfall - werden nach dem Humankapitalansatz berechnet.

4. Methodik

4.1. Einschlusskriterien

Die Studie greift auf Dokumentationen von OP und DSP zurück. Voraussetzung für den Einschluss von Patientinnen ist:

- Mindestens ein erfolgter operativer Eingriff zwischen 2003 und 2008 an der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.
- Die histologisch gesicherte Diagnose einer VIN- oder VaIN-2/3. Der Grund für die Auswahl dieser spezifischen Diagnose ist die hohe Assoziation mit einer HPV-Infektion.
- Zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs müssen die Patientinnen in Deutschland gelebt haben.

4.2. Auswahl des Patientinnenkollektivs

Insgesamt wurden in einem ersten Schritt 142 Fälle von Patientinnen durch eine Recherche in der Patientinnendokumentation der Heinrich-Heine-Universitäts-Frauenklinik gesichtet, bei denen es innerhalb dieser Kurzdokumentation einen Hinweis auf eine VIN 2/3 oder VaIN 2/3 Erkrankung und eine OP gab.

In einem zweiten Schritt wurden die einzelnen Akten der Patientinnen geprüft um gegebenenfalls Patientinnen aus der vorliegenden Studie auszuschließen. Kriterium für den Einschluss der Patientinnen in diese Untersuchung war das Vorliegen einer histologisch gesicherten VIN- oder VAIN-2/3 und einem damit in direkten Zusammenhang durchgeführtem stationären oder ambulanten Eingriff in der Frauenklinik der HHU.

4.3. Definition des Analysezeitraums

Sämtliche in dieser Studie erhobenen Daten werden in der **Totalanalyse** zusammengefasst. Von dieser Totalanalyse ausgehend wurde der **Hauptanalysezeitraum** herausgefiltert. Die folgende Grafik (Abb. 7) verdeutlicht die Definition des Hauptanalysezeitraums.

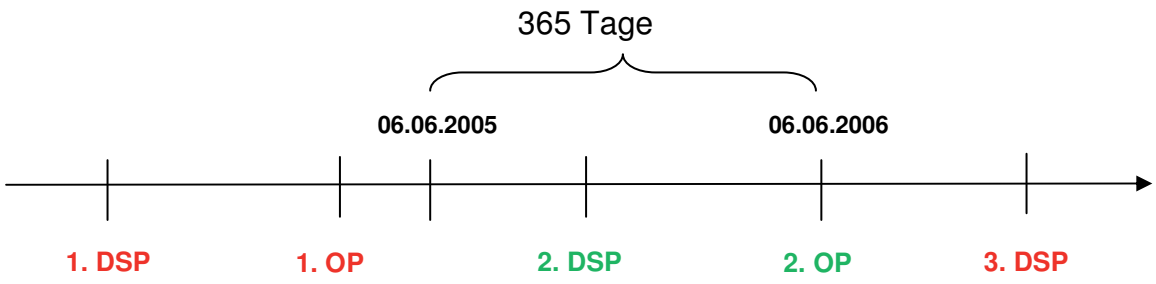

Abb. 7: Einschluss an Eingriffen im HA. Dargestellt ist eine Patientin mit 2 OP und 3 DSP. Der letzte operative Eingriff (2. OP) und alle Termine innerhalb eines Zeitfensters von 365 Tagen vor diesem Eingriff werden in die HA **eingeschlossen (grün)**. Alle Termine vor und nach diesem Zeitfenster werden von der HA **ausgeschlossen (rot).**

4.4. Erhebung der im Studiendesign festgelegten Parameter

Sämtliche operativen Eingriffe wurden dokumentiert und mit den Daten der Patientinnen sowie der Diagnose, bzw. der Verdachtsdiagnose festgehalten. Aus dieser Datenbank wurde das Patientinnenkollektiv entnommen. Die auf Grund einer VIN- oder VaIN-2/3 Erkrankung durchgeführten operativen Eingriffe und alle ambulant durchgeführten DSP wurden jeweils separat für jede Patientin dokumentiert. Sämtliche erhobenen Parameter sind in Tab. 4 systematisch dargestellt.

Tab. 4: Übersichtstabelle der erhobenen Variablen je Patientin

Kategorie	**Ausgewertete Daten**
Allgemein	• Geburtsdatum der Patientin
Stationär operative Eingriffe	**Klinische Parameter** • Datum der Aufnahme • Verwendete Operationstechniken • Verwendete Untersuchungsmethoden • Dauer des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen) **Ökonomische Parameter** • Rechnungsendbetrag
Ambulant operative Eingriffe	**Klinische Parameter** • Datum des Eingriffs • Verwendete Operationstechniken • Verwendete Untersuchungsmethoden **Ökonomische Parameter** • Einzeln abgerechnete Kostenpositionen
DSP	**Klinische Parameter** • Datum der Sprechstunde • Verwendete Untersuchungsmethoden **Ökonomische Parameter** • Rechnungsendbetrag

Desweiteren sei zu erwähnen, dass bei einer Patientin, die mehr als eine OP und/oder mehr als eine DSP erhalten hat, sämtliche Daten für die Eingriffe getrennt für jeden dokumentierten Termin erhoben worden sind.

Zudem wurden die histologischen Ergebnisse, sofern sie im Rahmen der DSP erhoben wurden, und mit den Ergebnissen der operativen Eingriffe nicht übereinstimmten, kommentiert.

Alle operativen Eingriffe, die nicht an der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf durchgeführt wurden, sind erfasst worden, jedoch nur in dem Maß, wie es die Aktenlage zuließ. Ebenso wurden die nicht an der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf durchgeführten DSP (andere Kliniken oder bei niedergelassenen Medizinern) nicht mit aufgenommen.

Die Kosten für Konsile, bzw. für vorherige Untersuchungen, beispielsweise in der Dermatologie wurden nicht berücksichtigt.

4.5. Einteilung der Patientinnenstichprobe in Subgruppen

Die vorliegende Stichprobe der 94 Patientinnen wurde in zwei Subgruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte an Hand der Datensituation aus der Totalanalyse. Jede Patientin, die sich insgesamt nur einem bekannten operativen Eingriff unterzog, wurde der Subgruppe 1 zugewiesen. Jede Patientin mit mehr als einem bekannten operativen Eingriff wurde der Subgruppe 2 zugewiesen. Ziel der Einteilung in 2 unterschiedliche Subgruppen ist es, Patientinnen, die häufiger einer Therapie bedürfen (Subgruppe 2), mit denen, die höchstens einen operativen Termin in Anspruch nahmen, zu vergleichen und wenn möglich Unterschiede herauszuarbeiten.

Tab. 5: Einteilung der Subgruppen

	Subgruppe 1	**Subgruppe2**
Anzahl der Patientinnen (n)	**52**	**42**
Kriterien	**1 operativer Eingriff**	**mindestens 2 operative Eingriffe**

4.6. Ermittlung des Ressourcenverbrauchs und der Kosten

Vorgehensweise bei der Kostenerhebung

Im ersten Schritt wurden die jeweiligen Ressourcenverbräuche den DSP oder den operativen Eingriffen zugeordnet. Anschließend wurden die abgerechneten Kosten den verbrauchten Ressourcen zugeordnet.

Bei der Datenerhebung lagen nur die Abrechnungen mit den GKV vor. Sämtliche Abrechnungen mit den PKV waren nicht zugänglich. Es ist festzuhalten, dass nur die Kosten für die abgerechneten Eingriffe und DSP an der Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf vorhanden waren. Sämtliche stationären Eingriffe und DSP waren als Pauschalbetrag zugänglich. Diese wurden unabhängig von den in der Klinik intern verbrauchten Ressourcen von der Kostenstelle abgerechnet. Bei den stationären Aufenthalten war die Dauer des Klinikaufenthalts der entscheidende Faktor für die Höhe der Abrechnung. Sämtliche ambulanten Eingriffe sind in der vorliegenden Arbeit im Zusammenhang mit den Abrechnungen der GKV im Detail aufgeführt. Es ist anzumerken, dass für die aktuelle Standardtherapie (Laservaporisation in Kombination mit Probeentnahmen) der VIN 2/3 bzw. VaIN 2/3 zum Zeitpunkt der Aktensichtung keine entsprechende DRG im Katalog enthalten war. Alle unvollständig dokumentierten, oder nicht an der Universitäts-Frauenklinik

Düsseldorf durchgeführten Eingriffe und DSP sind in der vorliegenden Studie geschätzt worden. Folgende Positionen werden hierbei berücksichtigt:

- Direkte Kosten durch stationäre Eingriffe
- Direkte Kosten durch ambulante Eingriffe
- Direkte Kosten durch DSP
- Indirekte Kosten durch Arbeitsausfall

Zu schätzende Parameter bei der Bestimmung der direkten Kosten [A0]

Dabei werden die „direkten Kosten durch ambulanten Aufenthalt" anhand der im Mittel ambulant wahrgenommenen Termine (pro Patientin) multipliziert mit den mittleren Kosten pro ambulanten Termin.

Die „direkten Kosten durch den stationären Aufenthalt" werden analog angesetzt, indem die im Mittel stationär wahrgenommenen Termine (pro Patientin) mit den mittleren Kosten pro stationären Termin multipliziert werden.

Die „direkten Kosten durch DSP" werden ebenfalls entsprechend angesetzt, indem die mittlere Anzahl an wahrgenommenen DSP (pro Patientin) mit den mittleren Kosten pro DSP multipliziert wird.

Zu schätzende Parameter bei der Bestimmung der indirekten Kosten [A0]

Bei der Bestimmung der indirekten Kosten durch Arbeitsunfälle wird pro Patientin die mittlere Dauer des Arbeitsausfalls (in Tagen) multipliziert mit den Arbeitsausfallkosten pro Tag.

Dabei wird der Arbeitszeitausfall für einen ambulanten Eingriff und für den Besuch der DSP jeweils mit einem halben Tag angesetzt. Der Arbeitszeitausfall für einen stationären Eingriff wird anhand der mittleren Dauer des stationären Aufenthaltes (in Tagen) angesetzt. Nach jedem Eingriff (ambulant oder stationär) entsteht zusätzlich eine Arbeitsunfähigkeit von durchschnittlich 5 Werktagen.

Die so ermittelte Dauer wird jeweils mit der Anzahl der mittleren ambulanten Termine, der mittleren Anzahl an stationären Terminen und der mittleren Anzahl an DSP pro Patientin multipliziert und final aufsummiert.

Der so resultierende mittlere Gesamtarbeitsausfall pro Patientin wird mit den Kosten für die durchschnittlichen Kosten für den Arbeitsausfall (hier mit 90 EUR / Tag angenommen) multipliziert [80].

4.7. Sensitivitätsanalysen

Unter einer Sensitivitätsanalyse wird die Überprüfung der Robustheit von Studienergebnissen bezüglich einer Variation einzelner Größen bzw. einer Gruppe von Parametern oder aller Parameter verstanden [70].
Ziel der Sensitivitätsanalyse ist der Vergleich der einzelnen Kostenpositionen. In diesem Zusammenhang werden die Kosten ambulanter Eingriffe, stationärer Eingriffe und DSP für eine Patientin bestimmt. Im ersten Schritt wird jeweils die durchschnittliche Anzahl an Terminen der jeweiligen Art ermittelt. Anschließend wird der jeweils günstigste (niedrigste entstandene Kosten), ungünstigste (höchste entstandene Kosten), sowie ein durch den in der Stichprobe gefundenen Median (50%-Quantil) für die Kosten eines Termins dieser Art mit der durchschnittlichen Anzahl an Terminen pro Patientin multipliziert.
Praktisch bedeutet dies, dass jeder der drei Terminarten (ambulant, stationär, Dysplasie-Sprechstunde) mit jeweils drei Fällen kombiniert werden soll (günstigster, mittlerer & ungünstigster Kostenfall), was insgesamt $3^3 = 27$ mögliche Kombinationen ergibt. Es sei ergänzt, dass die Werte von 2007 als Basis für die Auswertung dienen.

4.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Statistiksoftwarepaket SPSS 13.0. und wurde mit Unterstützung der Sanofi Pasteur MSD GmbH, Büro Berlin, Markgrafenstr. 34 in D-10117 Berlin erstellt.
Nachfolgend werden die angewendeten interferenzstatistischen Auswertungsverfahren kurz skizziert. Grundsätzlich werden in der Interferenzstatistik die Größe der untersuchten Effekte auf der Basis von Stichproben geschätzt. Die Tests wurden explorativ durchgeführt. Als statistisch auffällig gilt ein Wert $\alpha < 0{,}05$. Der Wert α ist der Signifikanz Wert und entspricht bei einem zweiseitigen Test der Hälfte des Signifikanz Niveaus.
Folgende statistischen Tests kamen zur Anwendung und spiegeln sich im Ergebnisteil und der Diskussion wieder:

- Kolmogoroff-Smirnoff-Test,
- Levene-Test,
- T-Test für unabhängige Stichproben
- Welch-Test,
- U-Test
- exakte Tests nach Fisher

Die Tests erfolgten jeweils zweiseitig (Zwei-Stichproben-Unterschiedshypothesen) und wurden alle zur Exploration der Daten verwendet. Die Werte der im Anhang dargestellten Tabellen sind jeweils über die Anzahl N der Daten mit den Werten für das Minimum, den 10%-Quantil, das 25%-Quartil, den Median, das 75%-Quartil, das 90%-Quantil und das Maximum sowie die ergänzenden Mittelwerte und die dazu korrespondierenden Standardabweichungen abgebildet.
Mit den 25%- und 75%-Quantilen wählen wir eine durchaus häufig verwendete Verteilung, bei der das jeweils obere und untere Viertel (Quartil) der Untersuchungseinheiten unberücksichtigt bleibt. Der Median ist in diesem Fall quasi das 50%-Quantil, respektive das zweite Quartil. Für unsere Auswertungen wählen wir weiterhin das Quantilpaar 10%- und 90%. Hierdurch bleiben jeweils 10% der Untersuchungseinheiten, die als Ausreißer zu werten sind, am oberen und am unteren Rand unberücksichtigt. Ausreißer sind Untersuchungsdaten, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt sind. Eine mögliche Form der Darstellung in der diese Untersuchungsdaten dennoch abgebildet sind, ist das Boxplot (Box- and-Whisker-Plot) exemplarisch in den Abbildungen 13 und 14 über die „Häufigkeit der operativen Eingriffe und DSP´s in der Haupt- und Totalanalyse“. In dem Ergebnisteil werden ausschließlich Mittelwerte verwendet und dabei die verschiedenen interferenzstatistischen Auswertungsverfahren mit den jeweiligen Mittelwert- und Verteilungsunterschieden vernachlässigt, da hieraus keine gravierenden Abweichungen abgeleitet werden konnten.

5. Ergebnisse

Im folgenden Teil werden die einzelnen Ergebnisse der Analyse erläutert. Zu Beginn wird die Altersstruktur, die Diagnose, sowie Ausschlusskriterien der Patientinnen beschrieben. Danach stehen die einzelnen Eingriffe im Mittelpunkt. Im Anschluss werden die Kosten beschrieben, die in der Stichprobe auftraten. Separat werden das Jahr 2007, sowie die beiden Subgruppen betrachtet. Desweiteren wird auf die Dauer der stationären Aufenthalte eingegangen. Aus den bis hier beschriebenen in der Stichprobe bekannten Parametern erfolgt anschließend eine Kostenhochrechnung, welche die Kosten für diejenigen Fälle schätzt, in denen die genauen Kostenpositionen nicht mehr nachvollziehbar (z.B. extern durchgeführte Eingriffe) oder nicht dokumentiert gewesen sind. Im Anschluss an die Kostenhochrechnung wird die Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Weitere deskriptive Analysen werden mit den in der Stichprobe bekannten Parametern durchgeführt. Dies beinhaltet die Eingriffsformen und die

Untersuchungsmethoden der stationären und ambulanten Eingriffe, sowie die Untersuchungsmethoden aus den DSP.

5.1. Beschreibung der Patientinnen

5.1.1. Beschreibung des Alters der Patientinnen [A.1.1, A1.2, A1.3]

Die 94 Patientinnen sind zwischen 1925 und 1986 geboren. Die operativen Eingriffe fanden zwischen 1991 und 2008 statt. Das Alter der Patientinnen wird am besten relativ zu den operativen Eingriffsterminen geschätzt. Zu ihrem ersten operativen Eingriffstermin *(TA)* war die jüngste Patientin 21,34 Jahre alt, die älteste 80,95 Jahre alt und das mittlere Alter der Patientinnen betrug 46,72 Jahre (± 12,62 Jahre Standardabweichung). Die Verteilung des Alters der Patientinnen zu ihrem ersten operativen Eingriffstermin (*TA*) ist in Abbildung 8 gezeigt.

