IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: S10-01
Version: 1.0
Stand: 28.11.2011

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
18.02.2010

Interne Auftragsnummer:
S10-01

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis ... iii

1 Dokumentation der Anhörung ... 1

2 Würdigung der Anhörung ... 2

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte ... 3

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen ... 3

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen ... 4

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Reviewer, externe Sachverständige) ... 4

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll ... 7

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ... 7

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ... 8

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung ... 9

4.3.1 Begrüßung und Einleitung ... 9

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Fehlende Datenbasis zur Beurteilung des Endpunkts invasives Zervixkarzinom ... 10

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien ... 13

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland ... 25

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes ... 39

4.3.6 Verabschiedung ... 41

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen ... 42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARTISTIC	A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology
ASCUS	Atypical squamous cells – cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesions
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DWA	Dokumentation und Würdigung der Anhörung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
HPV	Humanes Papillomavirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KV	Krankenversicherung
NRW	Nordrhein-Westfalen
NTCC	New Technologies for Cervical Cancer screening
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
Pap-Test	Testverfahren nach Papanicolaou
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
POBASCAM	Population Based Screening Study Amsterdam
TOP	Tagesordnungspunkt
UMIT	Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH
USA	United States of America
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko

1 Dokumentation der Anhörung

Am 14.06.2011 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 06.06.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 12.07.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 13.09.2011 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich in der zutreffenden Version im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Abbott GmbH & Co. KG[1]	Martens-Düring, Beate	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Pfeifer, Karin	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor					
Deutsche Gesellschaft für Zytologie[1]	Schneider, Volker	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Steinberg und Partner[2]	Steinberg, Winfried	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Tiews, Sven	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gen-Probe Deutschland GmbH[2, 1]	Früh, Reinfried	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Schelhorn, Thomas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Institut für Pathologie, Bonn[1]	Bollmann, Reinhard	nein	ja	nein	nein	nein	nein
QIAGEN GmbH[2]	Lange, Julia	ja	nein	nein	nein	nein	nein

[1] Formblatt Version 06/2011
[2] Formblatt Version 03/2009

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dominik, Sabine[1]	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Petry, Karl Ulrich[2]	nein	ja	ja	ja	nein	nein

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Reviewer, externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hillemanns, Peter[2]	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Sroczynski, Gaby[2]	nein	nein	nein	ja	ja	nein

[1] Formblatt Version 06/2011
[2] Formblatt Version 03/2009

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 03/2009):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter[1] abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution[2] , bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

[1] Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.
[2] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[1], die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

[1] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Bollmann, Reinhard	Institut für Pathologie, Bonn
Breuer, Susanne	IQWiG
Dominik, Sabine	privat
Ernst, Anna-Sabine	IQWiG
Hillemanns, Peter	Medizinische Hochschule Hannover
Koch, Klaus	IQWiG
Lange, Julia	QIAGEN GmbH
Martens Düring, Beate	Abbott GmbH
Petry, Ulrich	privat
Rörtgen, Thilo	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schelhorn, Thomas	Gen-Probe Deutschland GmbH
Schneider, Volker	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
Skipka, Guido	IQWiG
Sroczynski, Gaby	UMIT
Tiews, Sven	Dr. Steinberg und Partner
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderator)
Zens, Yvonne	IQWiG

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Fehlende Datenbasis zur Beurteilung des Endpunkts invasives Zervixkarzinom
TOP 2	Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien
TOP 3	Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland
TOP 4	Verschiedenes
	Verabschiedung

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 13.09.2011, 11:00 bis 13:02 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie sehr herzlich im IQWiG. Ich könnte mir vorstellen, dass es für eine Reihe von Ihnen das erste Mal ist, dass Sie im IQWiG sind, dass Sie damit zum ersten Mal an so einer mündlichen Erörterung teilnehmen.

Ich werde jetzt einige Vorbemerkungen machen. Die erste und wichtigste ist die, dass Sie bei der Einladung darauf hingewiesen worden sind, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird, dass diese Aufzeichnung als Wortprotokoll niedergelegt und veröffentlicht wird. Sie haben, indem Sie hier erscheinen, Ihr Einverständnis mit diesem Vorgehen deutlich gemacht. Ich weise deshalb darauf hin, weil wir jetzt das Band anschalten werden. Falls Sie es sich noch mal überlegt haben, dann müsste ich Sie bitten, den Raum zu verlassen, denn dann können Sie an der Erörterung nicht teilnehmen, weil dies Bestandteil des Vorgehens ist. Aber ich gehe nicht davon aus, dass jemand aufsteht und geht. Insofern schalten wir das Gerät ein.

Zweitens. Zur Einordnung der Erörterungen: Wir laden diejenigen zu der wissenschaftlichen Erörterung ein, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben. Es können auch nur die Personen, die eine solche Stellungnahme abgegeben haben, an Erörterungen teilnehmen. Die Erörterungen sind nicht dazu da – das können Sie sich vielleicht vorstellen –, noch einmal die schriftlichen Stellungnahmen zu wiederholen. Gehen Sie davon aus, dass wir die alle sorgfältig studiert, gelesen haben. Gehen Sie davon aus – bis auf die Dinge, die wir jetzt auf der Tagesordnung haben –, dass wir alles verstanden haben. Es geht also nicht darum, jetzt noch einmal zu rekapitulieren, was Sie geschrieben haben, sondern es geht bei den mündlichen Erörterungen darum, dass wir Dinge – deswegen auch die Tagesordnung – ansprechen, die uns unklar geblieben sind, wo wir also Fragen haben, wo wir Unklarheiten sehen, um das noch einmal mit Ihnen zu diskutieren und uns gegebenenfalls eine Meinung dazu zu bilden.

In dieser Richtung haben wir Ihnen eine Tagesordnung übersandt, die aus drei inhaltlichen Punkten und aus dem Punkt „Verschiedenes“, wie es sich gehört, besteht. Ich frage Sie, ob Sie irgendetwas, was Sie unbedingt loswerden wollen, weil Sie frustriert wären, wenn das hier nicht zur Sprache käme, auf der Tagesordnung wiederfinden möchten, wobei unter dem Punkt „Verschiedenes“ sowieso die Möglichkeit besteht, das eine oder andere anzusprechen. Wenn das nicht der Fall ist, dann möchte ich bei der Tagesordnung bleiben.

Im Zusammenhang mit den Aufzeichnungen möchte ich Sie darauf hinweisen, dass Sie bitte bei jeder Wortäußerung – erfahrungsgemäß werde ich mir erlauben, Sie daran zu erinnern – Ihren Namen sagen, damit sowohl das Band als auch der Protokollant jede Äußerung

zuordnen kann. Es reicht nicht, den Namen einmal am Anfang zu sagen, weil der optische Eindruck sowohl auf dem Band als auch auf dem Papier fehlt.

Wenn zu den Dingen, die gesagt werden müssen, mir nichts mehr einfällt und Ihrerseits keine Unklarheiten bestehen – sonst äußern Sie die bitte freimütig –, dann schlage ich vor, in die Tagesordnung einzusteigen. – Frau Zens.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Fehlende Datenbasis zur Beurteilung des Endpunkts invasives Zervixkarzinom

Yvonne Zens: In den Stellungnahmen von Frau Dominik und der Deutschen Gesellschaft für Zytologie wurde festgehalten, dass der Endpunkt invasives Zervixkarzinom „mangels Datenbasis nicht bewertet“ bzw. „beurteilt“ werden konnte.

Wie im Vorbericht dokumentiert, wurden für alle eingeschlossenen Studien jedoch Daten zum Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms berichtet. Dabei lieferten vier dieser Studien – das waren NTCC 1 + 2, POBASCAM und SWEDESCREEN – auswertbare Daten zur zweiten Screeningrunde. Für diese zweite Screeningrunde ergab die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention, das heißt, unter Anwendung einer HPV-Diagnostik allein – NTCC 2 – oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren wurden in der Interventionsgruppe statistisch signifikant weniger Frauen mit invasivem Zervixkarzinom identifiziert als in der Gruppe derjenigen, die in der ersten Screeningrunde unter Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein standen.

