

HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung

Assessment of effectiveness and cost-effectiveness of HPV testing in primary screening for cervical

Abstract

Introduction

The introduction of a screening programme for cervical carcinoma in Germany has led to a significant reduction in incidence of the disease. To date, however, diagnosis in Germany has been based solely on cervical cytology, which has been criticised because of a low sensitivity and consequently high rate of false negative results. Because an infection with the human papillomavirus (HPV) previously was found to be a necessary aetiological factor in the development of cervical cancer, there has been some discussion that HPV testing should be included in cervical cancer screening.

Objectives

How do HPV tests compare to cytological tests in terms of sensitivity and specificity, and what are the effects of screening for cervical carcinoma in Germany? Is there health economic evidence that may foster an inclusion of HPV testing into national screening programmes?

Methods

A systematic literature review was performed, including studies that compared the HPV test to cervical cytology in terms of sensitivity and specificity in the diagnosis of CIN 2+ (CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia). In addition, a systematic review of the relevant health economic literature was performed to analyze cost-effectiveness in the German setting.

Results

A total of 24 studies fulfilled the inclusion criteria. One study consisted of three substudies. Hence, results of 26 comparisons of HPV and cytology are reported. In 25 of these, the HPV test was more sensitive than cytology, whereas cytology had better specificity in 21 studies. The combination of HPV test and cytology increased sensitivity. Variability in results was considerably larger for cytology than for HPV testing. Results of the economic meta-analysis suggest that in health care settings with already established PAP screening programmes, cost-effectiveness strongly depends on screening intervals. In analyses comparing HPV screening to conventional PAP screening with two-yearly intervals, only 25% of the HPV strategies were found to be cost-effective, whereas in comparison with one-, three-, and five-yearly PAP screening, the percentage of overall cost-effective HPV strategies was 83%, 55%, and 92%, respectively. Results for annual screening intervals are based on the assumption of complete screening compliance, which has to be further evaluated in decision analyses in the future adapting to the German health care setting.

Thomas Mittendorf¹

Marc Nocon²

Stephanie Roll²

Nikolai Mühlberger³

Gaby Sroczyński³

Uwe Siebert³

Stefan N. Willich²

J.-Matthias von der
Schulenburg¹

1 Leibniz Universität Hannover,
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Hannover,
Deutschland

2 Charité - Universitätsmedizin
Berlin, Institut für Sozialmedizin,
Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin,
Deutschland

3 Institut für Public Health,
Medical Decision Making und
HTA, UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften,
Informatik und Technik, Hall i.T., Österreich

Discussion

Including HPV testing in screening procedures for cervical carcinoma could lead to a reduction in false positive results. Doing so would involve one of the following approaches: a) combining the HPV test with cytology, or b) using cytology as triage in HPV-positive women. The most appropriate interval between screening tests and the best age to start or stop screening remains to be determined. At this point a formal health economic decision analyses may help in resolving those questions, additionally incorporating compliance and adherence within different screening scenarios.

Conclusion

Considering medical evidence weighing the question whether HPV testing should be implemented into screening routine may not be if but how to do so. Open questions remain in setting the length of optimal screening intervals, the age range in which to screen, and the combination or sequence of existing cytology and HPV testing. Answers to those questions will be gathered in the very near future through large international clinical trials. Cost-effectiveness of implementing HPV testing is likely to exist in the management of borderline or unclear smears in triage treatment as well as in certain scenarios of primary screening within the German health care setting.

Zusammenfassung

Einleitung

Seit der Einführung von Früherkennungsuntersuchungen konnte die Inzidenz von Zervixkarzinomen deutlich reduziert werden. Die Diagnose des Zervixkarzinoms im Rahmen der Früherkennung erfolgt aufgrund einer zytologischen Untersuchung. Die Sensitivität der zytologischen Tests ist problematisch und führt zu einer unbefriedigenden Rate falsch negativer Diagnosen. Als notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen gilt eine Infektion mit dem Humanpapillomvirus (HPV). Daher stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, den Test auf HPV für eine Verbesserung der Früherkennung zu nutzen.

Fragestellung

Wie sind die Gütekriterien des HPV-Tests im Vergleich zu zytologischen Testverfahren zur Diagnose von Zervixkarzinomen und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Praxis der Früherkennungsuntersuchungen in Deutschland? Gibt es weiterhin ökonomische Argumente und Überlegungen, die eine Einbindung von HPV in das Screening unterstützen würden.

Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden Studien eingeschlossen, in denen die Sensitivität und Spezifität von HPV-Tests direkt mit zytologischen Tests verglichen wurde. Als Zielparame-ter wurde CIN 2+ (CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia) oder eine äquivalente Diagnose definiert. Gesundheitsökonomische Studien sollten eine volle Evaluation vor dem Hintergrund der Fragestellung einer Kosteneffektivität enthalten. Die Bewertung der Qualität medizinischer und gesundheitsökonomischer Studien erfolgt mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien.

Ergebnisse

Es konnten 24 medizinische Studien identifiziert werden, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Eine Studie bestand aus drei Teilstudien, deren Ergebnisse einzeln aufgeführt werden, womit 26 Vergleiche der Testverfahren vorliegen. In 25 von 26 Studien wies der HPV-Test eine höhere Sensitivität auf als der zytologische. In 21 von 26 Studien wies der HPV-Test eine niedrigere Spezifität auf als der zytologische. Die Kombination von HPV- und zytologischem Test führte zu einer Erhöhung der Sensitivität. Die Streuung der Ergebnisse war deutlich geringer beim HPV-Test als bei der Zytologie. Ferner konnten 15 ökonomische Studien identifiziert werden, die für die Fragestellung relevante Daten enthalten, wovon sieben Studien einer ökonomischen Metaanalyse unterzogen wurden. Basierend auf den gesundheitsökonomischen Ergebnissen sollte die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in Settings kosteneffektiv sein, in denen ein PAP-Screening (PAP=Test nach Papanicolaou) weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird. In Settings mit einem zweimal jährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Es hat sich gezeigt, dass zwar auch ein HPV-Screening in Settings mit einem jährlichen PAP-Screening kosteneffektiv sein könnte, es werden jedoch weitere Modellierungen empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu stützen.

Diskussion

Die bisherigen medizinischen Studien weisen darauf hin, dass durch eine Integration des HPV-Tests in die Zervixkarzinomfrüherkennung die Rate falsch negativer Diagnosen gesenkt werden könnte. Dabei könnte der HPV-Test in Kombination mit zytologischen Tests oder als alleiniger primärer Test mit anschließender Zytologie für HPV-positive Frauen eingesetzt werden. Offen bleibt aufgrund der bisherigen Studien die genaue Umsetzung innerhalb des Gesundheitswesens, etwa die Häufigkeit bzw. Frequenz des Screenings, Fragen der Compliance oder der genaue Altersbereich, in dem gescreent wird. An dieser Stelle kann die gesundheitsökonomische Forschung die Fragestellung aufgreifen und mittels einer formalen Entscheidungsanalyse bestehende Unsicherheiten aufgreifen.

Schlussfolgerung

Nach Bewertung der medizinischen Evidenz ist die Bewertung der Fragestellung nicht mehr ob, sondern in welcher Weise der HPV-Test genutzt werden sollte. Offene Fragen betreffen insbesondere das Intervall der Früherkennungsuntersuchungen und den Altersbereich, in dem diese angeboten werden. Antworten darauf werden in den kommenden Jahren von einer Reihe derzeit laufender medizinischer Studien zum Einsatz von HPV-Tests im Zervixkarzinomscreening erwartet. Eine Kosteneffektivität ist auf Basis der vorliegenden Daten sowohl beim Einsatz im primären Screening, wie auch im Sekundärscreening bei unklaren Befunden zu vermuten.

Schlüsselwörter: Zervixkarzinom, Gebärmutterhalskrebs, Primärscreening, humaner Papillomvirus, HPV

Executive Summary

1. Introduction

Screening programmes based on cytology have led to a substantial decrease in the incidence of cervical cancer over the past decades, but have been criticised for their low sensitivity and resulting high false negative rates.

Infection with human papillomavirus (HPV) is a necessary precursor of cervical cancer. In June 2006 the first vaccine against HPV was approved by the US Food and Drug Administration for the prevention of cervical cancer. However, vaccination will not replace cervical cancer screening, due to the fact that the vaccine does not protect against all types of high-risk HPV genotypes.

Whether HPV testing can be used to improve cervical cancer screening has been discussed for a number of years now. In 1999, a systematic review concluded that HPV testing could not be recommended for widespread use in screening programmes. Since then, some large studies on HPV testing have been published, and the Hybrid Capture® (HC I) HPV test has been improved and replaced by the HC II and other testing procedures.

2. Objectives

To compare efficacy and cost-effectiveness of HPV testing and/or cytology in screening for cervical cancer within the German health care setting.

2.1 Medical questions

Can existing cervical cancer screening programmes be improved by including HPV testing?