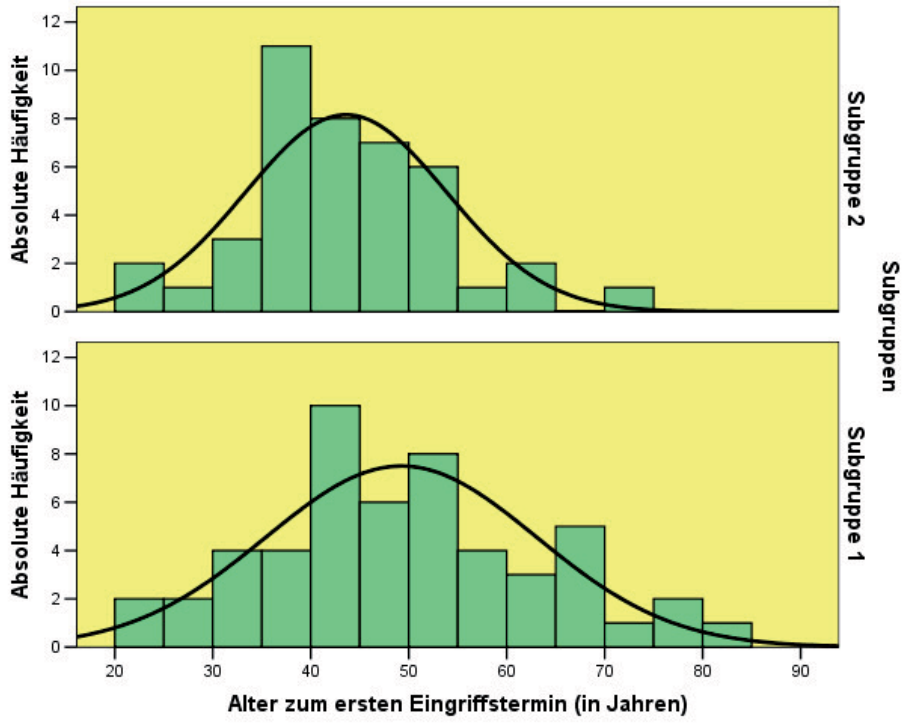

Abb. 8: Histogramme des Alters der Patientinnen von Sub 1 (ein operativer Eingriff im Zeitraum der **Totalanalyse**) und Sub 2 (mehr als ein operativer Eingriff im Zeitraum der Totalanalyse) im Vergleich; Alter ist relativ zum jeweils ersten operativen Eingriff im Totalanalysezeitraum.

Während die Patientinnen in Sub 1 im Mittel 49,23 Jahre (± 13,83 Jahre Standardabweichung) gewesen sind, waren die Patientinnen in Sub 2 im Mittel 43,60 Jahre (± 10,27 Jahre Standardabweichung) zum ersten Eingriffstermin alt.

Tab. 6: Übersicht über das Durchschnittsalter zum 1. operativen Eingriff während der **Totalanalyse**, sowie der beiden Subgruppen

	1. Operativer Eingriff	Durchschnittsalter
Totalanalyse	Subgruppe 1	49,23 Lebensjahre
	Subgruppe 2	43,60 Lebensjahre

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Patientinnen in Sub 2 im Schnitt jünger sind als die Patientinnen in Sub 1. Somit sind die Patientinnen, die einer häufigeren Therapie bedürfen, im Durchschnitt bei der ersten operativen Intervention 5,63 Jahre jünger als die Patientinnen mit nur einem operativen Eingriff.

5.1.2. Beschreibung der klinischen Diagnosen der Patientinnen

Als Voraussetzung zum Einschluss in die vorliegende Studie musste bei den Patientinnen im Zusammenhang einer VIN2, VIN3, VaIN2, VaIN 3 oder einer beliebigen Kombination dieser klinischen Diagnosen mindestens ein operativer Eingriff an der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt worden sein. Der Diagnoseverlauf für Sub 1 in *HA* und *TA* (jeweils identisch) ist in Tab. 7 wiedergegeben.

Tab.7: Diagnosen innerhalb **Subgruppe 1** zum einzigen Behandlungstermin der Patientinnen. Zwei parallele Diagnosen bei einem Termin sind mit einem „&“ verknüpft.

	Anzahl (Absolute Häufigkeit)	
Diagnoseverlauf	**Totalanalyse**	**Hauptanalyse**
VIN 2	7	7
VIN 3	40	40
VIN 2 & VIN3	1	1
VaIN 2	2	2
VIN 3 & VaIN 3	2	2
Anzahl Patientinnen	52 Patientinnen	52 Patientinnen

Der Diagnoseverlauf für Sub 2 in *HA* und *TA* ist in Tab. 8 abgebildet.

Tab. 8: Diagnosen innerhalb **Subgruppe 2** zu den verschiedenen Behandlungsterminen der Patientinnen. Zwei parallele Diagnosen bei einem Termin sind mit einem „&“ verknüpft, Diagnosestellungen zu unterschiedlichen Operationsterminen sind mit einem „-“ getrennt.

Diagnoseverlauf (1.Eingriff - 2.Eingrif und folgende)	**Anzahl (Absolute Häufigkeit)**	
	Totalanlyse	**Hauptanalyse**
VIN 2	-	5
unbekannt-VIN 3	1	1
VIN 2-VIN 2	1	-
VIN 2-VIN 3	1	2
VIN 2-VIN 3-VIN 3	1	-
VIN 2-VIN 3-VIN 3-VIN 3	1	1
VIN 3	-	14
VIN 3-unbekannt	1	2
VIN3-unbekannt-unbekannt-unbekannt-VIN 3	1	-
VIN 3-VIN 2	5	-
VIN 3-VIN 2-VIN 3-VIN 3-VIN 3	1	-
VIN 3-VIN 3	11	11
VIN 3-VIN 3-VIN 2	1	-
VIN 3-VIN 3-VIN 3	6	1
VIN 3-VIN 3-VIN 3-VIN 3	3	1
VIN 3-VIN 3-VIN 3-VIN 3-VIN 2	1	-
VIN 3-VIN 3-VIN 3-VIN 3-VIN 3	3	-
VIN 3-VIN 3-VIN 3-VIN 3 & ValN 3-VIN 3	1	-
VIN 3-VIN 3-VIN 3 & ValN 2-VIN 3	1	-
VIN 3-VIN 3 & Vain 2	-	1
VIN 3-VIN 3 & ValN 3-VIN 3-VIN 3 & ValN 3-VIN 3	1	1
VIN 3 & ValN 2-VIN 3 & ValN 2	1	1
VIN3-VIN3&ValN3	-	1
	42	**42**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den beschriebenen Patientinnen bezgl. der histologisch gesicherten Diagnose die VIN 3 das klinische Bild dominiert.

5.1.3. Ausschlusskriterien

Von den 142 Fällen wurden 48 Fälle während der Aktensichtung aus den folgenden Gründen ausgeschlossen.

- In zwanzig der 142 Akten konnte kein eindeutiger histologischer Nachweis einer VIN2/3 oder VaIN2/3 Erkrankung innerhalb der Patientenakte abgebildet werden.
- In zwei anderen Fällen konnte die bestehende VIN2/3 oder VaIN2/3 Erkrankung nicht in direkten Zusammenhang mit dem operativen Eingriff gebracht werden.
- In sechs Fällen waren die Patientenakten nicht zugänglich.
- Ein Fall wurde auf Grund von Heirat (verbunden mit einer Namensänderung zwischen zwei Eingriffen) im Dokumentationssystem doppelt dargestellt.
- In vier Fällen standen die operativen Eingriffe in Düsseldorf nur mit einer gesicherten VIN1 Erkrankung in Zusammenhang.
- In 15 Fällen war der operative Eingriff in Düsseldorf nicht eindeutig mit einer gesicherten VIN2/3 oder VaIN2/3 Erkrankung assoziiert (in elf Fällen Vulva Karzinome, in zwei Fällen Condylome, in einem Fall ein Melanom und in einem Fall Lichen Sclerosus).

5.2. Beschreibungen der Operationstermine

In den folgenden Absätzen werden die Operationstermine näher beschrieben. Dabei wird zunächst der Zeitpunkt der jeweiligen operativen Eingriffe aufgezeigt. Zudem wird die Verteilung der operativen Termine und DSP pro Patientin dargestellt. Hier wird speziell auch der Unterschied zwischen ambulanten und stationären Eingriffen erläutert. Zudem wurden einige Termine extern durchgeführt, bevor die Patientinnen in Düsseldorf einer Therapie zugeführt wurden. Diese Termine werden zum Schluss dieses Abschnitts beschrieben.

5.2.1. Zeitpunkt der operativen Eingriffe

Die operativen Eingriffe fanden – wie bereits erwähnt – zwischen 1991 und 2008 statt. Dabei gab es insgesamt 178 operative Eingriffe innerhalb des *TA* und 125 Termine innerhalb des *HA*.

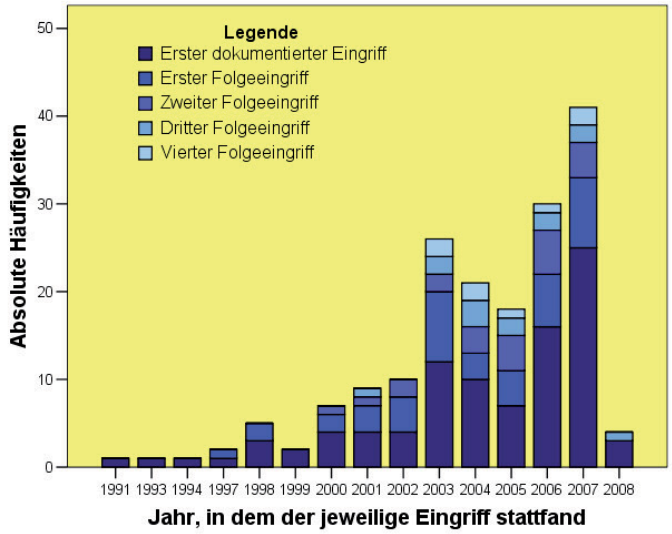

Abb. 9: Verteilung der Erst- und Folgeeingriffe auf die jeweiligen Jahre im **Totalanalysezeitraum**

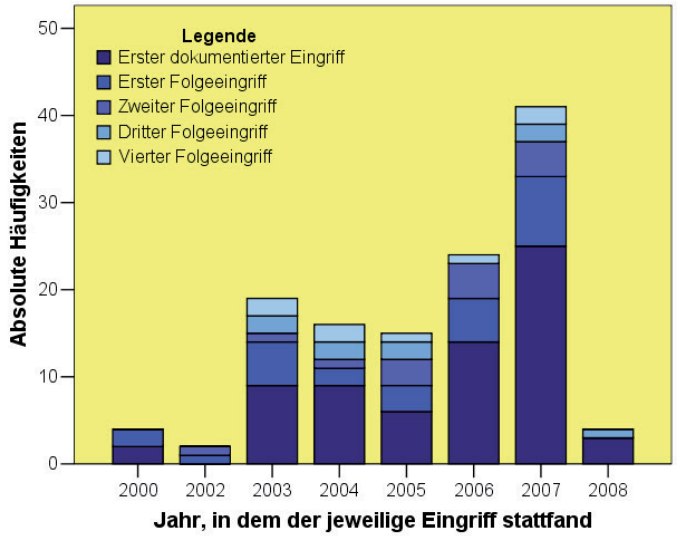

Abb.10: Verteilung der Erst- und Folgeeingriffe auf die jeweiligen Jahre im **Hauptanalysezeitraum**.

Zusammenfassend kann man sagen, dass mit Ausnahme von 1998, 2003 und 2004 eine fast konstante Zunahme an operativen Eingriffen erfolgte. Dies stellt sich besonders deutlich in der *TA* dar. Vermutlich lässt sich dies durch steigende Fallzahlen, systematischere Vorsorge, größeres öffentliches Interesse, sowie einer wachsenden Bedeutung der DSP an der Universitäts-Frauenklinik in Düsseldorf und Umland erklären. Das Jahr 2008 ist nicht repräsentativ, da nur operative Eingriffe zu Beginn des Jahres in die Studie einflossen.

5.2.2. Häufigkeit der operativen Eingriffe und DSP pro Patientin [A2.1, A2.2, A2.3]

Auf die 94 Patientinnen entfielen 178 operative Eingriffe in der *TA*. Dies entspricht einer mittleren Eingriffszahl von 1,89 Eingriffen pro Patientin (± 1,27 Eingriffe

Standardabweichung). Durch das Zeitfenster wurden die Eingriffe für die *HA* auf 125 reduziert, was einer mittleren Eingriffszahl von 1,33 Eingriffen pro Patientin (± 0,71 Eingriffe Standardabweichung) entspricht. Die Anzahl der DSP betrug in der *TA* 384 pro Patientin, und somit 4,04 Sprechstunden pro Patientin im Mittel (± 4,53 Sprechstunden Standardabweichung). In der *HA* fanden insgesamt 167 DSP statt, was 1,78 DSP (± 0,95 Sprechstunden Standardabweichung) entspricht. In der Summe entspricht dies 562 Terminen (operative Eingriffe und Dysplasie-Sprechstunden) insgesamt in der *TA*, wobei dies pro Patientin 5,98 Termine (± 6,19 Termine Standardabweichung) sind. In der *HA* verbleiben somit 292 Termine insgesamt, was 3,11 Termine pro Patientin (± 1,37 Termine Standardabweichung) entspricht.

Tab.9: Übersicht über die mittlere Anzahl an Terminen pro Patientin

	OP pro Patientin	**DSP pro Patientin**	**Summe Termine/ Patientin**
Hauptanalyse	1,33	1,78	3,11
Totalanalyse	1,89	4,04	5,98

Die Verteilung der Termine insgesamt, der DSP und der OP pro Patientin in der *HA* ist in Abb. 11 abgebildet, wobei die Anzahl der Operationen pro Patientin in Sub 1 per Definition selbstverständlich konstant den Wert eins hat.

Häufigkeit der operativen Eingriffe und DSP pro Patientin **- HA**

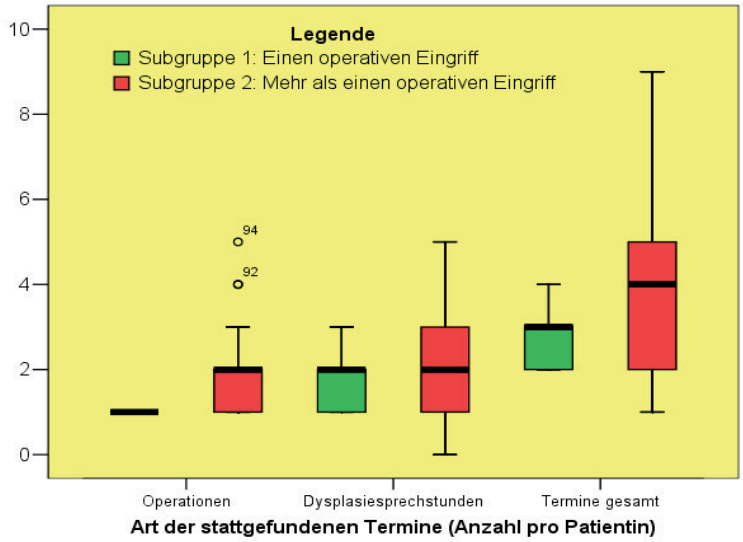

Abb. 11: Verteilung der Anzahl an Operationen, Dysplasie-Sprechstunden und Termine insgesamt pro Patientin im **Hauptanalysezeitraum**. Dargestellt als Whisker-Boxplot (Markierungen von unten nach oben: Minimum, 25%-Quantil, Median, 75%-Quantil, Maximum). Nach Subgruppen getrennt. Ausreißer (mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) außerhalb des Diagramms abgetragen.

Häufigkeit der operativen Eingriffe und DSP pro Patientin **– TA**

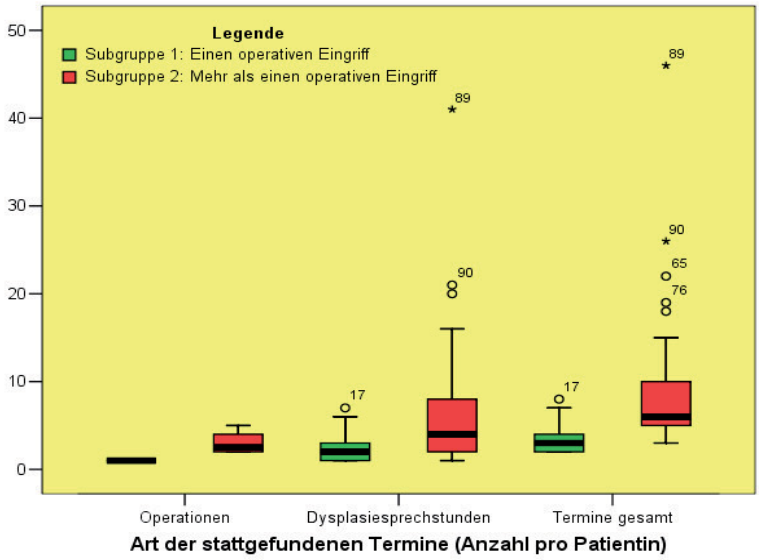

Abb. 12: Verteilung der Anzahl an Operationen, DSP und Termine insgesamt pro Patientin im **Totalanalysezeitraum**. Dargestellt als Whisker-Boxplot (Markierungen von unten nach oben: Minimum, 25%-Quantil, Median, 75%-Quantil, Maximum). Nach Subgruppen getrennt. Ausreißer (mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) sind außerhalb des Diagramms als Punkte eingetragen, extreme Ausreißer (mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) sind außerhalb des Diagramms als Sterne eingetragen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit einer steigenden Anzahl an DSP auch die Anzahl der operativen Interventionen steigt.