Nach dieser kurzen Einführung würden wir von Frau Dominik und der Deutschen Gesellschaft für Zytologie gerne wissen, wieso sie der Ansicht sind, dass dieser Endpunkt nicht beurteilt werden kann.

Volker Schneider: In der summarischen Zusammenfassung, wenn ich die Daten im Kopf habe, waren in allen sechs Studien in der Interventionsgruppe etwa 25 Karzinome und in der Kontrollgruppe etwa 51 Karzinome. Die verteilen sich über fünf Studien. In einigen Studien war eine Signifikanz da, in anderen nicht. Zum Beispiel in der ARTISTIC-Studie war es umgekehrt. Das heißt, unserer Meinung nach müsste das alles zusammengefasst werden. Ich kann nicht zwei, drei Studien herauspicken und die anderen nicht berücksichtigen.

Yvonne Zens: Das nehmen wir erst einmal zur Kenntnis.

Sabine Dominik: Ich möchte mich der Äußerung von Dr. Schneider anschließen.

Yvonne Zens: Okay Wir haben keine einzelnen Studien herausgepickt, sondern die Daten zusammengetragen und nach Screeningrunden dargestellt und haben dort natürlich nur die Daten verarbeiten können, die uns zur Verfügung gestellt wurden, die berichtet wurden. Das sind dann in der ersten Screeningrunde für alle sechs Studien und in der zweiten Screeningrunde für alle vier Studien.

Guido Skipka: Ich bin ein bisschen erstaunt. Das ist ja das Wesen von Metaanalysen, dass man alle Daten, die man aus den Studien hat, zusammenrechnet und darstellt. Aus Ihren Äußerungen entnehme ich, dass wir das nicht für alle Studien gemacht hätten. Da müsste ich nachfragen, was Sie konkret meinen. Nach unserem Verständnis sind alle Daten, die wir aus diesen Studien zusammentragen konnten, in die Metaanalysen eingeflossen.

Volker Schneider: Ich beziehe mich auf das, was Frau Zens gesagt hat. Sie hat die NTCC-Studie erwähnt. In anderen Studien war es eben nicht der Fall. Ich habe es jetzt nicht genau im Kopf, ob wirklich die Metaanalyse, die Zusammenfassung aller Daten, eine Signifikanz ergeben hat. Ich hatte den Eindruck, Sie erwähnen nur einzelne Studien und nicht die Gesamtsituation.

Guido Skipka: Wir werden das noch einmal prüfen. Aber wenn ich zum Beispiel in die Abbildung schaue in Screeningrunde zwei, dass da die Studie ARTISTIC nicht vorhanden ist, dann, weil es zur Screeningrunde zwei keine Daten in dieser Studie gab. Vielleicht ist damit das Missverständnis auch aufgelöst. Aber wir werden noch einmal schauen. Unseres Wissens sind alle Daten aus allen Studien, die in unserem Pool enthalten sind, sofern es die Daten präsentieren, metaanalytisch gerechnet worden.

Volker Schneider: O. k.

Peter Hillemanns: Ich kann es aus dem Vorbericht zitieren. Auf Seite 78 des Vorberichts ist klar konstatiert, dass, soweit Berichte zu der Mortalität bzw. zu dem Endpunkt invasives Zervixkarzinom vorgelegen haben, die auch zusammengefasst worden sind. Es ist von meiner Seite interessant, dass die metaanalytische Zusammenfassung überhaupt erfolgt ist in Bezug auf den Punkt „invasives Zervixkarzinom“ – darauf kann man gleich noch kommen –, weil es eben für die CIN 3+ nicht erfolgt ist. Dort gibt es eine eindeutige Signifikanz mit dem p von 0,007 und dem relativen Risiko von 0,22. Die Aussage bezüglich des invasiven Zervixkarzinoms ist also sehr eindeutig.

Volker Schneider: Ich habe noch eine Frage. Ist die indische Studie in der Metaanalyse mit drin oder nicht?

Yvonne Zens: Die ist dort nicht mit drin enthalten.

Peter Hillemanns: Das kann man weiter aber auch noch mal aufführen. Das sind meines Erachtens interessante Daten aus Indien. Die lassen sich sicherlich nicht eins zu eins auf den europäischen Kontext übertragen. Nichtsdestotrotz ist es eine ganz bemerkenswerte Studie mit einer hohen Fallzahl von über 70 000 Frauen, die da eingeschlossen worden sind. Das Bemerkenswerte ist, dass die Inzidenz des Zervixkarzinoms verwendet worden ist, aber auch, was bemerkenswert ist, die krankheitsspezifische Mortalität. Das ist ein weiterer Faktor, der in den anderen Studien nicht evaluiert werden konnte. Das liegt natürlich auch an den westlichen Verhältnissen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der krankheitsspezifischen Mortalität zwischen dem Arm, in dem HPV verwendet worden ist, und dem Arm des – es gibt mehrere andere Arme – zytologiebasierten Screenings bzw. VIA.

Moderator Jürgen Windeler: Die indische Studie ist ja explizit und an vielen Stellen auch begründet aus dieser Bewertung ausgeschlossen worden. Insofern ist sie natürlich als Konsequenz auch in den Metaanalysen nicht enthalten. Damit sind teilweise, wie Sie nachher sehen können, in den Metaanalysen natürlich die Studien nicht enthalten, die zu bestimmten Endpunkten, die wir da angeguckt haben, keine Daten enthalten. Die Metaanalyse zu CIN 3+ ist übrigens da.

Peter Hillemanns: Eine Metaanalyse zur CIN 3+ in der indischen, oder meinen Sie …

Moderator Jürgen Windeler: Generell.

Peter Hillemanns: Generell. Da ist ein p angegeben worden – Sie können mich gerne korrigieren. Meines Erachtens ist keine Metaanalyse differenziert ausgerechnet worden für CIN 3+. Es wird ein p angegeben, aber es wird kein relatives Risiko angegeben. So, wie ich es verstanden habe, wird Bezug genommen auf das hohe Verzerrungspotenzial. Und aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials hat man sich dann entschlossen, eine Metaanalyse nicht durchzuführen.

Guido Skipka: Auf Seite 86 findet sich die Metanalyse auch für CIN 3+ genauso wie für die eben angesprochenen Endpunkte. Da steht auch der p-Wert, aber da sind auch die relativen Risiken gepoolt angegeben, zumindest für die zweite Screeningrunde, weil die Daten hinreichend homogen waren.

Volker Schneider: Wobei es natürlich in der Literatur erhebliche Kritik an der indischen Studie gab. Das habe ich ja auch als Literaturanhang mit eingeschickt.

Yvonne Zens: Das haben wir zur Kenntnis genommen.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal: Daraus, dass die indische Studie gar nicht in die Bewertung eingegangen ist, können Sie ein Stück ableiten, dass wir die Kritik an der Studie – vielleicht nicht im Detail, die wir uns nicht unbedingt zu eigen machen mussten, aber an der Anlage der Studie, was die Fallstellungen angeht – ein Stück weit teilen können.

Gibt es zu dem Punkt der Datenbasis bzw. der Auswertung, Frage Metaanalyse ja oder nein, zum invasiven Zervixkarzinom, vielleicht eben gerade erweitert zu CIN 3+, noch Wortmeldungen?

Reinhard Bollmann: Wird jetzt auch CIN 3+ erwähnt?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hillemanns hat gerade die Metaanalyse CIN 3+ thematisiert. Wir haben darauf hingewiesen, dass eine solche Metaanalyse auf Seite 86, Abbildung 5 enthalten ist, und auch, dass die Effekte, die Sie gerade beschrieben haben, aus der Metaanalyse eigentlich ablesbar sind und sich ja auch in unserer Bewertung widerspiegeln.