2.2 Economic questions

Is there health economic evidence for the cost-effectiveness of the introduction of HPV tests to cervical cancer screening?

3. Methodology

We performed a systematic review of English and German literature using the following databases: DAHTA, NHS-CRD-HTA, NHS-EED, IHTA, NHS-CRD-DARE, Cochrane Library-CDSR, MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, SERLINE, Cochrane Library-Central, gms, SOMED, CAB abstracts, ISTEP+ISTP/ISSHP, Derwent Biotechnology Ressource, Elsevier BIOBASE, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, MEDLINE Alert, SciSearch, ÄZQ-Leitlinien, CCMed, Social SciSearch, Karger Publisher Database, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank.

We included studies that directly compared the sensitivity and specificity of the HPV test and cytology for detecting

precancerous lesions in normal-risk populations. HPV was detected using Hybrid Capture® II or polymerase chain reaction (PCR), and cytology could be either conventional or liquid-based. In addition, a systematic review of the relevant health economic literature was performed to analyze cost-effectiveness in the German setting.

4. Results

We identified 3188 studies, with 24 of these fulfilling our inclusion criteria, leading to a total of 126,988 female participants. One study consisted of three substudies. Hence, we report the results of 26 comparisons of HPV and cytology. The studies were performed in both high- and low-resource settings. HC II was used 18 times, PCR seven times, and one study implemented both tests. Conventional cytology was used 19 times, liquid-based cytology four times, and three studies used both tests.

In 25 of the 26 studies included in our systematic review, the HPV test had greater sensitivity than cytology, whereas cytology had better specificity than HPV testing in 21 studies. Sensitivity for HPV testing was over 90% in 50% of the studies, and over 80% in 80% of the studies. Sensitivity for conventional cytology was greater than 90% in only 5% of the studies, and greater than 80% in 13% of the studies. The range and variability of results was considerably larger for cytology than for HPV testing.

15 health economic studies with relevant data were identified. With seven of those a health economic meta-analysis was performed. Due to methodological heterogeneity, the results showed a wide variation. Results of the meta-analysis suggest that in health care settings with already established PAP screening programmes, cost-effectiveness strongly depends on screening intervals. In analyses comparing HPV screening to conventional PAP screening with two-yearly intervals, only 25% of the HPV strategies were found to be cost-effective, whereas in comparison with one-, three-, and five-yearly PAP screening, the percentage of overall cost-effective HPV strategies was 83%, 55%, and 92%, respectively. Results for annual screening intervals are based on the assumption of complete screening compliance, which has to be further evaluated in decision analyses in the future considering the German health care setting.

5. Discussion

HPV testing in cervical cancer screening is more sensitive, but also less specific than cytology. Including HPV testing in screening programmes might lead to a decrease in the rate of false negatives and to an extension of the annual screening interval which currently is state of the art in Germany. It is possible to use the HPV test alone as the primary test. However, because a large majority of HPV infected women will not develop cervical cancer, doing so may lead to an increase in colposcopic referrals. Therefore, one US guideline recommends HPV testing in combination with liquid-based cytology. A recently published meta-analysis of European and North American stu-

dies suggested that HPV testing may be used as the sole primary test with cytology in triage for HPV infected women.

The most appropriate screening interval and the best age to start or stop screening tests remain to be determined. Ongoing trials of HPV tests in cervical cancer screening will hopefully provide answers to these questions over the next couple of years.

Transferring the results to the German context urges the need for a formal health economic decision analysis. One of the major impact factors will be the implementation of realistic screening participation and adherence rates. This is of paramount importance, since this implicitly raises screening intervals on an average as well a patient individual level. Doing so would allow gathering data input for still missing budget impact analyses within the German setting.

6. Ethical, social, and legal considerations

The vast majority of HPV infected women will never develop cervical cancer. Hence, it is important to inform women with a positive HPV test about their absolute cancer risk to minimise psychological distress.

Accompanied by structured educational efforts the diagnosis of a HPV infection showed no significant difference in psychological distress after a rather short period of time compared to cytology alone.

A positive aspect in the discussion of the pros and cons regarding HPV testing is the possibility of self-testing, which may increase adherence in cervical cancer screening. Taking this into account there additionally may be a window in addressing non-compliant women for participation in screening programmes in the future.

7. Conclusion

Considering medical evidence weighing the question whether HPV testing should be implemented into screening routine may not be if but how to do so. Open questions remain in setting the length of optimal screening intervals, the age range in which to screen, and the combination or sequence of existing cytology and HPV testing. Answers to those questions will be gathered in the very near future through large international clinical trials. Cost-effectiveness of implementing HPV testing is likely to exist in the management of borderline or unclear smears in triage treatment as well as in certain scenarios of primary screening within the German health care setting.