5.2.3. Übersicht der ambulant und stationär durchgeführten operativen Eingriffe

[A3.1, A3.2]

Durch die Reduktion der Fallzahl auf 125 Fälle in der *HA* verblieben 11 Fälle mit unbekannter Aufenthaltsform. Von den übrigen 114 Fällen mit bekannter Aufnahmeform in der *HA* waren 52 ambulant und 62 stationär durchgeführt worden.

In Sub 1 sind 41,2% der operativen Eingriffe ambulant durchgeführt worden (stationär: 58,8%), hingegen in Sub 2 sogar 49,2% ambulant (stationär: 50,8%).

Die 178 Fälle der *TA* verteilten sich wie folgt: In 21 Fällen war die Aufnahmeart nicht bekannt. Die verbleibenden 157 Fälle waren in 63 Fällen ambulant durchgeführte und in 94 Fällen stationär durchgeführte operative Eingriffe.

In Sub 1 sind 41,2% der operativen Eingriffe ambulant durchgeführt worden (stationär: 58,8%), hingegen in Sub 2 nur 39,6% ambulant (stationär: 60,4%).

Tab. 10: Verteilung der operativen Eingriffe

		Operative Eingriffe	
		ambulant	stationär
Hauptanalyse	Subgruppe 1	41,2 %	58,8 %
	Subgruppe 2	49,2 %	50,8 %
Totalanalyse	Subgruppe 1	41,2 %	58,8 %
	Subgruppe 2	39,6 %	60,4 %

Wenn man nun die Sub 2 in der *HA* mit der Sub 2 der *TA* vergleicht, so fällt ein deutlich höherer Anteil der stationären Behandlung in der *TA* auf. Da die *TA* eher historisch betrachtet und die *HA* aktuellere Zeitpunkte abbildet, kann resümiert werden, dass aktuell häufiger ambulant als stationär therapiert wird.

5.2.4. Überblick über die extern durchgeführten operativen Eingriffe

Von den 178 Fällen der *Totalanalyse* wurden zunächst jeweils 33 extern durchgeführt, bevor die Patientinnen die weitere Behandlung in Düsseldorf erhielten. In den 125 Fällen der *Hauptanalyse* verblieben 15 extern durchgeführte Eingriffe.

5.3. Kostenbeschreibung

Zunächst werden alle bekannten Kosten des Haupt- und Totalanalysezeitraumes im allgemeinen Kostenüberblick dargestellt. Im Anschluss wird detailliert die Kostenstruktur in 2007 abgebildet, da hier sowohl in der *HA* als auch in der *TA* die meisten Eingriffstermine durchgeführt wurden (vgl. Abschnitt 5.2.2.). Zudem ist dies auch der aktuellste Zeitraum. Abschließend werden die bekannten Kosten zwischen den Subgruppen verglichen.

5.3.1. Allgemeiner Kostenüberblick

In der *HA* sind die Kosten von 97 der 125 Eingriffe bekannt. Es waren in 37 ambulanten Fällen und 60 stationären Fällen die Kosten bekannt. In der HA waren es 115 Fälle, in denen bei den DSP die Kosten bekannt gewesen sind. Verteilung und Verteilungsparameterschätzungen der Kosten in der HA sind in Tab. 11 abgebildet.

Tab. 11: Kostenüberblick über alle Operationen gemeinsam, getrennt nach ambulant und stationär sowie über die Dysplasie-Sprechstunden in der **Hauptanalyse**. Genannt sind Kostensumme, prominente Quantile der Verteilung sowie Mittelwert und Standardabweichung als Verteilungsparameterschätzungen.

	Summe aller Operationen	ambulante Eingriffe	stationäre Eingriffe	DSP
Bekannte Fälle	97	37	60	115
Summe Kosten	89.015,14 €	7.686,00 €	81.329,14 €	7.338,15 €
MIN	119,13 €	75,21 €	484,01 €	40,67 €
10%-Quantil	119,13 €	78,95 €	603,14	40,80 €
25%-Quartil	260,81 €	119,13 €	691,35	40,80 €
Median	611,24 €	245,18 €	956,45	40,80 €
75%-Quartil	995,12 €	267,78 €	1147,28	89,59 €
90%-Quantil	1.467,71 €	283,70 €	1927,46	89,59 €
MAX	13.764,05 €	435,34 €	13.764,05 €	119,13 €
Mittelwert	**917,68 €**	**207,73 €**	**1.355,49 €**	**63,81 €**
Standardabweichung	1.576,14 €	89,43 €	1.877,83 €	27,21 €

In der *TA* sind von den 178 Eingriffen in 122 Fällen die Kosten bekannt. Dabei waren 46 ambulante und 76 stationäre Fälle mit bekannten Kosten vorhanden. Von den 384 DSP der TA waren die Kosten in 276 Fällen bekannt. Die Verteilung sowie Verteilungsparameterschätzungen sind in Tabelle 12 abgebildet.

Tab. 12: Kostenüberblick über alle Operationen gemeinsam, getrennt nach ambulant und stationär sowie über die Dysplasie-Sprechstunden in der **Totalanalyse**. Genannt sind Kostensumme, prominente Quantile der Verteilung sowie Mittelwert und Standardabweichung als Verteilungsparameterschätzungen.

	Alle Operationen (ambulant und stationär)	**Nur ambulante Eingriffe**	**Nur stationäre Eingriffe**	**Dysplasie-sprechstunden**
Bekannte Fälle	122	46	76	276
Summe Kosten	111.386,85 €	9213,03 €	102.173,82 €	14.990,62 €
MIN	68,14 €	68,14 €	484,01 €	40,67 €
10%-Quantil	119,13 €	76,29 €	603,14 €	40,80 €
25%-Quartil	257,07 €	115,15 €	899,43 €	40,80 €
Median	611,85 €	239,62 €	964,04 €	40,80 €
75%-Quartil	1033,68 €	265,06 €	1281,15 €	89,59 €
90%-Quantil	1467,71 €	284,21 €	1932,74 €	89,59 €
MAX	13.764,05 €	435,34 €	13.764,05 €	119,13 €
Mittelwert	**913,01 €**	**200,28 €**	**1.344,39 €**	**54,31 €**
Standardabweichung	1.450,81 €	89,41 €	1.700,26 €	23,54 €

5.3.2. Kostendarstellung für das Jahr 2007

Für die Eingriffe im Jahr 2007 gilt, dass sie allesamt sowohl in der Haupt- als auch in der Totalanalyse vorhanden sind. Dies liegt daran, dass die letzten Eingriffe in 2008 durchgeführt worden sind und in der *HA* innerhalb der Patientinnen retrospektiv ein Jahr betrachtet wird.
Dies ist jedoch bei den DSP anders. Hier fallen von 61 Fällen 17 in ein kritisches Zeitfenster, so dass in der HA nur 43 Fälle von Kosten der DSP vorhanden sind.
Die Eingriffe dieses Jahres sind quantitativ am häufigsten in den gesammelten Daten zu finden. Das Jahr 2007 macht 23,03% der operativen Termine der *TA* bzw. 32,8% der Fälle in der *HA* aus.
Die Verteilung der Daten in der Stichprobe und Verteilungsparameterschätzungen für die Kosten in 2007 ist in Tab. 13 abgebildet.

Tab. 13: Kostenüberblick über alle Operationen gemeinsam, getrennt nach ambulant und stationär sowie über die DSP (jeweils *Haupt- und Totalanalyse*) in dem **Jahr 2007**.

	Alle Operationen	**Ambulante Eingriffe**	**stationäre Eingriffe**	**DSP (*Haupt-analyse*)**	**DSP (*Total-analyse*)**
Bekannte Fälle	31	17	14	43	61
Summe Kosten	18.943,30 €	4.234,90 €	14.708,49 €	3.862,66 €	5.524,07 €
MIN	119,13 €	119,13 €	953,83 €	89,59 €	89,59 €
10%-Quantil	241,52 €	199,74 €	955,14 €	89,59 €	89,59 €
25%-Quartil	257,27 €	246,30 €	956,45 €	89,59 €	89,59 €
Median	279,78 €	260,10 €	958,40 €	89,59 €	89,59 €
75%-Quartil	956,45 €	266,69 €	1040,54 €	89,59 €	89,59 €
90%-Quantil	1.041,71 €	279,78 €	1486,93 €	89,59 €	89,59 €
MAX	1.931,71 €	287,78 €	1931,71 €	119,13 €	119,13 €
Mittelwert	**611,08 €**	**249,11 €**	**1.050,61 €**	**89,83 €**	**90,56 €**
Standardabweichung	440,12 €	38,54 €	256,54 €	9,91 €	5,30 €

5.3.3. Darstellung der Mittelwerte in den verschiedenen Zeiträumen

Tab. 14: Überblick über die Mittelwerte der angegebenen Parameter

	Alle Operationen	**Ambulante Eingriffe**	**Stationäre Eingriffe**	**DSP**
Hauptanalyse	917,68 €	207,37 €	1355,49 €	63,81 €
Totalanalyse	913,01 €	200,28 €	1344,39 €	54,31 €
2007	611,08 €	249,11 €	1050,61 €	89,83 €

Bei der Betrachtung der einzelnen Mittelwerte fällt auf, dass zwischen der HA und der TA nur geringe Unterschiede bestehen. Betrachtet man hingegen das Jahr 2007, kommt man zu dem Schluss, dass vor allem die ambulanten Termine, sprich sowohl die ambulanten operativen Eingriffe, als auch besonders die DSP höher vergütet wurden. Hingegen sind die stationären Eingriffe mit einem vergleichsweise geringeren Betrag verrechnet worden.

5.4. Dauer des Klinikaufenthaltes bei stationären Eingriffen [A4.1, A4.2]

Die Patientinnen hatten unterschiedliche Verweildauern nach den stationär durchgeführten Eingriffen. Dabei war nicht bei allen Fällen die Dauer des Aufenthaltes dokumentiert.

In der *HA* war von den 62 stationären Fällen die Verweildauer in 40 Fällen bekannt. Davon waren es 20 bekannte Fälle in der Sub 1 (von 30 stationären Fällen innerhalb der Gruppe) und 20 in Sub 2 (von 32 stationären Fällen innerhalb der Gruppe). Die Verteilung ist in Abb. 13 dargestellt.

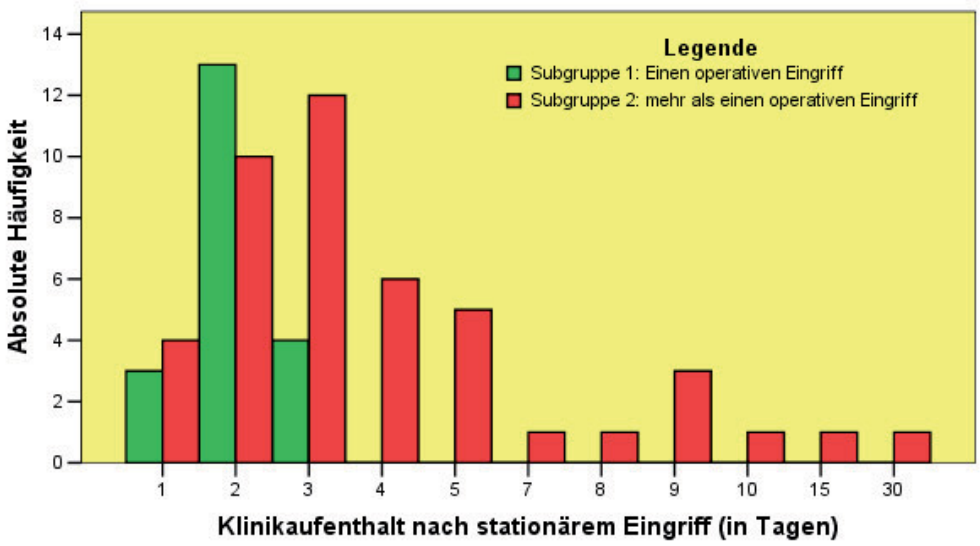

Abb. 13: Verteilung der Dauer des Klinikaufenthaltes (in Tagen) nach einem stationären Eingriff in der **Hauptanalyse**, nach Subgruppen getrennt.

In der *TA* war von den 94 stationär durchgeführten Eingriffen in 65 Fällen die Dauer des anschließenden Klinikaufenthaltes bekannt. Dabei waren in Sub 1 dieselben 20 Fälle wie zuvor bekannt und in Sub 2 waren es 45 Fälle. Die Verteilung ist in Abb. 14 dargestellt.

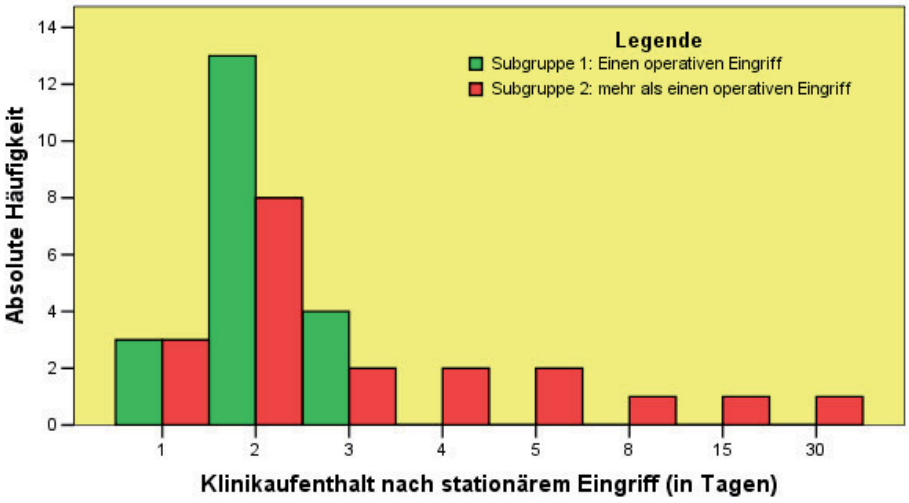

Abb. 14: Verteilung der Dauer des Klinikaufenthaltes (in Tagen) nach einem stationären Eingriff in der **Totalanalyse**, nach Subgruppen getrennt.

Betrachtet man Abb. 13 und 14, so fällt auf, dass Patientinnen aus Sub 1 sowohl in der *HA*, als auch in der *TA* keinen längeren stationären Aufenthalt als 3 Tage aufweisen. Hingegen

Sub 2 Patientinnen mit deutlich längeren stationären Aufenthalten einschließt. Wie bereits erwähnt beinhaltet Sub 2 Patientinnen mit mehr als einem stationären Aufenthalt. Dies bedeutet, dass Patientinnen, die einer häufigeren Therapie bedürfen, auch länger stationär betreut werden müssen.

5.5. Kostenhochrechnungen

5.5.1. Kostenhochrechnung pro Patientin [A0, A5.1, A5.4]

Die Kostenschätzungen erfolgen nach der in Abschnitt 4.6 bzw. Anhang A0 beschriebenen Vorgehensweise. Dabei werden Kostenschätzungen jeweils für die Haupt- und die Totalanalyse vorgenommen, und innerhalb jeder der beiden Analysen jeweils für die gesamte Stichprobe und für die beiden Subgruppen je Analyse getrennt.

Die Ergebnisse für die Schätzungen pro Patientin in der *HA* ergaben eine Summe von 1.219,00 EUR für die direkten Behandlungskosten (ambulante und stationäre Eingriffe sowie DSP) und 928,43 EUR an indirekten Kosten (durch Arbeitsausfall) pro Patientin. Dies entspräche – auf alle 94 Patientinnen hochgerechnet – einem Volumen von 201.858,42 EUR. Alle Kostenschätzungen für die *HA* sind in Tab. 15 abgebildet.

Tab. 15: Kostenschätzungen für die Behandlungskosten und die Kosten durch Arbeitsausfall, in der **Hauptanalyse** für die gesamte Stichprobe. Die Schätzungen der Kosten beziehen sich jeweils auf eine Patientin.