Reinhard Bollmann: Ich habe dieses Problem bei der ARTISTIC-Studie, wenn man jetzt die CIN 3-Läsionen betrachtet, dass die Verfasser dort schreiben:

„It might have been expected that HPV-testing could have added significantly to the sensitivity of screening, but this turned out not to be the case."

Da brauche ich von Ihnen eine Hilfestellung, wie Sie das interpretieren. Denn diese Aussage wird nämlich in der Studie untermauert. Wenn man sich nämlich die Abbildung 12 und die dort dargestellten Ergebnisse anschaut, dann stellt man fest, dass die Zahlen von CIN 2+-Läsionen in den Gruppen zytologisch negativ HPV-positiv und zytologisch positiv HPV-negativ fast identisch sind. Statistisch ist da überhaupt kein Unterschied. Das untermauert eigentlich das, was Sie dort gesagt haben. Wir haben das erwartet, dass HPV noch zu Sensitivitäten hinzutritt, aber haben schließlich geschrieben: Das war nicht der Fall.

Yvonne Zens: Sie haben das in Ihrer Stellungnahme ausgeführt. Wir werden das mit dem umfangreichen Dokument von ARTISTIC abgleichen und entsprechend in der DWA würdigen. Wir haben dazu keine Rückfrage.

Reinhard Bollmann: In der ARTISTIC-Studie – das habe ich hier nicht erwähnt – gibt es einige falsche Zahlenangaben. Das sollte man im Text einmal überprüfen. Die Zahlen, die dort im Text genannt werden, stimmen nicht mit den Zahlen überein, die in den Abbildungen genannt sind. Darauf kann ich gerne noch einmal zurückkommen. Da ist irgendein methodisches Problem.

Ulrich Petry: Zur ARTISTIC ist anzumerken, dass es noch eine Extension gibt, gerade in diesem Jahr veröffentlicht, in dem Herr Kitchener seine Schlussfolgerungen völlig anders zieht. Ich zitiere das Fazit am Ende:

„A negative HPV test was significantly more protective than normal cytology over three rounds."

Er kommt also zu dem Schluss, dass das HPV-Screening jetzt in der neuen Auswertung in diesem Jahr sehr wohl der Zytologie überlegen ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es zu dem Thema „Einschluss von Studien, speziell Datenbasis, speziell wieder Endpunkt invasives Zervixkarzinom", weil das ja die zentrale Basis für die Bewertung ist, weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht.

Wir kommen zu:

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien

Yvonne Zens: Im Rahmen der Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der Einbezug von ausschließlich randomisiert kontrollierten Studien zur Beantwortung der Fragestellung „unangebracht" – das kam von QIAGEN – bzw. „bedenklich" – das kam von Herrn Petry –

sei. In diesem Zusammenhang wurde insbesondere auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung der verfügbaren Daten aus dem Wolfsburger Modell hingewiesen.

Für diejenigen Anwesenden, die mit diesem Projekt nicht vertraut sind: Hierbei handelt es sich um ein Projekt der Deutschen BetriebsKrankenKasse und dem Klinikum der Stadt Wolfsburg sowie dem Gesundheitsverbund Wolfsburg e. V., in dem den weiblichen Versicherten der genannten Krankenkasse ab dem Alter von 30 Jahren ein HPV-Test zusätzlich zum jährlichen Pap-Abstrich angeboten wurde. Alle teilnehmenden Frauen – bis Dezember 2008 waren das mehr als 16 000 – wurden entsprechend ihrer beiden Testergebnisse gemanagt. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich für diese Frauen. Es handelt sich also um eine einarmige Studie. Unter Nennung genau diesen Sachverhalts wurde diese „Studie“ im Übrigen nicht in den Pool der relevanten Studien für die Nutzenbewertung aufgenommen. Dies ist im Anhang F – „Liste der gesichteten Publikationen aus dem Anhörungsverfahren“ – zum vorläufigen Berichtsplan auf Seite 145 des Vorberichts dokumentiert.

Sowohl generell als auch im Hinblick auf das Wolfsburger Modell stellt sich für uns die Frage: Welche zusätzlichen zuverlässigen Informationen zur Berichtsfragestellung würden wir durch die Hinzuziehung niedrigerer Evidenzstufen bzw. der erhobenen Daten im Wolfsburger Modell gewinnen?

Ulrich Petry: Mir ging es gar nicht so sehr um die Nichtbeachtung des Wolfsburger Modells. Ich denke, man kann diesen Entschluss fällen, dass man sagt, wir möchten nur allerhöchstes Evidenzniveau haben. Das ist ja nun einmal einer der wenigen Bereiche hier im Screening und mit HPV-Testung, wo es das höchste Evidenzniveau gibt. Man verzichtet aber natürlich vielleicht auch auf Informationen, die zu Aggregatfragestellungen doch ganz gut Aufschluss geben könnten, zum Beispiel zur Akzeptanz eines solchen Screenings, zu Vorteilen in der täglichen Praxis. Aber wenn man das entscheidet, ist das in Ordnung. Ich habe nur ein bisschen Angst, weil das IQWiG ja außerhalb der Vorsorge und außerhalb der Pharmakotherapie auch noch andere Entscheidungen zu treffen hat. In aller Regel gibt es ja dieses höchste Evidenzniveau nicht. Ich habe mich zum Beispiel gefragt: Wie hätte denn das IQWiG die Zytologie bewertet, wenn es den Auftrag bekommen hätte und mit diesem Niveau an die Beurteilung der Zytologie herangegangen wäre, wo alle randomisiert kontrollierten Studien zur Zytologie ja auch in dieser Analyse drin sind und keiner einen Nutzen der Zytologie nach diesen strengen Anforderungen beweist, obwohl kaum ein ernsthafter Experte im Bereich Vorsorge den Nutzen und die Effektivität der Zytologie infrage zieht? Das ist ja schon sehr abgehoben und konzentriert sich auf Daten der höchsten Qualität. Ist das die dauerhafte IQWiG-Politik, die auch morgen für chirurgische Verfahren eingesetzt wird?

Moderator Jürgen Windeler: Das ist natürlich eine allgemeine Frage. Die Frage, wie das IQWiG in bestimmten potenziellen Aufträgen verfahren wird, ist eine spekulative Frage, die ich natürlich nicht beantworten will.

Einige Statements von Ihnen sind nicht so ganz richtig. Der erste Punkt ist: Es gibt für sehr viele Verfahren randomisierte Studien. Ich würde sogar sagen, dass es für die meisten

Verfahren, die wir hier bewerten, randomisierte Studien – für Arzneimittel sowieso – gibt. Das Problem ist nicht so sehr, dass es keine randomisierten Studien gibt. Das Problem ist, dass in vielen Fällen die randomisierten Studien selber auch noch schlecht sind, klein und schlecht.

Der zweite Punkt ist, dass das IQWiG in der Vergangenheit in den Fällen, in denen es keine randomisierten Studien gab, sich jedenfalls vergleichende Studien, also nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien, angeguckt hat, aber natürlich Wert darauf gelegt hat – Stichwort: Wolfsburger Modell –, dass es jedenfalls eine prospektive, zeitlich parallele Vergleichsmöglichkeit gibt. In einer ganzen Reihe von Berichten werden Sie sehen, dass neben den RCTs auch CCTs berücksichtigt worden sind, wobei man an den CCTs wieder naheliegenderweise Qualitätsanforderungen stellen muss, die einige CCTs erfüllen und einige eben nicht.