Kurzfassung

1. Einleitung

Die Screeningprogramme auf Zervixkarzinom haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einer deutlichen Reduk-

tion der Inzidenz geführt. Die zur Diagnose eingesetzten zytologischen Untersuchungen wurden jedoch aufgrund niedriger Sensitivität und daraus folgenden hohen Raten falsch negativer Ergebnisse kritisiert.

Eine persistierende Infektion mit Humanpapillomviren (HPV) ist eine notwendige Bedingung für die Entstehung von Zervixkarzinomen. Im Juni 2006 wurde ein Impfstoff gegen HPV von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zur Prävention des Zervixkarzinoms zugelassen. Allerdings sind Früherkennungsuntersuchungen selbst bei angenommener vollständiger Wirksamkeit der Impfung weiterhin notwendig, da der Impfstoff nicht gegen alle karzinogenen HPV-Typen schützt und eine Durchimpfung einen langen Zeithorizont hat.

Inwieweit HPV-Tests zur Verbesserung bestehender Früherkennungsprogramme genutzt werden können, wird seit einigen Jahren diskutiert. Ein 1999 publizierter systematischer Review kam noch zu dem Ergebnis, dass HPV-Tests nicht für den generellen Einsatz im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings genutzt werden können. Seitdem sind jedoch eine Reihe weiterer Studien veröffentlicht worden und der zu jenem Zeitpunkt verbreitete HPV-Test Hybrid Capture® (HC I) wurde durch den weiterentwickelten HC-II-Test sowie andere Testverfahren ersetzt bzw. ergänzt.

2. Fragestellung

2.1 Medizinische Fragestellung

Wie sind die Gütekriterien des HPV-Tests im Vergleich zu zytologischen Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings? Lässt sich die gegenwärtige Praxis der Zervixkarzinomfrüherkennung durch Einbeziehung des HPV-Tests im Hinblick die Früherkennung von Zervixkarzinomen verbessern?

2.2 Ökonomische Fragestellung

Welche Fragestellungen müssen bei der Untersuchung der Kosteneffektivität, z. B. Länge der Screeningintervalle, berücksichtigt werden und sind hierüber Aussagen möglich? Was ist die inkrementelle Kosteneffektivität einer zusätzlichen oder alternativen HPV-Diagnostik?

3. Methodik

Es wurde eine systematische Recherche englisch- und deutschsprachiger Literatur in folgenden Datenbanken durchgeführt: DAHTA, NHS-CRD-HTA, NHS-EED, IHTA, NHS-CRD-DARE, Cochrane Library-CDSR, MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, SERLINE, Cochrane Library-Central, gms, SOMED, CAB abstracts, ISTEP+ISTEP/ISSHP, Derwent Biotechnology Ressource, Elsevier BIOBASE, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, MEDLINE Alert, SciSearch, ÄZQ-Leitlinien, CC-Med, Social SciSearch, Karger Publisher Database, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank,

Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank.

Es wurden Studien eingeschlossen, die direkt die Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests und der Zytologie zur Diagnose von Präkanzerosen (CIN 2+; CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia) in Populationen ohne erhöhtes Risiko verglichen haben. Als HPV-Tests wurden der HC II und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierten Tests berücksichtigt, die Zytologie konnte konventionell oder als Dünnschichtzytologie durchgeführt werden. Gesundheitsökonomische Studien sollten eine volle Evaluation vor dem Hintergrund der Fragestellung einer Kosteneffektivität enthalten. Die Bewertung der Qualität medizinischer und gesundheitsökonomischer Studien erfolgt mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien.

4. Ergebnisse

Aufgrund der Suchbegriffe wurden 3188 medizinische Studien gefunden, von denen 24 Studien mit insgesamt 126.988 Frauen die Einschlusskriterien erfüllten. Eine Studie bestand aus drei Teilstudien, deren Ergebnisse einzeln aufgeführt werden, womit 26 Vergleiche der Testverfahren vorliegen. Die Studien wurden sowohl in industrialisierten wie auch in weniger entwickelten Ländern durchgeführt. Das Testverfahren HC II wurde 18-mal eingesetzt, die PCR siebenmal und in einer Studie kamen beide Tests zum Einsatz. Die konventionelle Zytologie wurde 19-mal eingesetzt, die Dünnschichtzytologie viermal und drei Studien nutzten beide Methoden.