	Häufigkeit pro Patientin	**Mittlere Kosten in der Analyse**	**Arbeits-ausfall pro Patientin**	**Direkte Kosten**	**Indirekte Kosten**	**Gesamtkosten**
	(Stk.)	(in EUR)	(Tage)	(in EUR)	(in EUR)	(in EUR)
Ambulante Eingriffe	0,61	207,73 €	3,34	126,00 €	300,25 €	426,25 €
Stationäre Eingriffe	0,72	1.355,49 €	6,10	980,31 €	548,71 €	1.529,02 €
DSP	1,77	63,81 €	0,88	112,69 €	79,47 €	192,16 €
Gesamt			10,32	**1.219,00 €**	**928,43 €**	**2.147,43 €**

Innerhalb dieser Schätzung sind die fehlenden Angaben – wie in 4.6 bzw. A0 diskutiert – anhand der Mittelwerte aller bekannten Parameter ersetzt worden. Die komplette Summe an bekannten Behandlungskosten (ambulante und stationäre Eingriffe sowie DSP) innerhalb der *HA* betrug 96.353,29 € (vgl. Abschnitt 4.3.1). Die Schätzung der Kosten von 1.219,00 € pro Patientin multipliziert mit 94 Patientinnen ergäbe eine Schätzsumme von 114.586,25 € für die gesamte Stichprobe an Kosten innerhalb der HA. Durch die hier vorgeschlagene Schätzmethode werden die unbekannten Kosten auf 18.232,96 € geschätzt. Pro Patientin

entspräche dies einem Betrag von 193,97 €, welcher durch unvollständige Dokumentation nicht erfasst gewesen ist.

In der *TA* ergab sich als Schätzwert pro Patientin ein Durchschnittswert von 1.898,26 € / Patientin an direkten Behandlungskosten sowie 1.457,90 € an indirekten Behandlungskosten (durch Arbeitsausfall). Dies entspricht einem Volumen – auf alle 94 Patientinnen hochgerechnet – von 315.479,04 €. Alle Kostenschätzungen innerhalb der *TA* werden in Tab.16 gezeigt.

Tab. 16: Kostenschätzungen für die Behandlungskosten und die Kosten durch Arbeitsausfall, in der **Totalanalyse** für die gesamte Stichprobe und die beiden Subgruppen getrennt. Die Schätzungen der Kosten beziehen sich jeweils auf eine Patientin.

	Häufigkeit pro Patientin	Mittlere Kosten in der Analyse	Arbeitsausfall pro Patientin	Direkte Kosten	Indirekte Kosten	Gesamt-kosten
		(in EUR)	(Tage)	(in EUR)	(in EUR)	(in EUR)
Ambulante Eingriffe	0,76	200,28 €	4,18	152,18 €	376,13 €	528,31 €
Stationäre Eingriffe	1,13	1.344,39 €	9,98	1.524,21 €	897,94 €	2.422,15 €
DSP	4,09	54,31 €	2,04	221,86 €	183,83 €	405,69 €
Gesamt			16,20	**1.898,26 €**	**1.457,90 €**	**3.356,16 €**

Betrachtet auf alle 94 Patientinnen würde die Kostenschätzung der direkten Kosten ein Volumen von 178.436,40 € betragen. Tatsächlich waren 126.377,47 € an Kosten bekannt. Es ergibt sich eine Differenz von 52.058,93 €, was der Schätzung für die unbekannten Kosten entspricht.

5.5.2. Kostenhochrechnung der einzelnen Subgruppen im Vergleich [A5.2, A5.3, A5.5, A5.6]

Tab. 17: Kostenanalyse der einzelnen Subgruppen

		Direkte Kosten	Indirekte Kosten	Gesamte Kosten
Hauptanalyse	Sub 1	804,62 €	646,29 €	1450,91 €
	Sub 2	1770,37 €	1295,23 €	3065,61 €
Totalanalyse	Sub 1	844,85 €	681,77 €	1526,62 €
	Sub 2	3341,79 €	2431,90 €	5773,70 €

Betrachtet man nun die unterschiedlichen Subgruppen, so kann auch wieder in milder (Sub 1) und schwerer (Sub 2) betroffene Patientinnen unterschieden werden. Die gesamten entstehenden Kosten in der HA sind bei den häufiger und auch meistens länger therapierten

Patientinnen um das 2,11 fache höher. In der TA lag der Wert sogar um das 3,78 fache höher. Somit konnte bestätigt werden, dass neben deutlich höherem Leidensdruck, früherem Erkrankungsbeginn, häufigeren und meistens längeren stationären Aufenthalten, häufiger wahrgenommenen DSP auch deutlich höhere Kosten entstehen.

5.6. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse wird nach der in Abschnitt 4.7. beschriebenen Methode ausgewertet. Hervorzuheben ist, dass der Median die tatsächlichen Kosten eher unterschätzt, da sich prozentual mehr Eingriffe in höheren Preislagen bewegten. In dem Fall, in dem für alle drei Fälle (ambulant, stationär und DSP) der Median eingesetzt worden ist, wird nur eine Summe erreicht, die 82,63 % der Schätzung durch den Mittelwert erreicht. D.h. der in der Sensitivitätsanalyse betrachtete mittlere Fall ist schon ein wenig niedriger als die Realität der mittleren Kosten.

Bei der Auswertung lässt sich erkennen, welche Schwankung in den Kostenpositionen (ambulant, stationär oder DSP) den größten Einfluss hat: liegen die stationären Kosten im günstigsten (**grün** in Tab. 18 und 19) oder im mittleren Kostenfall **(gelb** in Tab. 18 und 19), so liegen die Gesamtkosten pro Patientin immer zwischen 75,31 % und 88,31% von den Kosten durch die Mittelwertschätzung.

Hingegen nehmen die stationären Kosten den ungünstigsten Fall an (**rosa** in Tab. 18 und 19), so liegt ein Wert zwischen 133,07 % und 145,79 % von den durch den Mittelwert geschätzten Kosten vor. Dies macht deutlich, dass der ungünstigste Fall bei den stationären Kosten den größten Einfluss auf die direkten Behandlungskosten hat.

Insgesamt lägen die Kosten im günstigsten Kostenfall bei ca. ¾ der mittleren Kostenschätzung. Im ungünstigsten Kostenfall lägen die Kosten bei ca. 1½ der mittleren Kostenschätzung.

Tab. 18: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in dem ***Hauptanalysezeitraum***.

ambulante Eingriffe		stationäre Eingriffe		Dysplasie-sprechstunden		Kosten-schätzung
Häufigkeit	Kosten-schätzung	Häufigkeit	Kosten-schätzung	Häufigkeit	Kosten-schätzung	
0,61	119,13 €	0,72	953,83 €	1,77	89,59 €	918,00 €
0,61	119,13 €	0,72	953,83 €	1,77	89,59 €	918,00 €
0,61	119,13 €	0,72	953,83 €	1,77	119,13 €	970,29 €
0,61	119,13 €	0,72	958,40 €	1,77	89,59 €	921,29 €
0,61	119,13 €	0,72	958,40 €	1,77	89,59 €	921,29 €
0,61	119,13 €	0,72	958,40 €	1,77	119,13 €	973,58 €
0,61	119,13 €	0,72	1.931,71 €	1,77	89,59 €	1.622,07 €
0,61	119,13 €	0,72	1.931,71 €	1,77	89,59 €	1.622,07 €
0,61	119,13 €	0,72	1.931,71 €	1,77	119,13 €	1.674,36 €
0,61	260,10 €	0,72	953,83 €	1,77	89,59 €	1.003,99 €
0,61	260,10 €	0,72	953,83 €	1,77	89,59 €	1.003,99 €
0,61	260,10 €	0,72	953,83 €	1,77	119,13 €	1.056,28 €
0,61	260,10 €	0,72	958,40 €	1,77	89,59 €	1.007,28 €
0,61	260,10 €	0,72	958,40 €	1,77	89,59 €	1.007,28 €
0,61	260,10 €	0,72	958,40 €	1,77	119,13 €	1.059,57 €
0,61	260,10 €	0,72	1.931,71 €	1,77	89,59 €	1.708,07 €
0,61	260,10 €	0,72	1.931,71 €	1,77	89,59 €	1.708,07 €
0,61	260,10 €	0,72	1.931,71 €	1,77	119,13 €	1.760,35 €
0,61	287,78 €	0,72	953,83 €	1,77	89,59 €	1.020,88 €
0,61	287,78 €	0,72	953,83 €	1,77	89,59 €	1.020,88 €
0,61	287,78 €	0,72	953,83 €	1,77	119,13 €	1.073,16 €
0,61	287,78 €	0,72	958,40 €	1,77	89,59 €	1.024,17 €
0,61	287,78 €	0,72	958,40 €	1,77	89,59 €	1.024,17 €
0,61	287,78 €	0,72	958,40 €	1,77	119,13 €	1.076,45 €
0,61	287,78 €	0,72	1.931,71 €	1,77	89,59 €	1.724,95 €
0,61	287,78 €	0,72	1.931,71 €	1,77	89,59 €	1.724,95 €
0,61	287,78 €	0,72	1.931,71 €	1,77	119,13 €	1.777,24 €

[a] Prozentualer Anteil der jeweiligen Fallkombination zu der gelb markierten Spalte, den Kostenschätzungen anhand des Median.

[b] Prozentualer Anteil der jeweiligen Fallkombination zu der mittleren Kostenschätzung aus Abschnitt 4.5.

Die Interpretation der Sensitivitätsanalyse über den *Totalanalysezeitraum* ist synonym zur *Hauptanalyse*. Die Ergebnisse sind durchaus mit denen der *Hauptanalyse* vergleichbar.

Tab. 19: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in dem ***Totalanalysezeitraum***

ambulante Eingriffe		stationäre Eingriffe		Dysplasie-sprechstunden		Kosten-schätzung
Häufigkeit	Kosten-schätzung	Häufigkeit	Kosten-schätzung	Häufigkeit	Kosten-schätzung	
0,76	119,13 €	1,13	953,83 €	4,09	89,59 €	1.534,79 €
0,76	119,13 €	1,13	953,83 €	4,09	89,59 €	1.534,79 €
0,76	119,13 €	1,13	953,83 €	4,09	119,13 €	1.655,61 €
0,76	119,13 €	1,13	958,40 €	4,09	89,59 €	1.539,95 €
0,76	119,13 €	1,13	958,40 €	4,09	89,59 €	1.539,95 €
0,76	119,13 €	1,13	958,40 €	4,09	119,13 €	1.660,77 €
0,76	119,13 €	1,13	1.931,71 €	4,09	89,59 €	2.639,79 €
0,76	119,13 €	1,13	1.931,71 €	4,09	89,59 €	2.639,79 €
0,76	119,13 €	1,13	1.931,71 €	4,09	119,13 €	2.760,61 €
0,76	260,10 €	1,13	953,83 €	4,09	89,59 €	1.641,93 €
0,76	260,10 €	1,13	953,83 €	4,09	89,59 €	1.641,93 €
0,76	260,10 €	1,13	953,83 €	4,09	119,13 €	1.762,75 €
0,76	260,10 €	1,13	958,40 €	4,09	89,59 €	1.647,09 €
0,76	260,10 €	1,13	958,40 €	4,09	89,59 €	1.647,09 €
0,76	260,10 €	1,13	958,40 €	4,09	119,13 €	1.767,91 €
0,76	260,10 €	1,13	1.931,71 €	4,09	89,59 €	2.746,93 €
0,76	260,10 €	1,13	1.931,71 €	4,09	89,59 €	2.746,93 €
0,76	260,10 €	1,13	1.931,71 €	4,09	119,13 €	2.867,75 €
0,76	287,78 €	1,13	953,83 €	4,09	89,59 €	1.662,96 €
0,76	287,78 €	1,13	953,83 €	4,09	89,59 €	1.662,96 €
0,76	287,78 €	1,13	953,83 €	4,09	119,13 €	1.783,78 €
0,76	287,78 €	1,13	958,40 €	4,09	89,59 €	1.668,13 €
0,76	287,78 €	1,13	958,40 €	4,09	89,59 €	1.668,13 €
0,76	287,78 €	1,13	958,40 €	4,09	119,13 €	1.788,95 €
0,76	287,78 €	1,13	1.931,71 €	4,09	89,59 €	2.767,97 €
0,76	287,78 €	1,13	1.931,71 €	4,09	89,59 €	2.767,97 €
0,76	287,78 €	1,13	1.931,71 €	4,09	119,13 €	2.888,79 €

[a] Prozentualer Anteil der jeweiligen Fallkombination zu der gelb markierten Spalte, den Kostenschätzungen anhand des Median.
[b] Prozentualer Anteil der jeweiligen Fallkombination zu der mittleren Kostenschätzung aus Abschnitt 4.5.

Die logische Konsequenz dieser Ergebnisse besteht darin, die Kosten eher in den ambulanten Bereich zu verlagern, da dies den größten Nutzen für die Einsparung von Kosten hat.

5.7. Kostenstruktur der ambulanten Eingriffe [A6.1, A6.2]

Innerhalb der ambulanten Eingriffe wurden die einzelnen Positionen, die Kosten verursacht hatten, getrennt voneinander abgerechnet. Insgesamt wurden 15 verschiedene Kostenpositionen abgerechnet.

Tab. 20: Kostenmittelwerte der ambulanten Eingriffe in der **Hauptanalyse**

Ordination Gynäkologie	Ordination Anästhesie	Präanästesie	Beratung	Labor	Sonographie	Röntgen	Harnstatus	Schwangerschaftstest	Eingriff	Überwachung	Anästhesie	Histologie	Porto	Kostenpauschale
9,43€	6,02€	13,49€	5,54€	2,95€	1,53€	0,20€	0,31€	0,25€	69,20€	19,17€	66,44€	12,15€	0,39€	14,44€

Tab. 21: Kostenmittelwerte der ambulanten Eingriffe in der **Totalanalyse**

Ordination Gynäkologie	Ordination Anästhesie	Präanästesie	Beratung	Labor	Sonographie	Röntgen	Harnstatus	Schwangerschaftstest	Eingriff	Überwachung	Anästhesie	Histologie	Porto	Kostenpauschale
9,35€	5,44€	12,33€	5,81€	2,53€	1,22€	0,16€	0,33€	0,29€	65,98€	19,14€	62,03€	12,37€	0,39€	13,77€

Tab. 20 und 21 geben eine Übersicht über die Mittelwerte der entstandenen Kosten der einzeln abgerechneten Leistungen, bei den ambulanten operativen Eingriffen. Die Übersicht konzentriert sich auf die im mittleren Durchschnitt abgerechneten Beträge. Dabei fällt auf, dass der operative Eingriff und die Anästhesie den größten Anteil an den entstandenen Kosten ausmachen. Interessanterweise machen der operative Eingriff und die Anästhesie sowohl in der *HA*, als auch in der *TA* jeweils 71,1% der Gesamtkosten aus. Vergleicht man den Gesamtbetrag, so fällt auf, dass die ambulanten operativen Eingriffe in der *HA* 9,5% teurer sind als in der *TA*. Somit sind sämtliche Kostenpositionen in der *HA* (2002-2008) im Vergleich zu der *TA* (1991-2008) über alle Leistungen relativ gleichmäßig erhöht worden.

5.8. Eingriffsmethoden bei den ambulanten und stationären Eingriffen

[A7.1, A7.2, A7.3, A7.4]

Es wurden zu den ambulanten und stationären Eingriffen jeweils unterschiedliche Eingriffsformen dokumentiert. In Tabelle 22 ist abgebildet, welche Eingriffsformen mit welcher Häufigkeit in der Stichprobe innerhalb der *HA* vorgekommen sind.

Tab. 22: Häufigkeiten der unterschiedlichen Kombinationen an Eingriffsformen im **Hauptanalysezeitraum**

Eingriffsmethoden	Anzahl Eingriffe	Relative Häufigkeit bei bekannte Fällen
Unbekannte Fälle	6	-
Vulvaresektion (oberflächliche)	7	5,88%
Vulvektomie (oberflächliche)	1	0,84%
Probeentnahme	8	6,72%
Probeentnahme & Vulvaresektion	1	0,84%
Probeentnahme & Vulvektomie	2	1,68%
Laserexcision	**11**	**9,24%**
Laserexcision & Vulvaresektion	1	0,84%
Laserexcision & Probeentnahme	2	1,68%
Laservaporisation & Vulvaresektion	2	1,68%
Laservaporisation & Vulvektomie	1	0,84%
Laservaporisation & Probeentnahme	**70**	**58,82%**
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvaresektion	4	3,36%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvektomie	1	0,84%
Laservaporisation, Laserexcision	4	3,36%
Laservaporisation, Laserexcision & Probeentnahme	4	3,36%
Summe der Eingriffe	125	100,00%

Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Eingriffstechniken im Vergleich von Sub 1 (leichtere Fälle) mit Subgruppe 2 (schwerere Fälle) innerhalb der *HA* sind in Abb. 15 dargestellt.

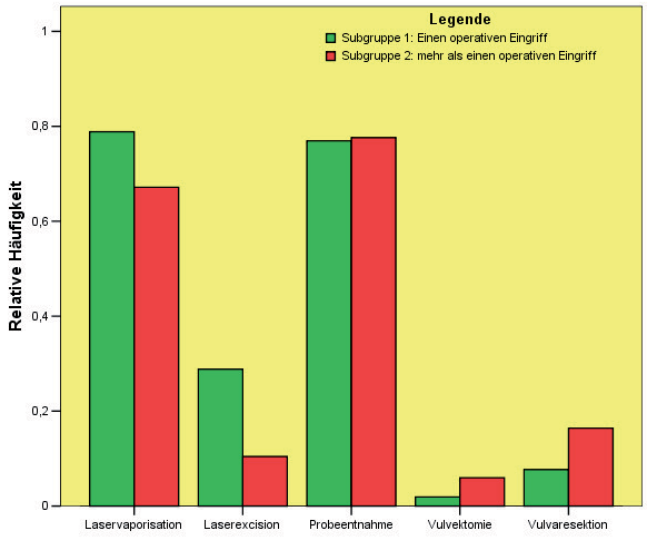

Abb. 15: Häufigkeiten der Eingriffsformen im **Hauptanalysezeitraum**, nach Subgruppen getrennt.