Also, lange Rede, etwas pointierter Sinn: Das IQWiG ist in der Vergangenheit und wird in der Zukunft sich auf die belastbarste Evidenz stützen. Das werden nicht nur RCTs sein. Und man kann sich auch – das ist in den Methoden des IQWiG so festgelegt – Ausnahmesituationen vorstellen, wo man sogar von den vergleichenden Studien weggehen muss. Das kann an der Größe der Effekte hängen. Es ist also ein etwas differenzierteres Vorgehen praktiziert worden und wird in der Zukunft auch praktiziert werden, als Sie es gerade skizziert haben.

Ulrich Petry: Dann bin ich ein bisschen beruhigt.

Volker Schneider: Ich wollte nur darauf hinweisen, dass zur gleichen Zeit wie die IQWiG-Studie in den USA eine Studie herauskam von United States Preventive Services Task Force. Was für mich beeindruckend war, war, dass genau dieselben Studien eingeschlossen wurden wie in der IQWiG-Studie. Das heißt, von zwei völlig unabhängigen Organisationen wurde genau dieselbe Wahl getroffen. Das fand ich sehr bestätigend und auch beeindruckend. Deshalb fand ich die Auswahl und die Inklusionskriterien sehr gut. In dieser Studie in den USA wurden auch die Kriterien des Ausschlusses aufgelistet. Das heißt, alle Studien wurden gelistet. Und dann wurde noch der Grund für den Ausschluss angegeben. Das fand ich sehr hilfreich.

Yvonne Zens: An der Stelle möchte ich Sie darauf hinweisen, dass wir genau solch eine Ausschlussliste auch im Anhang haben. Für das Protokoll – falls Sie das noch nicht in Ihrer Stellungnahme angebracht haben, dass diese Liste bei uns nicht vorhanden ist: Das ist der Anhang B – „Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen“ – auf Seite 128 im Vorbericht.

Moderator Jürgen Windeler: Aber in der Tat ist natürlich der Umstand, dass eine andere renommierte Institution zu der gleichen Auswahl von Studien gekommen ist, für uns ein Hinweis, dass wir nicht ganz falsch gelegen haben.

Volker Schneider: Frau Zens, ich sehe die Liste. Ist akzeptiert.

Moderator Jürgen Windeler: Gut.

Ich fasse TOP 2 im Moment so zusammen, dass die Nutzenbewertung in diesem Kontext, wie wir hier beauftragt worden sind, auf der Grundlage randomisierter kontrollierter Studien, wenn es sie denn gibt – hier gibt es sie –, erfolgen sollte und dass Sie, Herr Petry – wahrscheinlich andere auch –, natürlich darauf hinweisen, dass aus anderen Studien ergänzende Informationen zum Thema auch generiert werden. Wir machen ja zum Beispiel auch Aussagen zur Prävalenz, die wir natürlich auch aus anderen Quellen ziehen. Andererseits ist es natürlich so, dass wir uns in der Bewertung sehr fokussiert im Auftrag des G-BA auf Nutzen- und eventuell Schadensaspekte konzentrieren und Fragen der Akzeptanz hier nicht prioritär bearbeiten, weil das schon primär Aufgabe des G-BA ist.

Ulrich Petry: Ich habe ja gesagt, dass ich prinzipiell kein Problem mit der Vorgehensweise habe. Es gibt natürlich im Bereich HPV-Screening sehr gute Kohortenstudien, zum Beispiel aus Dänemark von der Susanne Kjaer, die 12 000 Frauen über inzwischen 15 Jahre beobachtet haben und wirklich zeigen können, was bedeutet eigentlich ein HPV-Test in der Langzeit in einer Datenqualität, wie man das eben sehr selten in dieser Form hat. Die haben ja auch nach 15 Jahren fast noch 90 % der ursprünglichen Kohorte in der Observation, sodass die üblichen Verluste da wegfallen. Ich denke, dass das durchaus diese Aussagen, die Sie ja auch aus den Level-1a-Evidenzstudien herausgeholt haben, flankierend unterstützt und durchaus auch manchmal mit Zusatzinformationen, die man aus diesen rein komparativen Screeningstudien nicht hat. Gerade was die Bedeutung eines HPV-Tests angeht, denke ich, sind diese Verlaufsbeobachtungen, die ja eine viel größere Zeitdauer haben, schon noch ergänzend interessant. Aber ich kann es akzeptieren, dass Sie das nur auf dem Level 1a, wenn er denn vorhanden ist, begründen wollen.

Peter Hillemanns: Ich möchte noch eine Anmerkung zum Thema der Verzerrungspotenziale machen. Das Thema „Verzerrungspotenzial“ spielt meines Erachtens insofern eine große Rolle, als die Interpretation dieser Metaanalyse ja dem Verzerrungspotenzial unterworfen wird. Und die Aussage, inwieweit diese Metaanalyse gehaltvoll ist oder wirkt, wird natürlich etwas durch das Verzerrungspotenzial infrage gestellt. Das ist natürlich auch nachvollziehbar. Insofern ist es sehr wichtig und von hoher Bedeutung, wie das Verzerrungspotenzial in diesem IQWiG-Vorbericht interpretiert wird. Es gibt verschiedene Punkte des Verzerrungspotenzials, die angeführt werden, die meines Erachtens einfach nur in den Raum hineingestellt werden und wie schon eine Standardabweichung sowohl in das Positive als auch in das Negative sich dreht. Wenn man diese jeweiligen Punkte der Verzerrungspotenziale differenziert analysiert, kommt man doch zu der Überzeugung, dass meines Erachtens diese Verzerrungspotenziale nicht akkurat sind. Es sind verschiedene Punkte. Es wird Verblindung angeführt. Das kommt sicherlich aus dem pharmakologischen Bereich der Verblindung. Sie können eine Intervention kaum verblinden. Wenn Sie Richtung Mammografie oder Koloskopie untersuchen, dann können Sie natürlich diese Intervention nicht verblinden. Wie wollen Sie eine Mammografie verblinden? Das würde noch beim HPV-Test halbwegs gehen, weil es ein Abstrich ist und Sie der Frau nicht unbedingt sagen müssen, was Sie mit dem Abstrich machen. Insofern halte ich das Verzerrungspotenzial Verblindung für sehr fragwürdig. Daraus wird ja auch gleich abgeleitet, dass, wenn es nicht verblindet ist, daraus eine Nachfrage entstehen könnte für den anderen Assay. Sprich: Wenn ich in der

Gruppe der HPV wäre, könnte ja die Frau sagen: Jetzt bin ich nur mit HPV kontrolliert worden. Ich möchte aber noch einen zytologischen Abstrich haben. Und ich springe dann in den grauen Markt, in das graue Screening hinein. Es ist aber eher andersherum: Wenn ich einen zytologischen Abstrich habe und ich sage, es gibt noch ein empfindlicheres Verfahren, dann sagt jeder: Ja, natürlich, lass dich mal auf HPV testen. Auch dieses Verzerrungspotenzial verkehrt sich dann eher in Richtung einer Befürwortung des HPV-Testes.

Dann gibt es sogenannte registerbasierte Auswertungen, Krebsregister. Da stellt sich natürlich die Frage: Was ist besser als ein national solide durchgeführtes Krebsregister, wie es zum Beispiel in Skandinavien existiert? Ich denke mal, da ist die Qualität schon sehr hoch. Da können wir uns eigentlich freuen, wenn es auch in anderen Ländern so eine solide und exzellente krebsbasierte Auswertung gäbe.

Zwei Worte noch zum Verzerrungspotenzial: Kolposkopie und Histologie seien nicht verblindet durchgeführt worden. Da frage ich mich natürlich. Es ist vom Konzept her falsch, zu sagen, eine Kolposkopie muss verblindet durchgeführt werden. Im Gegenteil: Sie müssen es als ein Gesamtkonstrukt sehen, dass ein Screeningassay durchgeführt wird. Dem schließt sich dann natürlich eine Kolposkopie an. Eine Kolposkopie kann nur dann sinnvoll und gut erfolgen, wenn man weiß, dass es sich hier nicht um eine Screeningkolposkopie handelt, sondern dass ein auffälliger Befund vorgelegen hat.