In 25 von 26 Studien wies der HPV-Test eine höhere Sensitivität auf als der zytologische Test. In 21 von 26 Studien hatte der HPV-Test eine niedrigere Spezifität als der zytologische Test. In 50% der Studien lag die Sensitivität des HPV-Tests über 90% und in 80% der Studien über 81%. Die Sensitivität der konventionellen Zytologie war nur in 5% der Studien über 90% und in 14% der Studien über 80%. Die Streuung der Werte für Sensitivität und Spezifität war für HPV-Tests deutlich geringer als für die zytologischen Verfahren.

Basierend auf den gesundheitsökonomischen Ergebnissen sollte die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Settings kosteneffektiv sein, in denen ein PAP-Screening weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird. In Settings mit einem zweimal jährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Es hat sich gezeigt, dass zwar auch ein HPV-Screening in Settings mit einem jährlichen PAP-Screening kosteneffektiv sein könnte, es werden jedoch weitere Modellierungen empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu stützen.

5. Diskussion

HPV-Tests zur Früherkennung von Zervixkarzinomen sind sensitiver, aber weniger spezifisch als zytologische Test-

verfahren. Die Berücksichtigung des HPV-Tests im Rahmen der Früherkennung könnte zu einer Reduktion von falsch negativen Testergebnissen und einer Verlängerung des Screeningintervalls führen.

Denkbar wäre ein Einsatz des HPV-Tests als alleiniger Test in der Früherkennung. Da die große Mehrheit aller HPV-infizierten Frauen kein Zervixkarzinom entwickelt, würde ein alleiniger HPV-Test allerdings zu einer Erhöhung falsch positiver Ergebnisse und damit verbundener Kolposkopien führen.

Eine US-amerikanische Leitlinie empfiehlt daher, beide Verfahren, HPV-Test und Zytologie, im Rahmen der Früherkennung einzusetzen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse europäischer und nordamerikanischer Studien kommt zu dem Ergebnis, dass der HPV-Test als alleiniger primärer Test im Zervixkarzinomscreening mit nachfolgender Zytologie für HPV infizierte Frauen eingesetzt werden kann.

Um die gesundheitsökonomischen Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation anzupassen, sollte eine formale Entscheidungsanalyse durchgeführt werden. Insbesondere muss eine Modellierung unter Berücksichtigung realistischer Teilnahmeraten erfolgen, um zu berücksichtigen, dass unvollständige Teilnahmeraten indirekt das Screeningintervall verlängern. Damit einhergehend kann dann folglich auch die Frage eines Budgetimpacts aufgenommen werden, die bisher aufgrund fehlender Daten nicht valide beantwortet werden kann.

6. Ethische/soziale/juristische Aspekte

Da der größte Teil aller HPV-infizierten Frauen kein Zervixkarzinom entwickeln wird, ist es besonders wichtig, Frauen mit positivem HPV-Test über ihr persönliches Risiko aufzuklären, um psychische Belastungen zu vermeiden. Bei umfangreicher Aufklärung haben Studien keinen signifikanten negativen psychischen Effekt verglichen mit einer Diagnosestellung allein basierend auf der Zytologie feststellen können. Ein positiver Aspekt des HPV-Tests ist die Möglichkeit der Selbsttestung. Damit können eventuell auch solche Frauen über ein Screening angesprochen werden, die bisher nicht an der Früherkennung teilgenommen haben.

7. Schlussfolgerung

Nach Bewertung der medizinischen Evidenz ist die Fragestellung nicht mehr ob, sondern in welcher Weise der HPV-Test genutzt werden sollte. Offene Fragen betreffen insbesondere das Intervall der Früherkennungsuntersuchungen und den Altersbereich, in dem Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden. Antworten darauf werden in den kommenden Jahren von einer Reihe derzeit laufender medizinischer Studien zum Einsatz von HPV-Tests im Zervixkarzinomscreening erwartet. Eine Kosteneffektivität ist auf Basis der vorliegenden Daten sowohl beim Einsatz im primären Screening, wie auch im Sekundärscreening bei unklaren Befunden zu vermuten.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Mittendorf
Leibniz Universität Hannover, Forschungsstelle für
Gesundheitsökonomie, Königsworther Platz 1, 30167
Hannover, Tel.: +495117625094
tm@ivbl.uni-hannover.de

Bitte zitieren als

Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U, Willich SN, von der Schulenburg JM. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. *GMS Health Technol Assess.* 2007;3:Doc08.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2007-3/hta000043.shtml>

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta199_bericht_de.pdf

Copyright

©2007 Mittendorf et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Sie dürfen: den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.