In der *TA* wurden die in Tab. 23 wiedergegebenen Häufigkeiten der unterschiedlichen Kombinationen an Eingriffstechniken beobachtet.

Tab. 23: Häufigkeiten der unterschiedlichen Kombinationen an Eingriffsformen im **Totalanalysezeitraum**.

Eingriffsmethoden	Anzahl der Eingriffe	Relative Häufigkeit der bekannten Fällen
Unbekannte Fälle	10	-
Vulvaresektion	**10**	**8,40%**
Vulvektomie	4	3,36%
Probeentnahme	**16**	**13,45%**
Probeentnahme & Vulvaresektion	5	4,20%
Probeentnahme & Vulvektomie	3	2,52%
Laserexcision	**16**	**13,45%**
Laserexcision & Vulvaresektion	1	0,84%
Laserexcision & Probeentnahme	2	1,68%
Laservaporisation	1	0,84%
Laservaporisation & Vulvaresektion	3	2,52%
Laservaporisation & Vulvektomie	1	0,84%
Laservaporisation & Probeentnahme	**91**	**76,47%**
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvaresektion	5	4,20%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvektomie	1	0,84%
Laservaporisation, Laserexcision	5	4,20%
Laservaporisation, Laserexcision & Probeentnahme	4	3,36%
Summe der Eingriffe	178	100,00%

Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Eingriffstechniken im Vergleich von Sub 1 mit Sub 2 innerhalb der *TA* sind in Abb. 16 dargestellt.

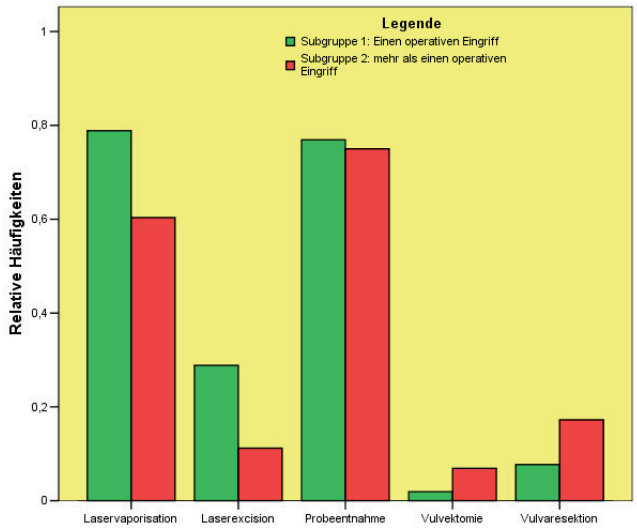

Abb.16: Häufigkeiten der Eingriffsformen im **Totalanalysezeitraum**, nach Subgruppen getrennt.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Laservaporisation in Kombination mit der Probeentnahme das am häufigsten angewendete Operationsverfahren darstellt. Betrachtet man Abb. 15 und 16, so fallen Unterschiede zwischen der Sub 1 und der Sub 2 auf. Vor dem Hintergrund, dass die Sub 2 stärker betroffene Patientinnen berücksichtigt, deutet sich eher ein radikaleres chirurgisches Vorgehen an. Die Sub 1 wurde vorrangig mit Laservaporisation und Laserexcision therapiert. Für die Sub 2 bedurfte es im Vergleich häufiger einer oberflächlichen Vulvaresektion oder sogar einer oberflächlichen Vulvektomie.

5.9. Untersuchungsmethoden bei den operativen Eingriffen und den DSP

[A8.1, A8.2, A8.3, A8.4]

Tab. 24: Zusammenfassung der Untersuchungsmethoden bei den **OP**, unterteilt nach HA, TA, als auch nach Sub 1 und Sub 2.

		Abstrich	Pathologie	Sonographie	Blutentnahme	Urin-Status	Blutgruppenbestimmung	EKG	Röntgen-Thorax
Hauptanalyse	Sub 1	4 %	98 %	0 %	113 %	77 %	6 %	25 %	2 %
	Sub 2	11%	95 %	5 %	119 %	68 %	5 %	6 %	3 %
Totalanalyse	Sub 1	4 %	98 %	0 %	113 %	77 %	6 %	25 %	2 %
	Sub 2	7 %	94 %	3 %	104 %	60 %	4 %	4 %	2 %

Die am regelmäßigsten durchgeführten Untersuchungsmethoden, die im Zusammenhang mit den operativen Eingriffen durchgeführt wurden, waren Pathologie, Blutbild, sowie der Urin-Status. Interessanterweise fallen keine grundlegenden Unterschiede hinsichtlich der Therapie der schwerer betroffenen Patientinnen (Subgruppe 2) auf.

Tab. 25: Zusammenfassung der Untersuchungsmethoden bei den **DSP**, unterteilt nach HA, TA, Sub 1 und Sub 2.

		Kolposkopie	Abstrich	Probeentnahme	Sonographie	Blutenetnahme	Urin-Status
Hauptanalyse	**Sub 1**	79,2 %	70,1 %	52 %	9,1 %	1,3 %	1,3 %
	Sub 2	95 %	70 %	25 %	5%	1,3%	1,3 %
Totalanalyse	**Sub 1**	84,8 %	70,5 %	41,1 %	8 %	0,9 %	0,9 %
	Sub 2	93,7 %	64,4 %	24,7 %	3,4 %	1,3 %	0,4 %

Die am regelmäßigsten durchgeführten Untersuchungsmethoden, die im Zusammenhang mit den DSP stehen, sind Kolposkopie, Abstrich, sowie Probeentnahme. Auffällig bei den Probeentnahmen ist, dass in der Sub 1 häufiger eine Biopsie durchgeführt wird, als bei der Sub 2, obwohl diese Patientinnen laut dieser Studie weniger Therapie benötigen.

6. Diskussion

Diskussionen über das HPV konzentrieren sich meist auf das Cervix-Karzinom, sowie die in diesem Zusammenhang stehenden CIN. Die ebenfalls durch dieses Virus hervorgerufene VIN und VaIN fanden in der Vergangenheit vergleichsweise wenig Beachtung. Diese Studie befasst sich erstmalig in der Literatur mit der Ermittlung des Ressourcenverbrauchs, sowie den in diesem Zusammenhang entstehenden Kosten der Behandlung von VIN- und VaIN-2/3.

Die Auswertung wird unterteilt in eine Haupt- sowie eine Totalanalyse. Während sich die HA auf das letzte Jahr vor dem zuletzt durchgeführten operativen Eingriff bezieht, werden in der TA alle dokumentierten operativen Eingriffe mit den dazugehörigen Untersuchungsmethoden berücksichtigt. Diese Studie definiert zwei Subgruppen: Subgruppe 1 umfasst alle Patientinnen mit nur einem operativen Eingriff, Subgruppe 2, die mit mehr als einem operativen Eingriff.

Zunächst wurde das *Alter der Patientinnen* zum jeweiligen Zeitpunkt des ersten operativen Eingriffs in der TA ermittelt. In Sub 1 betrug das Durchschnittsalter 49,23 Jahre. In Sub 2 wurde der Durchschnittswert von 43,60 Jahren ermittelt. Dem zu Folge mussten die jüngeren Patientinnen häufiger therapiert werden als die älteren Patientinnen. Dies lässt auf einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf bei einem jüngeren Erkrankungsbeginn schließen.

In der HA betrug die *Anzahl der operativen Eingriffe* 1,33 pro Patientin. In der TA wurden 1,89 operative Eingriffe pro Patientin ermittelt. Die *Anzahl der DSP* in der HA betrug 1,78 pro Patientin. In der TA 4,04 pro Patientin.

In der HA der Sub 2 betrug der *Anteil der ambulant durchgeführten Operationen* 49,2 %. Die Sub 2 der TA hat einen deutlich niedrigeren Anteil an ambulanten Eingriffen mit 39,6 % der gesamten operativen Eingriffe. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der Anteil der ambulanten Eingriffe in den letzten Jahren verstärkt angestiegen ist.

Die *Dauer des stationären Aufenthalts* lag in der HA im Durchschnitt bei 3,43 Tagen. Unterteilt man nun in Sub 1 und 2, so wird deutlich, dass die Patientinnen mit mehreren operativen Eingriffen deutlich länger stationär kontrolliert werden mussten (2,05 gegenüber 4,80). Ähnliches ergab sich für die TA. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer wurde mit 3,8 Tagen angegeben. Sub 2 war mit 4,58 Tagen ebenfalls länger an einen stationären Aufenthalt gebunden (2,05 Tage in Sub 1).

Die *Sensitivitätsanalyse* ergab, dass die stationären Kosten den größten Einfluss auf die direkten Behandlungskosten haben.

Die Laservaporisation in Kombination mit der PE war mit 58,82% das am häufigsten angewendete *Operationsverfahren* in der HA. Vergleichsweise selten wurde die Laserexcision mit 9,24% durchgeführt.
Auch in der TA war die Laservaporisation in Kombination mit der PE mit einem Anteil von 76,47% das am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren. Laserexcision und Probeentnahme wurden jeweils in 13,45% der dokumentierten Fälle durchgeführt.

Die *Kosten* der im Detail beschriebenen Erkrankung beliefen sich unter Einbeziehung der indirekten Kosten auf einen durchschnittlichen Wert von 2.147,43 € pro Patientin in der HA. Dieser Wert setzt sich zusammen aus 1.219,00 € für die direkten Kosten und 928,43 € für die indirekten Kosten.
Im Vergleich dazu, ergibt sich für die TA ein Wert von 3.356,16 €. Resultierend aus 1.898,26 € für die direkten Kosten und 1.457,90 € für die indirekten Kosten.

Bei der Betrachtung der einzelnen Mittelwerte fällt auf, dass zwischen der Haupt- und der Totalanalyse nur geringe Unterschiede bestehen. Betrachtet man hingegen das Jahr 2007, kommt man zu dem Schluss, dass vor allem die ambulanten Termine, sprich sowohl die ambulanten operativen Eingriffe, als auch die DSP höher vergütet wurden. Hingegen sind die stationären Eingriffe mit einem vergleichsweise geringeren Betrag verrechnet worden. Dies lässt darauf schließen, dass Kosten eher in den ambulanten Bereich transferiert wurden, um die stationären Kosten zu senken.

Beobachtet man nun die unterschiedlichen Subgruppen, so kann auch wieder in milder (Subgruppe 1) und schwerer (Subgruppe 2) betroffene Patientinnen unterschieden werden. Die gesamten entstehenden Kosten in der Hauptanalyse sind bei den häufiger und auch meistens länger therapierten Patientinnen um das 2,11 fache höher. In der Totalanalyse lag der

Wert sogar um das 3,78 fache höher. Somit konnte bestätigt werden, dass neben deutlich höherem Leidensdruck, früherem Erkrankungsbeginn, häufigeren und meistens längeren stationären Aufenthalten, häufiger wahrgenommenen DSP auch deutlich höhere Kosten entstehen.

Die gesamten Kosten für die Gesellschaft lassen sich jährlich auf ca. 6,5 Millionen € schätzen. Dieser Wert ergibt sich aus 2.147,43 € pro Patientin in der HA, einer Inzidenz von ca. 7,2/100000/Jahr (VIN 2/3 ca. 7/100000/Jahr + 0,2/100000/Jahr für VaIN 2/3) und einer Anzahl von 41.818.100 Frauen in Deutschland (Stand: 31.12.2008, Statistisches Bundesamt Deutschland) [5, 32, 33].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die beschriebene Erkrankung nicht zu unterschätzen ist. Abgesehen von dem Leidensdruck, den die Patientinnen haben, ist wie ausführlich erläutert von nicht unerheblichen Kosten für die Gesellschaft auszugehen. Desweiteren ist VIN- und VaIN-2/3 nicht als einzelne Erkrankung, sondern als multizentrisches Geschehen auch in Kombination mit zervikalen Entartungen zu betrachten. Es hat sich ebenfalls bestätigt, dass jüngere Patientinnen häufig schwerer betroffen sind als ältere Patientinnen. Dies resultiert aus häufigeren Operationsindikationen, sowie längeren stationären Aufenthaltszeiten. Da es sich hierbei um die erste Studie zum Thema Ressourcen- und Kostenverbrauch HPV-assoziierter VIN- und VaIN-2/3 handelt, liegen keine vergleichbaren Daten vor. Es sei zu erwähnen, dass einige Kostenanalysen anderer HPV-assoziierter Erkrankungen verfügbar sind.
Die nun vorliegenden Ergebnisse lassen sich mit Daten für CIN, sowie mit genitalen Warzen vergleichen. Die genannten Erkrankungsbilder sind deshalb mit der hier beschriebenen Erkrankung vergleichbar, da sie bezüglich der Behandlung und dem zugrundeliegenden Auslöser ähnlich sind. Wie unter 2.1.3. ausführlich beschrieben, liegen HPV-assoziierte Erkrankungen häufig nebeneinander vor. Von daher ist es sinnvoll diese Erkrankungen als ganzheitlich zu betrachten. Der entscheidende Unterschied besteht in der Häufigkeit der Erkrankung. Für das Cervix-Karzinom wird eine mittlere Inzidenz von 12/100.000/Jahr angegeben. In Deutschland dürfte die Inzidenz schwergradiger Präkanzerosen der Cervix uteri bei ca. 1% liegen (ca. 300.000 Frauen/Jahr) [81].
Für genitale Warzen (Condylomata acuminata) gibt eine Studie aus den USA eine Inzidenz von 1% für die sexuell aktive Bevölkerung zwischen 15 und 49 Jahren an [82].
Aus der deutlich höheren Inzidenz der beiden beschriebenen Krankheitsbilder lässt sich ableiten, dass die für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft entstehenden Kosten für die zervikale Beteiligung, sowie der genitalen Warzen deutlich höher sind. Interessanterweise

stellten 2006 Judson et al. in einer Studie fest, dass zwischen 1973 und 2000 die Anzahl der Fälle an VIN III um 411% stieg [10].
Auch wenn aktuell zervikale Erkrankungen und genitale Warzen häufiger sind, deutet diese Datenlage auf eine eventuell häufigere Mitbeteiligung der Vulva, sowie der Vagina in Zukunft hin.
In einer Studie von *Petry et al.* wurden Informationen über den Ressourcen- und Kostenverbrauch bei Patientinnen mit zervikalen Dysplasien (PAP III, IIID und IV) in Deutschland ausgewertet. Die geschätzten jährlichen Kosten resultieren aus der Summe von direkten und indirekten Kosten und ergeben für Pap III, IIID und IV jeweils 1.055 €, 943 € und 3.174 €. Ferner belaufen sich die jährlichen Kosten im Zusammenhang mit dem Screening und Management aller Pap-Stadien aus Sicht des Gesundheitssystems auf 578 Mio. € und 695 Mio. € aus gesellschaftlicher Sicht [83].
Desweiteren liegen Daten über die Krankheitslast *genitaler Warzen* vor. Die direkten Kosten belaufen sich für Patientinnen auf 378 € mit neu aufgetretenen Warzen; für rezidivierende Genitalwarzen auf 603 €, und für resistente Genitalwarzen auf 1.142 €. Die gesamten Kosten für das Gesundheitssystem wurden auf 49 Mio. € und insgesamt auf 54,1 Mio. € für die Volkswirtschaft geschätzt. Durchschnittlich fielen diesbezüglich pro Patient 550 € für das Gesundheitssystem respektive 607 € für die Volkswirtschaft der Bundesrepublik Deutschland Kosten an [84].

Limitierende Faktoren der Studie bestehen hauptsächlich darin, dass die Werte nur für die Universitätsklinik in Düsseldorf Aussagekraft besitzen. Zudem wurde die angestrebte Fallzahl von 100 Patientinnen nicht ganz erreicht (94 Patientinnen).
Desweiteren stellte sich heraus, dass die nicht immer vollständige Dokumentation der diagnostischen, sowie der operativen Interventionen problematisch ist. Die Dokumentation der durchgeführten Eingriffe an anderen Krankenhäusern kann als unvollständig angenommen werden. Sämtliche mit dieser Erkrankung in Zusammenhang durchgeführten Screening-verfahren, die nicht zu einem operativen Eingriff geführt haben, werden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die Behandlung durch niedergelassene Mediziner und die dadurch entstehenden Kosten fließen ebenfalls nicht in die Auswertung ein. In der Folge werden die Gesamtkosten, sowie der entstandene Ressourcenverbrauch unterschätzt.
Die ebenfalls mit dem HPV in Verbindung gebrachten Erkrankungen Vulva-Karzinom und Vagina-Karzinom sind nicht Teil der Studie. Gerade diese sehr schwerwiegenden Erkrankungen führen mit ihren komplexen und sehr langwierigen Therapien zu nicht unerheblichen Kosten. Diese beiden Erkrankungen werden als Vergleich nicht herangezogen,

da der Anteil HPV-positiver Läsionen deutlich niedriger lag, als bei CIN, VIN, VaIN, AIN und Condylomata acuminata. Hampl et al. veröffentlichten für Vulva-Karzinome eine Studie mit 61 Patientinnen. Es wurde ein vergleichsweise niedriger Wert mit 34,4% (21 Patientinnen) an positiver HPV-DNA publiziert [12].