Ich will nur sagen – ich habe das auch schriftlich ausgeführt: Die Verzerrungspotenziale sind hier sehr aufgebläht dargestellt worden und entwerten das Ergebnis Ihrer Analyse ganz massiv, sodass lediglich ein Hinweis aus dieser Analyse herauskommt. In der Quintessenz erhöht sich meines Erachtens der Empfehlungsgrad für den Nutzen auch hier des HPV-Screenings signifikant, wenn man eben das Verzerrungspotenzial differenzierter analysiert.

Guido Skipka: Wir werden sicherlich diese Dinge noch einmal prüfen, ob wir, was einzelne Verzerrungsaspekte angeht, zu streng, vielleicht auch zu liberal gewesen sind. Wichtig ist erst einmal, dass wir die einzelnen Verzerrungsaspekte einschätzen. Deswegen verstehe ich nicht ganz, was Sie am Schluss sagten, dass das differenzierter erfolgen soll. Ich kenne kaum Berichte, wo Verzerrungspotenziale so differenziert bewertet werden wie in unseren Berichten. Aber vielleicht meinten Sie etwas anderes.

Peter Hillemanns: Beispiel: Kolposkopie ist nicht verblindet durchgeführt worden. Das ist ja ein Hinweis, dass es das Verzerrungspotenzial nicht verblindete Kolposkopie gibt. Daraus leiten Sie dann ab, dass diese Analyse grundsätzlich infrage gestellt wird. Die Bewertung wird dann heruntergenommen. Ich glaube, das ist inkorrekt, weil die Kolposkopie ein abklärungsimmanentes Verfahren ist. Sie können nicht die Histologie und die Kolposkopie losgelöst von dem entsprechenden Screeningarm sehen. Es gehört zu dem Screeningarm mit dazu. Wenn ich HPV-positiv bin, dann folgt daraus in den jeweiligen Algorithmen vielleicht eine Differenzialdiagnostik und dann eine kolposkopische Evaluierung. In diesem Passus ist die Kolposkopie, aber auch die Histologie meines Erachtens nicht als Verzerrungspotenzial einfach pauschal zu sehen, sondern ich glaube, dieses Verzerrungspotenzial wirkt dann aufgebläht und entwertet das Ergebnis Ihrer Analyse.

Guido Skipka: Wie gesagt, wir werden das noch einmal überprüfen. Jetzt ist die Verblindung der Kolposkopisten nur ein Baustein, der da zum Tragen kommt.

Ich habe aber noch eine Frage. Sie sagten vorhin, man könne hier bestimmte Maßnahmen gar nicht verblinden. Das ist sicherlich richtig. Aber die Schlussfolgerung kann ja nicht sein, dass man dann diesbezüglich kein Problem mit möglichen Verzerrungen hat. Das Problem einer möglichen Verzerrung besteht ja trotzdem, ob ich verblinden kann oder nicht. Wenn ich natürlich verblinden kann, dann habe ich die elegante Möglichkeit, das Verzerrungspotenzial zu minimieren oder zu eliminieren. Hier habe ich die Möglichkeit nicht. Aber das Verzerrungspotenzial bleibt doch trotzdem bestehen.

Peter Hillemanns: Wir können es ja einmal durchdeklinieren. Wir können zum Beispiel das Verzerrungspotenzial nehmen: Die Studie auf Studienebene ist nicht verblindet worden. Der Abstrich ist nicht verblindet worden. Das heißt, die Frau weiß, es handelt sich hierbei um einen HPV-Abstrich. Sie wurde mit HPV im HPV-Arm abgestrichen. Welches Verzerrungspotenzial ergibt sich daraus, das heißt die Gefahr, dass die Frau einen anderen Test nachfragt? Das haben Sie ja auch so formuliert. Das kann ja grundsätzlich so sein; da stimme ich Ihnen zu. Wenn sie jetzt im HPV-Arm ist, möchte einen anderen Abstrich nachfragen, zum Beispiel Zytologie – das wäre die einzige Alternative –, dann erhöhen Sie damit nicht die Sensitivität. Auf der anderen Seite, wenn die Frau im Zytologiearm ist, weiß, dass sie im Zytologiearm ist, und fragt nach dem HPV-Test, zum Beispiel im grauen Screening nach und holt sich dort den HPV-Test, und wir entdecken, sie ist HPV-positiv, hat eine unauffällige Zytologie gehabt und es kommt dann bei der weiteren Abklärung heraus, dass sie eine CIN 3 hat – diese CIN 3 wird dann erfasst zum Beispiel in der krebsregisterbasierten Analyse durch Krebsregister, weil ansonsten tun Sie sich schwer innerhalb des Studiensettings –, dann haben Sie im Grunde ein Bias, der sich für den HPV-Arm auswirkt und eher gegen die Zytologie. Das heißt, wenn Sie das dann differenziert bewerten und nehmen das tatsächlich mit rein, dann haben Sie eine Verzerrung, die Sie nicht mit einer normalen Standardabweichung bewerten können, sondern Sie müssen sagen: Ja, das Verzerrungspotenzial existiert. Aber das wäre eher ein Verzerrungspotenzial, das die Ergebnisse der Zytologie eher noch aufwertet. Das habe ich damit gemeint. Wenn Sie es mit der Kolposkopie oder mit der Histologie durchdeklinieren, dann kommen Sie zu ähnlichen Bewertungen. Das heißt, im Grunde genommen ist das Ergebnis, das Sie hier haben, schon das Optimalste und Beste, was Sie für die Zytologie herausfinden können. Die Verzerrungspotenziale, klinisch differenziert, analysiert, unterstützen eher den HPV-Test in seiner Sensitivität und sicherlich nicht die Zytologie.

Stefan Sauerland: Ich glaube, bei dem Verzerrungspotenzial muss man einmal sagen, dass es hier nicht darum geht, ob ein Verzerrungspotenzial in einem bestimmten Qualitätsaspekt einer Studie vorliegt oder nicht. Es geht erst einmal nicht darum, zu beurteilen, ob diese Verzerrung in die eine oder in die andere Richtung wirken kann. Das mag bei einzelnen Qualitätsaspekten durchaus Sinn machen, dass man sich da Gedanken macht. Aber wir haben jetzt hier auch eine ganze Reihe von Qualitätsaspekten. Ich glaube, es ist dann doch bei vielen dieser

Qualitätsaspekte eine reine Mutmaßung, ob der Effekt in die eine oder andere Richtung, also pro Zytologie oder pro HPV, funktionieren würde.

Peter Hillemanns: Nehmen Sie das Verzerrungspotenzial graues Screening oder Krebsregister. Wenn Sie ein gut basiertes nationales Krebsregister haben wie in Skandinavien, wo jeder zytologische Abstrich, wo jede Histologie gebunden an den Namen der Patientin in einem Zentralregister landet, dann haben Sie im Grunde genommen eine so hohe Qualität. Das ist ja auch eine populationsbezogenes Screening. Da können Sie nicht sagen: Ich stelle das System Krebsregister infrage. Da kann ich nur sagen: Es gibt kein besseres System, in dem Sie ein populationsbasiertes Screening evaluieren, wenn Sie ein so tolles Krebsregister haben wie in Skandinavien. Das können Sie mit keiner prospektiv randomisierten Studie so nachahmen. Sie können selbst die Effekte des grauen Screenings über ein populationsbasiertes Krebsregister wie in Skandinavien erfassen. Das ist ja das Phänomenale daran. Das heißt, in den Ländern, wo es ein so hochqualitatives nationales Krebsregister gibt, haben Sie eine wunderbare Möglichkeit, diese prospektiven populationsbezogenen Studien umfassend auszuwerten. In anderen Konstellationen, wo es nicht vorliegt, wäre es eher von Nachteil. Sie haben das Vorhandensein des Krebsregisters als Nachteil gewertet. Sie haben nämlich gesagt: Das ist ein Verzerrungspotenzial. Ich würde sagen: Im Gegenteil, es ist gar kein Verzerrungspotenzial. Sie müssen es andersherum drehen. Dort, wo es kein nationales Krebsregister gibt, da haben Sie ein Verzerrungspotenzial. Aber zu sagen, nein, die verwenden ein Krebsregister für die Auswertung, das ist absolut konträr.

Ich bleibe dabei: Die Kolposkopie nicht verblindet, die Histologie nicht verblindet müssen Sie als Verzerrungspotenzial streichen, weil, das ist nicht als Verzerrungspotenzial per se definiert, sondern die Kolposkopie. Sie bewerten ja den gesamten Arm der jeweiligen Screeningarme aus. Sie haben den HPV-Test mit dem gesamten nachfolgenden Abklärungsmodus, und Sie haben auch die Zytologie mit dem Abklärungsmodus. Die Kolposkopie ist nie verblindet. Wir haben Ergebnisse der nicht verblindeten Kolposkopie zum Beispiel aus Jena. Es gibt andere Studien. Wenn Sie die Kolposkopie als Screeningkolposkopie durchführen, dann haben Sie eine so saumäßige Qualität, dass jeder sagt: Das ist keine differenzialdiagnostische Methode mehr.

Das bedeutet, Verzerrungspotenzial Kolposkopie, Histologie sehe ich per Definition nicht als Verzerrungspotenzial. Sie haben selbst gesagt: kein Ausschluss von Frauen mit der Diagnose CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde. Das heißt, Sie fordern, dass die Frauen mit der Diagnose CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde ausgeschlossen werden. Ich bitte, noch einmal genau auf meinen Wortlaut einzugehen. Verzerrungspotenzial kein Ausschluss von Frauen mit der Diagnose CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde, das ist ein ganz schwieriges Argument. Sobald Frauen mit einer CIN 2 identifiziert sind, gehören sie nicht mehr in den normalen Screeningmodus hinein. Wenn wir eine Frau haben mit einer auffälligen Mammografie, dann gibt man sie beim zweiten Mal nicht mehr in die Screeningmammografie hinein, sondern das ist dann wirklich die therapeutische Mammografie, die therapeutische Diagnostik. Insofern bitte ich die Punkte Verzerrungspotenzial, wie ich sie aufgelistet habe, noch einmal differenziert zu bewerten. Meines Erachtens krankt der Vorbericht daran, dass

dem Verzerrungspotenzial eine so hohe Bedeutung zugemessen wird, dass die Aussagekraft Ihrer Analyse dadurch schwach wird und wir lediglich einen Hinweis für das Ergebnis haben, dass das HPV-Screening bessere Ergebnisse zeigt als die Zytologie.

Sven Tiews: Dadurch, dass Methoden verglichen werden sollen, also einmal HPV-Screening oder auch mit Unterstützung von Kolposkopie und auch die Zytologie, bekommt die Kolposkopie, indem ich ihr einen Informationszugewinn gebe, nämlich indem ich ihr sage, du bist HPV-positiv, guck mal besser nach, eine gerichtete Verzerrung. Insofern kann ich meiner Meinung nach diese Methoden nicht mehr miteinander vergleichen. Deswegen gibt es einen Verzerrungsbias.

Peter Hillemanns: Genau. Deswegen sage ich ja auch, dass Sie in das gesamte Paket sehen müssen. Der HPV-Test ist im Paket mit der Kolposkopie und dann noch mit der Histologie. Das ist doch auch in der Zytologie so. In der Zytologie und auch in der Histologie brauchen Sie, um eine gute Auswertung zu machen, doch klinische Daten. Volker Schneider freut sich doch, wenn er von einem Kliniker mal eine Information bekommt, dass tatsächlich etwas Auffälliges vorliegt. Ja, es ist ein Bias. Ich sage sogar: Es ist so ein Bias, dass Sie das Gesamte nicht losgelöst voneinander sehen. Die Kolposkopie ist ja Teil des HPV-Tests. Ich als Kolposkopeur, wenn ich die Kolposkopie mache, muss wissen, dass es ein positiver HPV-Test ist. Ich muss wissen, dass es ein Pap IIID ist. Wenn ich nicht weiß, dass die Patientin positiv ist, dann übersehe ich 30 %, 40 % der kolposkopischen Befunde. Des sage ich ganz klar: Es ist ein Package, das Sie miteinander vergleichen, nicht losgelöst voneinander.

Moderator Jürgen Windeler: Zur Rückmeldung: Wir gucken uns das mit dem Verzerrungspotenzial noch einmal an. Wir werden uns allerdings schwertun, weil das eben ein Stück weit wirklich Mutmaßung ist, zu bewerten, in welche Richtung Verzerrungen weisen könnten, wobei die Richtung einzelner Verzerrungen vielleicht noch einigermaßen klar ist. Die Mischung von Richtung und verschiedener Verzerrungen ist einfach nicht mehr abbildbar.

Der zweite Punkt ist: Es ist – das kann man, glaube ich, so formulieren – methodischer Standard, dass diagnostische Tests in der Evaluierung gegeneinander verblindet werden sollten. Wenn das in irgendwelchen Fällen überhaupt nicht geht, wird man sich behelfen müssen. Aber das ist jedenfalls Standard. Ich möchte ergänzend darauf hinweisen, dass die eine Studie offensichtlich solche Verbindungen geschafft hat. Die SWEDESCREEN, wie ich das der Tabelle entnehme, ist verblindet gewesen. Insofern scheint das zu gehen.

Der dritte Punkt ist meine Rückmeldung zu Ihren Bewertungen der Kolposkopie. Ich glaube, dass es etwas über die Kolposkopie als Verfahren aussagt, wenn es in dieser Weise davon abhängig ist, dass man Vorinformationen gibt oder nicht, und nicht über die Objektivität des Verfahrens. Ich stelle das einfach mal so fest als Rückmeldung. Wir werten ja hier die Kolposkopie nicht. Insofern ist das von keiner Relevanz.

Wir gucken uns also das Verzerrungspotenzial noch einmal an. Wir nehmen die Hinweise ernst. Wir würden uns allerdings schwertun, das Verzerrungspotenzial und die Auswirkungen

verschiedener Verzerrungen in den Studien gegeneinander im Sinne eines „das spricht eher dafür, das spricht eher dagegen“ auszuwerten. Das wäre ein sehr schwieriges Unterfangen und würden wir in der Regel auch nicht machen.

Ulrich Petry: Eine kurze Anmerkung zur Kolposkopie. Die Kolposkopie ist sicherlich eine Methode, die mehr als ein Managementkonzept funktioniert. Wenn man die reduziert auf dieses visualisierte Bild nach Essigprobe, ist die anerkanntermaßen … Die ganzen Werte Sensitivität und Spezifität sind relativ schlecht. Das als Ergänzung zu dem, was Sie eben gesagt haben. Es kommt in der Tat darauf an, dass man möglichst viele Informationen über die Patientin hat und einen ganz klaren Algorithmus der Abklärung. Daher lebt ja die Kolposkopie davon, dass möglichst vorher eine gute Selektion von Patienten stattfindet. Wir selber haben in Deutschland eine Kolposkopie geblindet gemacht im Rahmen der Hannover-Studie. Die Ergebnisse sind ganz interessant. Wenn man keine Informationen über die Patientin hat, führt das natürlich erst einmal dazu, dass man wie verrückt Biopsien nimmt, also eine gewisse Überdiagnostik. Insofern sehe ich da tatsächlich ein leichtes Verzerrungspotenzial, wie auch immer man das wertet. Wahrscheinlich müsste das vertieft werden und würde den zeitlichen Rahmen hier sprengen. Wenn Interesse besteht, Daten aus Hannover dazu sind da.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt? – Randomisierung haben wir geklärt, ergänzt jetzt durch das Verzerrungspotenzial.