Desweiteren können *indirekte Kosten* nur geschätzt werden. Wie ausführlich im Methodikteil erläutert wurde in dieser Studie der Human Capitol approach von 2006 verwendet.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass es für die beschriebene Erkrankung keine entsprechende DRG-Codierung gibt. Es kann also vorkommen, dass die Behandlung unterschiedlich codiert wird, und dementsprechend mit einem anderen Betrag abgerechnet wird.

Die Inzidenz der Erkrankung kann aufgrund von Scham oder anderen Beweggründen fehlgedeutet werden, da viele Patientinnen dies nicht für einen Grund halten einen Arzt zu konsultieren. Dies führt dazu, dass die Ressourcen und Kosten der Erkrankung auch diesbezüglich unterschätzt werden.

Abschließend soll aufgeführt werden, dass Ergebnisse klinischer Studien über VIN- und VaIN-2/3, sowie andere Erkrankungen des Genitaltrakts bezeugen, dass eine *HPV-Impfung* eine mögliche Prophylaxe gegen die Erkrankung darstellt.

Mehrere Studien beweisen einen fast vollständigen Schutz gegen persistierende Infektionen mit den genannten HPV-Typen und den damit assoziierten Erkrankungen [53].

In der FUTURE-I- und II-Studie erwies sich die Impfung als 100% effektiv gegen die HPV-16 und 18 assoziierten VIN- und VaIN-2/3 Läsionen [66].

7. Thesen

1. VIN und VaIN fanden im Vergleich zur Cervix in der Vergangenheit aufgrund der geringeren Inzidenzen wenig Beachtung.
2. 2006 stellten Judson et al. in einer Studie fest, dass zwischen 1973 und 2000 die Anzahl der Fälle an VIN III um 411% stieg [10]. Auch wenn aktuell zervikale Erkrankungen und genitale Warzen häufiger sind, deutet diese Datenlage auf eine eventuell häufigere Mitbeteiligung der Vulva in Zukunft hin.
3. Erstmalige Ermittlung des Ressourcenverbrauchs von VIN- und VaIN-2/3.
4. In der Hauptanalyse betrug die *Anzahl der operativen Eingriffe* 1,33 pro Patientin. In der Totalanalyse wurden 1,89 operative Eingriffe pro Patientin ermittelt.
5. Die Studie ergab einen Betrag von 2147,43€/Patientin/Jahr (direkte Kosten 1219,00€ + 928,43€ indirekte Kosten) in der Hauptanalyse.
6. Betrachtet man das Jahr 2007 im Vergleich zur Haupt- und Totalanalyse, kommt man zu dem Schluss, dass vor allem die ambulanten Termine, sprich sowohl die ambulanten operativen Eingriffe, als auch die DSP höher vergütet wurden. Hingegen sind die stationären Eingriffe mit einem vergleichsweise geringeren Betrag verrechnet worden. Dies lässt darauf schließen, dass Kosten eher in den ambulanten Bereich transferiert wurden, um die stationären Kosten zu senken.
7. Zunahme der ambulanten Eingriffe in den letzten Jahren.
8. Die schwerer betroffenen Patientinnen (Subgruppe 2) benötigen häufiger operative Interventionen, müssen länger stationär beobachtet werden und sind häufiger Patientin in der DSP. Desweiteren liegen die Kosten in der Hauptanalyse 2,11 fach höher als bei den milder betroffenen Patientinnen (Subgruppe 1). In der Totalanalyse sogar um das 3,78 fache höher.
9. In der FUTURE-I- und II-Studie erwies sich die Impfung als 100% effektiv gegen die HPV-16 und 18 assoziierten VIN- und VaIN-2/3 Läsionen [66].

8. Literaturangaben

[1] Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB
A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection.
N Engl J Med 327:1272-1278 (1992)

[2] Nobbenhuis M, Walboomers J, Helmerhorst T, Rozendaal L, Remmink A, Risse E, van der Linden H, Voorhorst F, Kenemans P, CJLM M
Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study.
Lancet 354:20-25 (1999)

[3] Ostor AG
Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review.
Int J Gynecol Pathol 12: 186-192 (1993)

[4] Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriquez AC, Bratti MC, Sherman Me, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J Castle PE, Burk RD
The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution.
Virology 337:76-84 (2005)

[5] Anders S, Riethdorf L, Löhning Th
Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitaltrakts – Epidemiologie und Histologie
Der Gynäkologe 34:590-598 (2001)

[6] De Belilovsky C, Lessana-Leibovitch M
Bowen's disease and bowenoid papulosis: comparative clinical, viral and disease progression aspects.
Contracept Fertil Sex 21:231-236 (1993)

[7] Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E
Atlas of tumor pathology. Tumors of the cervix, vagina and vulva. AFIP, Washington (1992)

[8] Sideri, M, Jones, RW, Wilkinson, EJ, Preti, M, Heller, DS, Scurry, J, Haefner, H, Neill, S
Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology subcommittee.
J Reprod Med 2005; 50: 807-810

[9] van Seters, M., van Beurden, M., de Craen, A. J. M.
Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic re-view of 3322 published patients.
Gynecol Oncol 2005; 97: 645-651

[10] Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durhan SB, Virnig BA.
Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma.
Obstet Gynecol 2006; 107:1018-1022

[11] Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V
Effect of Human Papilloma vaccines on vulvar vaginal and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer.
Obstet Gynecol 2006; 108:1361-1368

[12] Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG
New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset.
Gynecol Oncol. Jun 2008; 109(3):340-5. Epub 2008 Apr 14.

[13] Jones RW, RowanDM
Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma.
Obstet Gynecol 1994; 84: 741

[14] Toki T,Kurman RJ, Park JS, Kessis T, Daniel RW
Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women : a clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction.
Int J Gynecol Pathol 1991; 10: 107-25

[15] Al-Ghamdi, A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, et al.
Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases.
Gynecol Oncol 2002; 84: 94-101

[16] Jones RW, Baranyai J, Stables S.
Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia.
Obstet Gynecol 1997; 90: 448-52

[17] Messing MJ, Gallup DG.
Carcinoma of the vulva in young women.
Obstet Gynecol 1995; 86: 51-4

[18] Ansink A, Mooi WJ, van Doornewaard G, van Tinteren H, Heintz AP, Ivanyi D.
Cytokeratin subtypes and involucrin in squamous cell carcinoma of the vulva. An immunohistochemical study of 41 cases.
Cancer 1995; 76: 638-43

[19] Husseinzadeh N, De Eulis T, Newman N, Wesseler T.
HPV changes and their significance in patients with invasive squamous cell carcinoma of the vulva: a clinicopathologic study.
Gynecol Oncol 1991; 43: 237-41

[20] Losch A, Joura EA.
Vulvar neoplasia in young women.
Gynecol oncol 1999; 75: 519

[21] Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP.
Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma.
Obstet Gynecol 1995; 85: 709-15

[22] Hording U, Junge J, Daugaard S, Lundvaal F, Poulsen H, Bock JE.
Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses : indications for two different etiologies.
Gynecol Oncol 1994 ; 52: 241-6

[23] Hording U, Daugaard S, Iversen AK, Knudsen J, Bock JE, Norrild B.
Human papillomavirus type 16 in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, and associated cervical neoplasia.
Gynecol Oncol 1991; 42: 22-6

[24] Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J
Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction.
Obstet Gynecol 1997;89:81-4

[25] Kagie MJ, Kenter CG, Zomerdijk-Nooijen Y, Hermans J, Schuuring E, Timmers PJ, et al.
Human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the vulva, in various synchronous epithelial changes and in normal vulvar skin.
Gynecol Oncol 1997; 67: 178-83

[26] Park JS, Rader JS, Wu TC, Laimins LA, Currie JL, Kurman RJ, et al.
HPV-16 viral transcripts in vulvar neoplasia: preliminary studies.
Gynecol Oncol 1991; 42: 250-5

[27] Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M.
The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histologic and viral findings in 78 women.
Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 1135-9

[28] Küppers V.
Behandlung der Präneoplasien von Vulva und Vagina.
Der Gynäkologe 2001; 34:603-607

[29] van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, *et al.*
Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod.
The New England journal of medicine 2008; 358 (14): 1465–73.

[30] Jones RW, Rowan DM, Stewart AW.
Vulvar Intraepithelial Neoplasia. Aspects of the Natural History and Outcome in 405 Women.
Obstet Gynecol 2005; 106;6:1319-1325

[31] van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM
Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients.
Gynecol Oncol 2005; 97:645-651

[32] Hampl M., Sarajuuri H., Wentzensen N., Bender H. G., Kueppers V.
Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer.
Obstet Gynecol. 2006 Dec; 108 (6): 1361-8.

[33] Creasman W. T.
Vaginal cancers.
Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Feb; 17 (1): 71-6.48

[34] Sugase M, Matsukura T
Disctinct manifestations of HPV in the vagina.
Int J Cancer 1997; 72: 412-415

[35] Tamimi HK, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JC, Galloway DA, Mc Dougall JK, Daling JR
A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and co-factors.
18th Int Papillomavirus Conference, Abstr. 72, p 135 (2000)

[36] P. Melsheimer, D. Wallwiener, U. Hahn, D. Heberling, M. von Knebel Doeberitz, H. H. Rummel, G. Bastert
Möglichkeiten der organerhaltenden Lasertherapie bei präinvasiven Veränderungen der Vulva (VIN) und Vagina (VaIN)
Geburtsh Frauenheilk 1997; 57(8): 440-446.

[37] Singer, A., Monaghan, J. M.
Lower genital tract precancer.
Oxford: Blackwell Science, 2000: 233-289

[38] Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M, Poremba C, Bender HG, Kueppers V
Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genial tract lesions by HPV typing and p16 expression profile.
J Cancer Res Clin Oncol 2006

[39] Hording U Daugaard S, Iversen AK, Knudsen J, Bock JE, Norrild B (1991)
Human papillomavirus type 16 in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, and associated cervical neoplasia.

[40] van Beurden M, ten Kate FJ, Smits HL, Berkhout RJ, de Craen AJ, van der Vange N, Lammes FB, ter Schegget J
Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus.
Cancer 1995; 75:2879-2884

[41] http://kirstyne.wordpress.com/2008/02/19/hpv-the tricky-std/

[42] Favre M, Breitbund F, Croissant O, et al
Structural polypeptides of rabbit, bovine, and human papillomaviruses.
J Virol 1975; 15: 1239-1247

[43] Pfister H, Gissman L, zur Hausen H
Partial characterization of proteins of human papillomaviruses (HPV) 1-3
Virology 1977; 83: 131-137

[44] Howley PM, Lowy DR
Papillomaviruses and their replication. in Fields Virology, 4th edition (Hrsg. DM Knipe, PM Howley)
pp2197-2229, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001

[45] de Villiers EM
Taxonomic Classification of Papillomaviruses.
Papillomavirus Rep 2001; 12: 57-63

[46] Herrero R, Munoz N
Human papillomavirus and cancer.
Cancer Surv 1999; 33:57-98

[47] De Viliers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H
Classification of papillomaviruses.
Virology 2004; 324: 17-27

[48] Hengge UR et al.
HPV-Infektionen und Neoplasien der Haut – Diagnostik und Therapie
UNI-MED 2003; 26

[49] zur Hausen H
Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application.
Nat Rev Cancer 2002; 2:342-350

[50] Stoler MH, Broker TR
In situ hybridisation detection of human papillomavirus DNAs and mRNAs in genital condylomas and in cervical carcinoma.
Hum Pathol 1986; 17:1250-1258

[51] Schneider A, Oltersdorf T, Schneider V, Gissmann L
Distribution pattern of human papillmavirus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridisation of tissue sections.
Int J Cancer 1987; 39: 717-721

[52] Chow LT, Broker TR
Small DNA tumor viruses
(1997) Viral Pathogenesis Hrsg.: Nathanson N, Lippincott-Raven, Philadelphia 267-301

[53] zur Hausen H
Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis.
J Natl Cancer Inst 2000; 92:690-698

[54] Lowy DR, Howley PM
Papillomaviruses. In: Fields Virology, 4th edition (Hrsg. DM Knipe, PM Howley) pp2231-2264, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001

[55] Pfister H, ter Schegget J
Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors.
Clinics Dermatol 1997; 15:335-347

[56] Wieland U, Pfister H
Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role.
Human Papilloma infection – A clinical atlas (Hrsg. Gross GE, Barrasso R) Ullstein Mosby, Berlin, 1997

[57] Smola-Hess S, Pfister H
Interaction of papillomaviral oncoproteins with cellular factors.
Structure function relationships of human pathogenic viruses (Hrsg. Holzenburg A, Bogner E), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2002

[58] Harwood CA, Proby CM
Human papillomaviruses and non melanoma skin cancer.
Curr Opin Infect Dis 2002; 15:101-114

[59] Schiffmann M, Kjaer SK
Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia.
J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 14-9

[60] Andersen WA, Franquemont DW, Williams J, Taylor PT, Crum CP
Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: two separate entities?
Am J Obstet Gynecol 1991; 165:329-35

[61] Leitner MH
Grundlagenpapier für das HPV-Konsensusmeeting, 3:3-12
Gyne Medizin für die Frau, (Hrsg. Mag. Wolfgang Chlud) 3. Auflage 2006, Wien;6-7

[62] Harper DM, Franco E, Wheeler CM, et al.
Efficiacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial
Lancet 2004; 364:1757-1765

[63] Villa LL, Costa RR, Petta CA, et al.
Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo controlled multicentric phase II efficiacy trial.
Lancet Oncol 2005; online April 7, 2005

[64] Hillemanns P, Mehlhorn G, Rinnau F, Soergel P, Beckmann MW
HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie
GebFra-Refresher Zertifizierte Fortbildung zur Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2007 Hannover; S.8

[65] Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, FerrisDG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J
Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials.
Lancet. 2007 May 19;369(9574):1693-702.

[66] Hillemanns P, Wang X
Integration of HPV-16 and HPV-18 DNA in Vulvar intraepithelial neoplasia.
Gynecol oncol 2006; 100: 276-282

[67] Gardasil. Fachinformation. Lyon, Frankreich: SPMSD, 2006

[68] Sattler C
Primary Prevention of Cervical Cancer and Other HPV-Related Diseases Through Vaccination. München, 2006

[69] Garland, Koutsky LA
Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. N Engl Med 2007; 356;19:1915-1927

[70] Prof. Dr. J.-Matthias Graf v. d. Schulenburg
Methoden zur Ermittlung von Kosten-Nutzen-Relationen für Arzneimittel in Deutschland

[71] Europäische Stiftung zur Verbesserung der Lebens- und Arbeitsbedingungen, Kosten und Nutzen des Arbeitsschutzes UN

[72] Jürgen von Troschke, Axel Mühlbacher
Grundwissen: Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem, öffentliche Gesundheitspflege

[73] Jacobs P, Fassbender K
The measurement of indirect costs in the health economics evaluation literature.
Int J Technol Assess Health Care 14 (1998) Nr. 4: S. 799-808.

[74] Schulenburg J.M., Greiner W.
Gesundheitsökonomik. 2. Auflage. 2007.

[75] Evaluation Leidl
Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg.)
Das Public Health Buch. 2. Auflage. München-Jena: Urban & Fischer, 2003

[76] Henke KD, Martin K, Behrens C
Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990.
Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 1997; 5, 2 123-141.

[77] van Roijen L, Koopmanschap MA, Rutten FHH, van der MaasPJ
Indirect costs of disease; an international comparison.
Health Policy 1995; 33, 15–29.

[78] Einführung in die gesundheitsökonomische Evaluation
WS 08/09 PD Dr. Reinhold Kilian Universität Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II am BKH Günzburg - Power Point Präsentation

[79] Koopmanschap MA, Rutten FHH, van Ineveld BM, van Roijen L
The friction cost method for measuring indirect costs of disease.
Journal of Health Economics 1995; 14, 171–189.

[80] Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schoeffski O,Vauth C,Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C, the Hanover Consensus Group.
German Recommendations on Health Economic Evaluation: Third and Updated Version of the Hanover Consensus. Value Health 2008; 11(4): 539– 544.