Ulrich Petry: Die Kolposkopie hat das jetzt ein bisschen dominiert. Es war ja auch die Frage nach Tumorregistern. Ich habe von Ihrer Seite noch keine Stellungnahme dazu gehört. Sie wirkten etwas irritiert, als Herr Hillemanns eben sagte, dass das Tumorregister als Bias gesehen wird. Aber ich habe es auch ähnlich herausgelesen, dass da doch zumindest Zweifel an der Datenqualität sich zwischen den Zeilen fanden, dass da ein Bias gesehen wurde über das Tumorregister.

Stefan Sauerland: Die Irritation bezog sich nur darauf, wer von uns jetzt antwortet.

Yvonne Zens: Ich kann an der Stelle kurz zusammenfassen, was bereits im Vorbericht steht. Auf Studienebene sehen wir ein Problem darin, dass wir keine Information über die Vollständigkeit der verwendeten Register haben, während wir auf endpunktspezifischer Ebene das Problem haben, dass wir keine differenzierten Daten zur Verfügung gestellt bekommen haben trotz Anfrage an die Autoren. Deswegen haben wir keine Information darüber, wann die Daten erhoben wurden und welcher Runde die dann zuzuordnen sind und dass da eine Vermischung stattfindet.

Reinhard Bollmann: Zu den Registern habe ich einen Hinweis. Sie sagen, dass die Daten in den Registern möglicherweise nicht vollständig sind und dass Sie darüber keine Daten haben. Aber es gibt ein Register – das ist zwar kein Krebsregister, aber immerhin ein Register –, wo man davon ausgehen kann, dass alle Daten, zumindest was die Histologie betrifft, vorhanden sind. Das ist nämlich das sogenannte PALGA in den Niederlanden. Dort sind alle Pathologen mit diesem Netz verbunden, und da gibt es eine Datenbank. Es gibt eine neuere

Veröffentlichung, die die zytologischen Diagnosen mit den histologischen Diagnosen, wo zufällig eine zervikale intraepitheliale Neoplasie festgestellt wurde, verglichen haben. Das sind Daten, die sollte man auch werten. Da ergibt sich nämlich, zumindest für die niederländischen Verhältnisse, eine recht hohe Sensitivität der Zervixzytologie von immerhin 92 %.

Ulrich Petry: Eine Frage, weil das vorhin im Raum stehen geblieben ist. Sie sagen, in Skandinavien werden zwar alle Krebsfälle und auch alle CIN-3-Fälle erfasst in einem nationalen Register. Sie können aber aus dem nationalen Register das nicht den jeweiligen Studieninterventionen zuordnen, oder wo ist die Lücke in der Datenqualität?

Yvonne Zens: Wie in der Diskussion dargestellt, ist es unser primäres Problem, dass wir keine Informationen – weder aus den Studien, die wir einbezogen haben, noch aus Ihren Stellungnahmen – haben, aus denen wir schließen können, dass diese Register vollständig sind. Das ist der wesentliche Punkt hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, bevor wir uns überhaupt mit der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene beschäftigen.

Klaus Koch: Der Hintergrund, vor dem wir diskutieren, ist, dass wir, nehmen wir einmal den Endpunkt invasives Zervixkarzinom, in der einen Gruppe drei, in der anderen Gruppe 16 Ereignisse haben bei insgesamt jeweils ungefähr 60 000 Frauen. Diese Zahlen machen schon deutlich, dass kleinere Verschiebungen bei den absoluten Zahlen, bei der Zahl der registrierten Fälle, einen Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse haben können. Vor diesem Hintergrund ist ja bei den Krebsregistern die Frage, ob es differenzielle Effekte gibt, also, ob sozusagen das Krebsregister für beide Studienarme gleichvollständige Daten liefert. Das ist die wesentliche Auskunft, die uns erstens fehlte. Und wenn es in den beiden Studienarmen unterschiedliche Taktungen der Interventionen gibt, kann man sich sehr leicht vorstellen, dass, auch wenn die Studienregister gleich vollständig sind, trotzdem die Zeitpunkte, zu denen Daten gemeldet werden, unterschiedlich sein können. Und weil wir dazu keine Daten hatten, die dieses ausschließen, ist im Wesentlichen die Einschätzung so, wie sie im Bericht beschrieben ist.

Ulrich Petry: Das heißt, wenn jetzt solche Aussagen von den Studienleitern kämen, würde das noch zu einer Änderung führen oder berücksichtigt werden, oder ist der Zug abgefahren?

Klaus Koch: Wenn diese Aussagen kämen, würden wir die in die Überarbeitung einfließen lassen. Das könnte dann eventuell dazu führen, dass dieser Punkt anders bewertet würde. Natürlich.

Peter Hillemanns: Ich habe eine Nachfrage. Sie verlagern eine Aussage ob der Qualität dieser Krebsregister. Das heißt, die Krebsregister müssten dann offenlegen, der Erfassungsgrad liegt soundso, in der Qualität, sagen wir mal, 80, 90, 95 % der Karzinome werden erfasst, oder welche Aussage wollen Sie präzise haben?

Klaus Koch: Das wäre die eine Aussage.

Die zweite wäre sozusagen die differenzielle Vollständigkeit, ob den Krebsregistern für beide Studienarme zu denselben Zeitpunkten die Ergebnisse gemeldet wurden. Wenn der eine Studienarm ein halbes Jahr verzögert wäre, dann könnte das ja schon dazu führen, dass allein durch diese Verzögerung der Meldung von Ereignissen sich die Auswertung anders darstellen würde. Das ist jetzt eine Konstruktion, aber um das auszuschließen …

Peter Hillemanns: Sie haben das Beispiel invasives Zervixkarzinom gebracht. Es wurde ja beim invasiven Zervixkarzinom nach zwei Screeningrunden im Grunde genommen analysiert, wie viele Zervixkarzinome nach der zweiten Screeningrunde auftraten. Insofern wollen Sie dann wahrscheinlich wissen, inwieweit nach der zweiten Screeningrunde dann eine Abfrage zum gleichen Zeitpunkt erfolgte für die Zytologie, für die HPV-Gruppe.

Oder andersherum: Wenn Sie die spezifische Fragestellung, die Sie offensichtlich jetzt nicht beantwortet haben, uns noch einmal schriftlich zukommen lassen, könnten wir uns auch darum kümmern und versuchen, den entscheidend wichtigen Punkt des Verzerrungspotenzials Krebsregister noch einmal dezidiert nachzugehen.

Ulrich Petry: Zur Vollständigkeit der Tumorregister gibt es Literatur. Ich hatte jetzt ein, zwei Literaturstellen Ihnen zur Verfügung gestellt. Die ist eigentlich sehr gut belegbar. Das ist ja mit der Grund, weshalb ja eigentlich fast alle Studien, zum Beispiel auch die HPV-Impfstudien, ihre Langzeitwirksamkeit über diese skandinavischen Krebsregister ganz klar von Anfang an geplant haben, weil es nirgendwo anders so gut möglich ist. Von daher ist ja die Qualität unbestritten und auch, wenn da die Literaturstelle nicht ausreichen sollte, belegbar gut. Wir sehen die ganzen Kollegen nächste Woche. Es wäre ein guter Zeitpunkt, hier noch einmal nachzuhaken. Die sehen wir alle am Wochenende und Anfang nächster Woche.

Moderator Jürgen Windeler: Das Problem ist in der Tat, dass wir auch hier in einem festgefügten Verfahren sind und wir jetzt nicht Zugeständnisse in der Weise machen können, dass wir sagen, wir warten noch ein paar Wochen und gucken, ob Sie etwas herausfinden, um es so zu formulieren. Wenn Sie uns unterstützen könnten, diesen Punkt weiter zu klären, dann würden wir Ihnen noch einmal die Informationen zur Verfügung stellen, wo wir das Problem sehen. Sie könnten das dann noch einmal versuchen. Dazu müssten wir dann irgendeine Form von schriftlichem Statement haben, und das relativ bald.