[81] Schneider A, Dürst M, Jochmus I, Gissmann L.
Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms
Gynäkologe 1999 · 32: 247–260 © Springer-Verlag 1999

[82] Koutsky L
Epidemiology of genital human papillomavirus infection.
Am J Med 1997, 102 (Suppl 5A):13-18

[83] Petry KU, Breugelmanns JG, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Hillemanns P
Cost of screening and treatment of cervikal dyskaryosis in Germany.
Eur J. Gynaec. Oncol. 2008; 345-349

[84] Hillemanns P, Breugelmans G, Gieseking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Petry KU
BMC Infectious Diseases; Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: A cross sectional study

[85] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D,Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S.
Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies.
Int J Cancer. 2006 Mar 15;118(6):1481-95.

[86] Zereu M, Zettler CG, Cambruzzi E, Zelmanowicz A.
Herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trachomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix.
Gynecol Oncol. 2007 Apr;105(1):172-5.

[87] Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, Schuman P, Anderson JR; HIV Epidemiology Research Study.
Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance.
Clin Infect Dis. 2006 Mar 15;42(6):855-61.

[88] Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/2006.
Häufigkeiten und Trends, Berlin 2010

9. Anhänge

Anhang A0: Übersicht - Kostenschätzungen pro Patientin

A0.1. Termine (pro Patientin)

Bekannte Parameter:

H(A): Anzahl ambulante Eingriffe (insgesamt)

H(S): Anzahl stationäre Eingriffe (insgesamt)

H(u): Anzahl Eingriffe bei unbekannter Aufenthaltsform (insgesamt)

H(D): Anzahl DSP (insgesamt)

N= Anzahl an Patientinnen

Geschätzte Parameter:

$$H_P(A) = \frac{H(A)}{N} + \left(\frac{H(A)}{H(S)+H(A)} \cdot H(u) \right)$$ Häufigkeit ambulante Eingriffe pro Patientin

$$H_P(S) = \frac{H(S)}{N} + \left(\frac{H(S)}{H(S)+H(A)} \cdot H(u) \right)$$ Häufigkeit stationäre Eingriffe pro Patientin

$$H_P(D) = \frac{H(D)}{N}$$ Häufigkeit DSP pro Patientin

(Die Schätzung $\left(\frac{H(S)}{H(S)+H(A)} \cdot H(u) \right)$ ersetzt die Eingriffe mit unbekannter Aufnahmeform (ambulant/stationär) durch stationäre Eingriffe anteilig dem Verhältnis stationärer zu ambulanter Eingriffe. Entsprechend schätzt $\left(\frac{H(A)}{H(S)+H(A)} \cdot H(u) \right)$ den Anteil an ambulanten Eingriffen an den unbekannten Eingriffen).

A0.2. Kosten (pro Patientin)

Bekannte Parameter:

M(A): Mittlere Kosten für die ambulanten Eingriffe (bekannte Fälle)

M(S): Mittlere Kosten für die stationären Eingriffe (bekannte Fälle)

M(D): Mittlere Kosten für die stationären Eingriffe (bekannte Fälle)

Geschätzte Parameter:

$K_P(A) = H_P(A) \cdot M(A)$ Kosten für ambulante Eingriffe pro Patientin

$K_P(S) = H_P(S) \cdot M(S)$ Kosten für stationäre Eingriffe pro Patientin

$K_P(D) = H_P(D) \cdot M(D)$ Kosten für stationäre Eingriffe pro Patientin

A0.3. Arbeitsunfähigkeit (pro Patientin)

Bekannte Parameter:

M(sT): Mittlere Aufnahmedauer (in Tagen) nach stationärem Eingriff (bekannte Fälle)

Geschätzte Parameter:

Häufigkeit Arbeitsausfall in Tagen pro Patientin durch ambulante Eingriffe

$H_P(AA) = H_P(A) \cdot 5{,}5 \text{ Tage}$

Häufigkeit Arbeitsausfall in Tagen pro Patientin durch stationäre Eingriffe

$H_P(AS) = H_P(S) \cdot (M(sT) + 5 \text{ Tage})$

Häufigkeit Arbeitsausfall in Tagen pro Patientin durch DSP

$H_P(AD) = H_P(D) \cdot 0{,}5 \text{ Tage}$

Häufigkeit Arbeitsausfall in Tagen pro Patientin durch DSP

$H_P(AU) = H_P(AA) + H_P(AS) + H_P(AD)$

Annahmen:

Arbeitsausfall durch ambulante Eingriffe:

0,5 Tage durch den Aufenthalt + 5 Werktage anschließende Krankschreibung = 5,5 Tage

Arbeitsausfall durch stationäre Eingriffe:

M(sT) Tage durch den Aufenthalt + 5 Werktage anschließende Krankschreibung

Arbeitsausfall durch Besuch der DSP:

0,5 Tage durch den Aufenthalt

A0.4. Kosten durch Arbeitsausfall (pro Patientin)

Geschätzte Parameter:

Kosten durch Arbeitsunfähigkeit bedingt durch ambulante Eingriffe pro Patientin

$K_P(AA) = H_P(AA) \cdot 90 \text{ EUR/Tag}$

Kosten durch Arbeitsunfähigkeit bedingt durch stationäre Eingriffe pro Patientin

$K_P(AS) = H_P(AS) \cdot 90 \text{ EUR/Tag}$

Kosten durch Arbeitsunfähigkeit bedingt durch DSP pro Patientin

$K_P(AD) = H_P(AD) \cdot 90 \text{ EUR/Tag}$

A0.5. Direkte Kosten (pro Patientin)

Geschätzte Parameter:

$K_P(\text{dir}) = K_P(A) + K_P(S) + K_P(D)$ direkte Behandlungskosten pro Patientin

A0.6. Indirekte Kosten (pro Patientin)

Geschätzte Parameter:

$K_P(\text{ind}) = K_P(AA) + K_P(AS) + K_P(AD)$ indirekte Behandlungskosten pro Patientin

A0.7. Gesamtkosten (pro Patientin)

Geschätzte Parameter:

$K_P(\text{ges}) = K_P(\text{direkt}) + K_P(\text{indirekt})$ Gesamtkosten pro Patientin

A0.8. Darstellung der Parameterschätzungen in Absatz 5.5

Prototypische Darstellung der Tabellen in Absatz 5.5

	Häufigkeit pro Patientin	Analyse Mittlere Kosten	Arbeits-ausfall pro Patientin	Direkte Kosten	Indirekte Kosten	Gesamtkosten
		(in EUR)	(Tage)	(in EUR)	(in EUR)	(in EUR)
Ambulante Eingriffe	$H_P(A)$	$M(A)$	$H_P(AA)$	$K_P(A)$	$K_P(AA)$	$K_P(A) + K_P(AA)$
Stationäre Eingriffe	$H_P(S)$	$M(S)$	$H_P(AS)$	$K_P(S)$	$K_P(AS)$	$K_P(S) + K_P(AS)$
DSP	$H_P(D)$	$M(D)$	$H_P(AD)$	$K_P(D)$	$K_P(AD)$	$K_P(D) + K_P(AD)$
Gesamt				$K_P(\text{dir})$	$K_P(\text{ind})$	$K_P(\text{ges})$

A1.1. Alter der Patientinnen zum ersten OP Termin

Parameter	Totalanalyse	Hauptanalyse
N	94 Patientinnen	94 Patientinnen
MIN	21,34 Jahre	21,34 Jahre
10%-Quantil	31,70 Jahre	33,21 Jahre
25%-Quartil	38,22 Jahre	41,22 Jahre
Median	45,03 Jahre	47,03 Jahre
75%-Quartil	54,20 Jahre	54,20 Jahre
90%-Quantil	65,42 Jahre	65,66 Jahre
MAX	80,95 Jahre	80,95 Jahre
Mittelwert	**46,72 Jahre**	**48,14 Jahre**
Standardabweichung	**12,62 Jahre**	**12,41 Jahre**

A1.2. Alter der Patientinnen zum ersten Operationstermin in Sub 1

Parameter	Totalanalyse	Hauptanalyse
N	52 Patientinnen	52 Patientinnen
MIN	21,73 Jahre	21,73 Jahre*
10%-Quantil	32,12 Jahre	32,12 Jahre*
25%-Quartil	40,18 Jahre	40,18 Jahre*
Median	47,26 Jahre	47,26 Jahre*
75%-Quartil	56,74 Jahre	56,74 Jahre*
90%-Quantil	67,27 Jahre	67,27 Jahre*
MAX	80,95 Jahre	80,95 Jahre*
Mittelwert	49,23 Jahre	49,23 Jahre*
Standardabweichung	13,83 Jahre	13,83 Jahre*

*identisch zur TA

A1.3. Alter der Patientinnen zum ersten Operationstermin in Sub 2

Parameter	Totalanalyse	Hauptanalyse
N	42 Patientinnen	42 Patientinnen
MIN	21,34 Jahre	21,34 Jahre
10%-Quantil	31,41 Jahre	34,52 Jahre
25%-Quartil	36,71 Jahre	41,52 Jahre
Median	42,72 Jahre	46,62 Jahre
75%-Quartil	49,68 Jahre	53,13 Jahre
90%-Quantil	55,74 Jahre	58,34 Jahre
MAX	70,49 Jahre	76,90 Jahre
Mittelwert	43,60 Jahre	46,79 Jahre
Standardabweichung	10,27 Jahre	10,39 Jahre

A2.1. Anzahl der OP (ambulant und stationär)

• Parameter	• Totalanalyse	• Hauptanalyse
• N	• 94 Patientinnen	• 94 Patientinnen
• Summe OP	• 178 OP	• 125 OP
• MIN	• 1 OP	• 1 OP
• 10%-Quantil	• 1 OP	• 1 OP
• 25%-Quartil	• 1 OP	• 1 OP
• Median	• 1 OP	• 1 OP
• 75%-Quartil	• 2 OP	• 1 OP
• 90%-Quantil	• 4 OP	• 2 OP
• MAX	• 5 OP	• 5 OP
• Mittelwert	• 1,89 OP	• 1,33 OP
• Standardabweichung	• 1,27 OP	• 0,71 OP

A2.2. Anzahl der DSP

Parameter	Totalanalyse	Hauptanalyse
N	94 Patientinnen	94 Patientinnen
Summe DSP	384 DSP	167 DSP
MIN	1 DSP	0 DSP
10%-Quantil	1 DSP	1 DSP
25%-Quartil	1 DSP	1 DSP
Median	2 DSP	2 DSP
75%-Quartil	5 DSP	2 DSP
90%-Quantil	9 DSP	3 DSP
MAX	21 DSP	5 DSP
Mittelwert	**4,04 DSP**	**1,78 DSP**
Standardabweichung	**4,53 DSP**	**0,95 DSP**

A2.3. Anzahl der Termine Insgesamt (OP + DSP)

Parameter	Totalanalyse	Hauptanalyse
N	94 Patientinnen	94 Patientinnen
Summe Termine	562 Termine	292 Termine
MIN	2 Termine	1 Termin
10%-Quantil	2 Termine	2 Termine
25%-Quartil	3 Termine	2 Termine
Median	4 Termine	3 Termine
75%-Quartil	7 Termine	3 Termine
90%-Quantil	12 Termine	5 Termine
MAX	46 Termine	9 Termine
Mittelwert	**5,98 Termine**	**3,11 Termine**
Standardabweichung	**6,19 Termine**	**1,37 Termine**

A3.1. Aufnahmeart der Sub 1

Stichprobenumfang	Fälle gesamt	Ambulante Fälle	Stationäre Fälle	Fälle - Aufnahmeart unbekannt
Fälle der Hauptanalyse	52	21	30	1
Fälle der Totalanalyse	52	21	30	1
Aus der Hauptanalyse eliminierte Fälle	0	0	0	0
Rate der eliminierten Fälle im Vergleich zu den Fällen der TA	0% aller Fälle entfernt	0% der ambulanten Fälle entfernt	0% der stationären Fälle entfernt	0% der Fälle mit unbekannter Aufnahmeart entfernt

A3.2. Aufnahmeart der Sub 2

Stichprobenumfang	Fälle gesamt	Ambulante Fälle	Stationäre Fälle	Fälle, in denen die Aufnahmeart unbekannt ist
Fälle der Hauptanalyse	73	31	32	10
Fälle der Totalanalyse	126	42	64	20
Aus der Hauptanalyse eliminierte Fälle	53	9	34	10
Rate der eliminierten Fälle im Vergleich zu den Fällen der TA	42,06% aller Fälle entfernt	21,43% der ambulanten Fälle entfernt	53,13% der stationären Fälle entfernt	50% der Fälle mit unbekannter Aufnahmeart entfernt

A4.1. Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Subgruppen (***HA***)

Parameter	Subgruppe 1	Subgruppe 2
Anzahl der Eingriffe	30 stationäre Eingriffe	32 stationäre Eingriffe
Davon bekannte Fälle	20 stationäre Eingriffe	20 stationäre Eingriffe
Davon unbekannte Fälle	10 stationäre Eingriffe	12 stationäre Eingriffe
Summe	41 Tage	96 Tage
MIN	1 Tag	1 Tag
10%-Quantil	1 Tag	1 Tag
25%-Quartil	2 Tage	2 Tage
Median	2 Tage	2 Tage
75%-Quartil	2 Tage	4,75 Tage
90%-Quantil	3 Tage	14,3 Tage
MAX	3 Tage	30 Tage
Mittelwert	2,05 Tage	4,80 Tage
Standardabweichung	0,61 Tage	6,74 Tage

A4.2. Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Subgruppen (***TA***)

Parameter	Subgruppe 1	Subgruppe 2
Anzahl der Eingriffe	30 stationäre Eingriffe	64 stationäre Eingriffe
Davon bekannte Fälle	20 stationäre Eingriffe	45 stationäre Eingriffe
Davon unbekannte Fälle	10 stationäre Eingriffe	19 stationäre Eingriffe
Summe	41 Tage	206 Tage
MIN	1 Tag	1 Tag
10%-Quantil	1 Tag	1,6 Tage
25%-Quartil	2 Tage	2 Tage
Median	2 Tage	3 Tage
75%-Quartil	2 Tage	5 Tage
90%-Quantil	3 Tage	9 Tage
MAX	3 Tage	30 Tage
Mittelwert	2,05 Tage	4,58 Tage
Standardabweichung	0,61 Tage	4,79 Tage

A5: Tabellarische Übersicht der Schätzungen für die direkten und indirekten Behandlungskosten

A5.1: Gesamte Stichprobe der **HA**

	Eingriffe in der Analyse	Hochrechnung Eingriffe pro Patientin	Kosten (Mittelwert) in der Analyse	Hochrechnung Kosten pro Patientin	Arbeitsausfall durch den Eingriff	Arbeitsausfall durch Krankschreibung	Hochrechnung Arbeitsausfall pro Patientin	Kosten pro Tag Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall	Kosten (gesamt)
			in EUR	in EUR	Tage	Tage	Tage	in EUR	(in EUR)	in EUR
Ambulante Eingriffe	52	0,61	207,73 €	126,00 €	0,50	5	3,34	90,00 €	300,25 €	426,25 €
Stationäre Eingriffe	62	0,72	1.355,49 €	980,31 €	3,43	5	6,10	90,00 €	548,71 €	1.529,02 €
Unbekannte Eingriffsformen	11									
DSP	166	1,77	63,81 €	112,69 €	0,50		0,88	90,00 €	79,47 €	192,15 €
Gesamt				1.219,00 €			10,32		928,43 €	2.147,43 €

A5.2: Subgruppe 1 der **HA**

	Eingriffe in der Analyse	Hochrechnung Eingriffe pro Patientin	Kosten (Mittelwert) in der Analyse	Hochrechnung Kosten pro Patientin	Arbeitsausfall durch den Eingriff	Arbeitsausfall durch Krankschreibung	Hochrechnung Arbeitsausfall pro Patientin	Kosten pro Tag Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall	Kosten (gesamt)
			(in EUR)	(in EUR)	(Tage)	(Tage)	(Tage)	(in EUR)	(in EUR)	(in EUR)
Ambulante Eingriffe	21	0,41	236,40 €	97,34 €	0,5	5	2,26	90,00 €	203,82 €	301,16 €
Stationäre Eingriffe	30	0,59	1.024,84 €	602,85 €	2,05	5	4,15	90,00 €	373,24 €	976,08 €
Unbekannte Eingriffsformen	1									
DSP	80	1,54	67,88 €	104,43 €	0,5		0,77	90,00 €	69,23 €	173,66 €
Gesamt				804,62 €			7,18		646,29 €	1.450,91 €

A5.3: Subgruppe 2 der **HA**

	Eingriffe in der Analyse	Hochrechnung Eingriffe pro Patientin	Kosten (Mittelwert) in der Analyse	Hochrechnung Kosten pro Patientin	Arbeitsausfall durch den Eingriff	Arbeitsausfall durch anschließende Krankschreibung	Hochrechnung Arbeitsausfall pro Patientin	Kosten pro Tag Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall und Behandlungskosten
			(in EUR)	(in EUR)	(Tage)	(Tage)	(Tage)	(in EUR)	(in EUR)	(in EUR)
Ambulante Eingriffe	31	0,86	183,36 €	156,82 €	0,5	5	4,70	90,00 €	423,35 €	580,17 €
Stationäre Eingriffe	32	0,88	1.686,13 €	1.488,59 €	4,8	5	8,65	90,00 €	778,67 €	2.267,25 €
Unbekannte Eingriffsformen	10									
DSP	87	2,07	60,33 €	124,97 €	0,5		1,04	90,00 €	93,21 €	218,18 €
Gesamt				1.770,37 €			14,39		1.295,23 €	3.065,61 €

A5.4: Gesamte Stichprobe der **TA**

	Eingriffe in der Analyse	Hochrechnung Eingriffe pro Patientin	Kosten (Mittelwert) in der Analyse	Hochrechnung Kosten pro Patientin	Arbeitsausfall durch den Eingriff	Arbeitsausfall durch anschließende Krankschreibung	Hochrechnung Arbeitsausfall pro Patientin	Kosten pro Tag Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall und Behandlungskosten
			in EUR	in EUR	Tage	Tage	Tage	in EUR	in EUR	in EUR
Ambulante Eingriffe	63	0,76	200,28€	152,18 €	0,5	5	4,18	90,00 €	376,13 €	528,31 €
Stationäre Eingriffe	94	1,13	1.344,39€	1.524,21€	3,8	5	9,98	90,00 €	897,94 €	2.422,15 €
Unbekannte Eingriffsformen	21									
DSP	384	4,09	54,31 €	221,86 €	0,5		2,04	90,00 €	183,83 €	405,69 €
Gesamt				1.898,26 €			16,20		1.457,90 €	3.356,16 €

A5.5: Subgruppe 1 der **TA**

	Eingriffe in der Analyse	Hochrechnung Eingriffe pro Patientin	Kosten (Mittelwert) in der Analyse	Hochrechnung Kosten pro Patientin	Arbeitsausfall durch den Eingriff	Arbeitsausfall durch anschließende Krankschreibung	Hochrechnung Arbeitsausfall pro Patientin	Kosten pro Tag Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall und Behandlungskosten
			(in EUR)	(in EUR)	(Tage)	(Tage)	(Tage)	(in EUR)	(in EUR)	(in EUR)
Ambulante Eingriffe	21	0,41	236,40 €	97,34 €	0,50	5	2,26	90,00 €	203,82 €	301,16 €
Stationäre Eingriffe	30	0,59	1.024,84 €	602,85 €	2,05	5	4,15	90,00 €	373,24 €	976,08 €
Unbekannte Eingriffsformen	1									
DSP	121	2,33	62,17 €	144,66 €	0,50		1,16	90,00 €	104,71 €	249,38 €
Gesamt				844,85 €			7,58		681,77 €	1.526,62 €

A5.6: Subgruppe 2 der **TA**

	Eingriffe in der Analyse	Hochrechnung Eingriffe pro Patientin	Kosten (Mittelwert) in der Analyse	Hochrechnung Kosten pro Patientin	Arbeitsausfall durch den Eingriff	Arbeitsausfall durch anschließende Krankschreibung	Hochrechnung Arbeitsausfall pro Patientin	Kosten pro Tag Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall	Kosten durch Arbeitsausfall und Behandlungskosten
			in EUR	in EUR	Tage	Tage	Tage	in EUR	in EUR	in EUR
Ambulante Eingriffe	42	1,19	179,11 €	212,90 €	0,5	5	6,54	90,00 €	588,40 €	801,30 €
Stationäre Eingriffe	64	1,81	1.552,79 €	2.812,60 €	4,58	5	17,35	90,00 €	1.561,72 €	4.374,32 €
Unbekannte Eingriffsformen	20									
DSP	263	6,26	50,51 €	316,29 €	0,5		3,13	90,00 €	281,79 €	598,07 €
Gesamt				3.341,79 €			27,02		2.431,90 €	5.773,70 €

A6.1. Kosten der einzelnen Positionen der ambulanten Eingriffe (***HA)***

Parameter	Ordination Gynäkologie	Ordination Anästhesie	Präanästesie	Beratung	Labor	Sonographie	Röntgen	Harnstatus	Schwanger-schaftstest	Eingriff	Überwachung	Anästhesie	Histologie	Porto	Kostenpauschale
N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
bekannte Fälle	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
unbekannte Fälle	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
MIN	6,26	0	0	0	0	0	0	0	0	12,78	0	0	0	0	4,92
10%-Quantil	7,36	0	0	0	0	0	0	0	0	12,78	0	6,14	8,41	0	5,14
25%-Quartil	9,18	7,02	3,34	0	0	0	0	0	0	55,47	0	13,32	8,51	0	9,12
Median	9,28	7,02	17,27	0	1,45	0	0	0	0	82,84	14,60	84,09	9,20	0	16,81
75%-Quartil	10,01	7,80	18,45	12,27	4,43	0	0	0,75	0	87,62	15,41	90,75	18,32	0,55	17,65
90%-Quantil	10,34	8,74	19,47	24,45	7,55	13,67	0	0,75	1,30	91,58	34,69	96,56	23,19	0,72	18,59
MAX	16,8	10,8	20,2	24,57	24	13,98	7,23	1,5	1,3	93,4	179,98	118,62	39,58	3,82	28,48
Mittelwert	**9,43**	**6,02**	**13,49**	**5,54**	**2,95**	**1,53**	**0,20**	**0,31**	**0,25**	**69,20**	**19,17**	**66,44**	**12,15**	**0,39**	**14,44**
Standardabweichung	**1,64**	**3,39**	**7,98**	**8,80**	**4,95**	**4,38**	**1,21**	**0,42**	**0,52**	**28,23**	**31,60**	**37,12**	**7,54**	**0,89**	**5,72**

A6.2. Kosten der einzelnen Positionen der ambulanten Eingriffe (***TA)***

Parameter	Ordination Gynäkologie	Ordination Anästhesie	Präanästesie	Beratung	Labor	Sonographie	Röntgen	Harnstatus	Schwanger-schaftstest	Eingriff	Überwachung	Anästhesie	Histologie	Porto	Kostenpauschale
N	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
Bekannte Fälle	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Unbekannte Fälle	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
MIN	6,26	0	0	0	0	0	0	0	0	12,78	0	0	0	0	4,46
10%-Quantil	7,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,78	0,00	6,14	8,46	0,00	4,99
25%-Quartil	9,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	41,07	0,00	13,32	8,56	0,00	7,92
Median	9,18	7,02	17,27	0,00	1,45	0,00	0,00	0,00	0,00	82,08	14,60	82,26	9,20	0,00	16,11
75%-Quartil	9,80	7,78	18,45	12,27	2,23	0,00	0,00	0,75	0,00	87,60	15,61	88,31	18,40	0,55	17,38
90%-Quantil	10,32	8,17	19,31	24,45	7,00	5,47	0,00	0,75	1,30	91,20	47,99	97,08	23,50	0,55	18,63
MAX	16,80	10,80	20,20	24,57	24,00	13,98	7,23	1,50	1,30	93,40	179,98	118,62	39,58	3,82	28,48
Mittelwert	**9,35**	**5,44**	**12,33**	**5,81**	**2,53**	**1,22**	**0,16**	**0,33**	**0,29**	**65,98**	**19,14**	**62,03**	**12,37**	**0,39**	**13,77**
Standardabweichung	**1,50**	**3,61**	**8,44**	**8,74**	**4,51**	**3,96**	**1,08**	**0,41**	**0,55**	**28,13**	**30,29**	**38,94**	**7,32**	**0,80**	**5,81**

A7.1. Eingriffsmethoden Sub 1 ***(HA)***

Eingriffsmethoden	Anzahl an Fällen	Relative Häufigkeit in den bekannten Fällen
Unbekannte Fälle	0	-
Probeentnahme & Vulvaresektion	1	1,92%
Laserexcision	8	15,38%
Laserexcision & Vulvaresektion	1	1,92%
Laserexcision & Probeentnahme	1	1,92%
Laservaporisation & Probeentnahme	33	63,46%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvaresektion	2	3,85%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvektomie	1	1,92%
Laservaporisation, Laserexcision	3	5,77%
Laservaporisation, Laserexcision & Probeentnahme	2	3,85%
Gesamt	52	100,00 %

A7.2. Eingriffsmethoden Sub 2 ***(HA)***

Eingriffsmethoden	Anzahl an Fällen	Relative Häufigkeit in den bekannten Fällen in
Unbekannte Fälle	6	-
Vulvaresektion	7	9,59%
Vulvektomie	1	1,37%
Probeentnahme	8	10,96%
Probeentnahme & Vulvektomie	2	2,74%
Laserexcision	3	4,11%
Laserexcision & Probeentnahme	1	1,37%
Laservaporisation & Vulvaresektion	2	2,74%
Laservaporisation & Vulvektomie	1	1,37%
Laservaporisation & Probeentnahme	37	50,68%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvaresektion	2	2,74%
Laservaporisation, Laserexcision	1	1,37%
Laservaporisation, Laserexcision & Probeentnahme	2	2,74%
Summe	73	100,00%

A7.3. Eingriffsmethoden Sub 1 ***(TA)***

Eingriffsmethoden	Anzahl an Fällen	Relative Häufigkeit in den bekannten Fällen
Probeentnahme & Vulvaresektion	1	1,92%
Laserexcision	8	15,38%
Laserexcision & Vulvaresektion	1	1,92%
Laserexcision & Probeentnahme	1	1,92%
Laservaporisation & Probeentnahme	33	63,46%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvaresektion	2	3,85%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvektomie	1	1,92%
Laservaporisation, Laserexcision	3	5,77%
Laservaporisation, Laserexcision & Probeentnahme	2	3,85%
Summe	52	100,00%

A7.4. Eingriffsmethoden Subgruppe 2 ***(TA)***

Eingriffsmethoden	Anzahl an Fällen	Relative Häufigkeit in den bekannten Fällen
Unbekannte Fälle	10	7,94%
Vulvaresektion	10	7,94%
Vulvektomie	4	3,17%
Probeentnahme	16	12,70%
Probeentnahme & Vulvaresektion	4	3,17%
Probeentnahme & Vulvektomie	3	2,38%
Laserexcision	8	6,35%
Laserexcision & Probeentnahme	1	0,79%
Laservaporisation	1	0,79%
Laservaporisation & Vulvaresektion	3	2,38%
Laservaporisation & Vulvektomie	1	0,79%
Laservaporisation & Probeentnahme	58	46,03%
Laservaporisation, Probeentnahme & Vulvaresektion	3	2,38%
Laservaporisation, Laserexcision	2	1,59%
Laservaporisation, Laserexcision & Probeentnahme	2	1,59%
Gesamt	126	100,00%

A8.1. Untersuchungsmethoden (OP) - Vergleich der Subgruppen (***HA***)

Parameter	Abstrich	Pathologie	Sonographie	Blutbild	Urin	Blutgruppenbestimmung	EKG	Röntgen
Subgruppe 1								
N	52	52	52	52	52	52	52	52
Davon bekannte Fälle	52	52	52	52	52	52	52	52
Unbekannte Fälle	0	0	0	0	0	0	0	0
MIN	0	0	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	,00	1,00	,00	1,00	,00	,00	,00	,00
25%-Quartil	,00	1,00	,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
Median	,00	1,00	,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
75%-Quartil	,00	1,00	,00	1,00	1,00	,00	,75	,00
90%-Quantil	,00	1,00	,00	2,00	1,00	,00	1,00	,00
MAX	1	1	0	3	1	1	1	1
Mittelwert	**0,040**	**0,980**	**0,000**	**1,130**	**0,770**	**0,060**	**0,250**	**0,020**
Standardabweichung	**0,194**	**0,139**	**0,000**	**0,561**	**0,425**	**0,235**	**0,437**	**0,139**
Subgruppe 2								
N	73	73	73	73	73	73	73	73
Davon bekannte Fälle	63	63	63	63	63	63	63	63
Unbekannte Fälle	10	10	10	10	10	10	10	10
MIN	0	0	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	,00	1,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00
25%-Quartil	,00	1,00	,00	1,00	,00	,00	,00	,00
Median	,00	1,00	,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
75%-Quartil	,00	1,00	,00	1,00	1,00	,00	,00	,00
90%-Quantil	1,00	1,00	,00	2,00	1,00	,00	,00	,00
MAX	1	1	1	8	2	1	1	1
Mittelwert	**0,110**	**0,95**	**0,050**	**1,190**	**0,680**	**0,050**	**0,060**	**0,030**
Standardabweichung	**0,317**	**0,215**	**0,215**	**1,216**	**0,502**	**0,215**	**0,246**	**0,177**

A8.2. Untersuchungsmethoden (DSP) - Vergleich der Subgruppen (***HA***)

	Koloskopie	**Abstrich**	**Probeentnahme**	**Sonographie**	**Blutbild**	**Urin**
Subgruppe 1						
N	80	80	80	80	80	80
Davon bekannte Fälle	77	77	77	77	77	77
Unbekannte Fälle	3	3	3	3	3	3
MIN	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	0	0	0	0	0	0
25%-Quartil	1	0	0	0	0	0
Median	1	1	1	0	0	0
75%-Quartil	1	1	1	0	0	0
90%-Quantil	1	1	1	0,2	0	0
MAX	1	1	1	1	1	1
Mittelwert	**0,79220**	**0,70130**	**0,51950**	**0,09090**	**0,01300**	**0,01300**
Standardabweichung	**0,40839**	**0,46069**	**0,50290**	**0,28936**	**0,11396**	**0,11396**
Subgruppe 2						
N	87	87	87	87	87	87
Davon bekannte Fälle	80	80	80	80	80	80
Unbekannte Fälle	7	7	7	7	7	7
MIN	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	1	0	0	0	0	0
25%-Quartil	1	0	0	0	0	0
Median	1	1	0	0	0	0
75%-Quartil	1	1	0,75	0	0	0
90%-Quantil	1	1	1	0	0	0
MAX	1	1	1	1	1	1
Mittelwert	**0,95000**	**0,70000**	**0,25000**	**0,05000**	**0,01250**	**0,01250**
Standardabweichung	**0,21932**	**0,46115**	**0,43574**	**0,21932**	**0,11180**	**0,11180**

A8.3. Untersuchungsmethoden (OP) - Vergleich der Subgruppen (***TA***)

	Abstrich	Pathologie	Sonographie	Blutbild	Urin	Blutgruppenbestimmung	EKG	Röntgen
Subgruppe 1								
N	52	52	52	52	52	52	52	52
bekannte Fälle	52	52	52	52	52	52	52	52
unbekannte Fälle	0	0	0	0	0	0	0	0
MIN	0	0	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	0	1	0	1	0	0	0	0
25%-Quartil	0	1	0	1	1	0	0	0
Median	0	1	0	1	1	0	0	0
75%-Quartil	0	1	0	1	1	0	0,75	0
90%-Quantil	0	1	0	2,00	1	0	1	0
MAX	1	1	0	3	1	1	1	1
Mittelwert	0,040	0,980	0,000	1,130	0,770	0,060	0,250	0,020
Standardabweichung	0,194	0,139	0,000	0,561	0,425	0,235	0,437	0,139
Subgruppe 2								
N	126	126	126	126	126	126	126	126
bekannte Fälle	108	108	108	108	108	108	108	108
unbekannte Fälle	18	18	18	18	18	18	18	18
MIN	0	0	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	0	1	0	0	0	0	0	0
25%-Quartil	0	1	0	1	0	0	0	0
Median	0	1	0	1	1	0	0	0
75%-Quartil	0	1	0	1	1	0	0	0
90%-Quantil	0	1	0	2,00	1	0	0	0
MAX	1	1	0	3	1	1	1	1
Mittelwert	0,070	0,940	0,030	1,040	0,600	0,040	0,040	0,020
Standardabweichung	0,263	0,230	0,165	1,032	0,510	0,190	0,190	0,135

A8.4. Untersuchungsmethoden (DSP) - Vergleich der Subgruppen (***TA***)

	Koloskopie	Abstrich	Probeentnahme	Sonographie	Blutbild	Urin
Subgruppe 1						
N	121	121	121	121	121	121
bekannte Fälle	112	112	112	112	112	112
unbekannte Fälle	9	9	9	9	9	9
MIN	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	0	0	0	0	0	0
25%-Quartil	1	0	0	0	0	0
Median	1	1	0	0	0	0
75%-Quartil	1	1	1	0	0	0
90%-Quantil	1	1	1	0	0	0
MAX	1	1	1	1	1	1
Mittelwert	0,8482	0,7054	0,4107	0,0804	0,0089	0,0089
Standardabweichung	0,36043	0,45793	0,49417	0,27307	0,09449	0,09449
Subgruppe 2						
N	263	263	263	263	263	263
bekannte Fälle	239	239	239	239	239	239
unbekannte Fälle	24	24	24	24	24	24
MIN	0	0	0	0	0	0
10%-Quantil	1	0	0	0	0	0
25%-Quartil	1	0	0	0	0	0
Median	1	1	0	0	0	0
75%-Quartil	1	1	0	0	0	0
90%-Quantil	1	1	1	0	0	0
MAX	1	1	1	1	1	1
Mittelwert	0,9372	0,6444	0,2469	0,0335	0,0126	0,0042
Standardabweichung	0,24304	0,47971	0,43209	0,18025	0,11157	0,06468