Ich will noch einmal rückmelden, dass – Frau Zens hat auf einen weiteren Punkt hingewiesen – man im Grundsatz schon sagen muss, dass das Stützen auf solche Fremdinformationen wie Register – ernsthaft diskutabel sind da wahrscheinlich nur die skandinavischen; irgendetwas anderes kommt da wahrscheinlich nicht in Betracht – Probleme hat. Es ist immer besser, wenn man sozusagen die Teilnehmer an solchen Studien individuell nachverfolgen kann, also auch personenbezogen nachverfolgen kann, sodass man sicher sein kann, dass man die Informationen bekommt, bevor sie irgendwelche Meldewege in irgendein Register genommen hat. Wir werden noch einmal zusammenschreiben, welche Informationen wir brauchen. Wenn Sie uns da unterstützen, fände ich das sehr gut. Das Problem liegt aber noch in der Differenzierung der Befunde. Es reicht uns nicht, einfach nur zu sagen, es ist vollständig,

sondern eine Differenzierung, wenn ich das richtig verstanden habe, zwischen invasivem Zervixkarzinom und CIN 3 brauchen wir natürlich auch. Es gibt offenbar Anfragen an die Register, wenn ich Ihre Äußerung gerade richtig interpretiert habe …

Peter Hillemanns: Nein.

Moderator Jürgen Windeler: Sorry. Dann habe ich das nicht richtig interpretiert. Lassen wir Frau Zens einmal sagen, was sie gemeint hat.

Yvonne Zens: Über die Vollständigkeit der Register hinaus interessiert uns, wann die Daten in die Register eingehen. Das ist das, was auch Herr Koch angesprochen hatte.

Natürlich brauchen wir auch eine Aussage darüber, wie sicher diese Ergebnisse sind. Wir führen in der Diskussion ein Beispiel an, wie eine Überprüfung dieser Ergebnisse funktionieren könnte. Dies finden Sie auf den Seiten 96 und 97 der Diskussion. Eine Anfrage an die Register erfolgte nicht, aber eine Anfrage an die Autoren. Wir haben keine Informationen dazu bekommen.

Ulrich Petry: Ich habe das Gefühl, die hatten nicht wirklich verstanden, um was es ging, weil die da in einem anderen Kosmos leben.

Yvonne Zens: Explizit haben wir den zweiten Punkt angefragt.

Moderator Jürgen Windeler: Die Differenzierung der Befunde.

Yvonne Zens: Ja.

Guido Skipka: Ich möchte noch einen Punkt ansprechen. Das wird bei den Studien vermutlich nicht helfen, weil es nicht passiert ist, aber vielleicht für zukünftige Studien. Es gibt natürlich eine sehr elegante Möglichkeit, Informationen darüber zu bekommen, wie hoch die Güte der Registerdaten ist. Wenn man Studien mit 20 000 Personen hat, dann könnte man 1000 oder 2000 Personen vielleicht zufällig heraussuchen, die man nach zwei oder drei Jahren wieder einbestellt und sozusagen individuell nachverfolgt, sodass man dann sehr schön abgleichen kann, wie kongruent die Informationen sind zu den Informationen, die man aus den Registern bekäme. Das wäre eine wunderbare Information, die jedenfalls mir vollkommen ausreichen würde, wenn man da sehen würde, für die 1000 Personen bekomme ich über das Register nahezu die Informationen wie durch eine individuelle Nachbeobachtung. Es gibt also schon sehr einfache Möglichkeiten, um eine Güteabschätzung zu machen. Solche Analysen haben wir in den Informationen zu den Studien nicht gefunden.

Peter Hillemanns: Da muss man natürlich nachfragen, wieweit denn bei anderen prospektiven randomisierten Studien das so durchgeführt worden ist. Ad 1.

Ad 2. Wenn jetzt sozusagen mit der Identifikationsnummer assoziiert die Daten abgelegt werden in die Zentralregister von Zytologie und Histologie, hat das natürlich schon eine Qualität, die kaum zu schlagen ist. Aber da greift natürlich das Argument, wann die Abfrage

erfolgt ist und wie zuverlässig das Krebsregister ist, also ob tatsächlich alle Biopsien, Zytologien erfasst werden. Liegt der Erfassungsgrad bei 63 % oder in den hohen 90ern. Das beeinflusst natürlich schon das Verzerrungspotenzial. Das ist nachvollziehbar.

Klaus Koch: Ich möchte vorbeugend darauf hinweisen, dass die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf verschiedenen Komponenten beruht, einerseits auf Studienebene, andererseits auf Endpunktebene. Auch wenn die Auskünfte kommen sollten und unsere Bedenken in Richtung Studienregister tatsächlich besänftigen sollten, heißt das nicht automatisch, dass dann auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene oder Endpunktebene anders ausfallen müsste. Das zur Ergänzung.

Moderator Jürgen Windeler: Aber es wäre ein Punkt, der geklärt werden könnte, und ein Kritikpunkt, den man in der Gesamtbewertung tieferstapeln könnte. Was immer – das hat Herr Koch beschrieben – dann am Ende dabei herauskommt, ist offen, wobei ich noch einmal darauf hinweisen möchte, dass ein Hinweis für einen Nutzen nicht so ganz schlecht ist und nicht tiefzustapeln ist. Es gab bisher nur zwei Kategorien. In Zukunft, ab übernächste Woche oder so, gibt es drei. Dann ist Hinweis die mittlere Kategorie. Das ist dann gar nicht so schlecht. Wir wären dann bei diesen vielfältigen und insgesamt nicht ganz einfach zu interpretierenden Studien völlig unabhängig von den konkreten Verzerrungspotenzialen …

Peter Hillemanns: Das war von meiner Seite ein wichtiger Punkt, dass nicht klargeworden ist – zumindest habe ich das nicht erfasst und gelesen –, ob das eine Kategorisierung, „Hinweis“, ist, wie die verschiedenen Abstufungen sind nach dem Motto: Hinweis ist das schwächste. Was ist das andere? Hohe Evidenz, mittlere Evidenz, geringe Evidenz? Können Sie noch einmal ausführen, wie die verschiedenen Evidenzgrade eingeteilt werden?

Guido Skipka: Nachzulesen ist das in unserem Methodenpapier. Die jetzige Version 3 spricht noch von Hinweisen und Belegen. Da ist, glaube ich, relativ klar, was höher zu gewichten ist. Wir werden vermutlich noch im September die Version 4 unserer Methoden publizieren, wo dann auch die Dreiereinteilung abgebildet ist, auch beschrieben ist, wann wir was ableiten. Wir reden von Anhaltspunkten auf der untersten Ebene, wenn wir stärkere Evidenz haben von Hinweisen und wenn wir noch stärkere Evidenz haben von Belegen. Hinweis ist in dem Fall die mittlere Kategorie. Da fließt natürlich vornehmlich die Ergebnissicherheit ein. Das heißt, verzerrte Ergebnisse werden herabgestuft. Gute Ergebnisse aus guten Studien können natürlich Belege generieren.

Moderator Jürgen Windeler: Dann haben wir diesen Punkt unter diesem Tagesordnungspunkt geklärt. Ich schlage vor, dass wir den Tagesordnungspunkt verlassen.

Wir kommen zu

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Yvonne Zens: Durch die Stellungnehmenden – Frau Dominik und die Deutsche Gesellschaft für Zytologie – wurden Bedenken hinsichtlich der Übertragbarkeit der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studienergebnisse geäußert. Begründet wurde dies auf

der einen Seite durch Unterschiede hinsichtlich Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms im europäischen Vergleich; auf der anderen Seite wurden die grundsätzlichen Unterschiede der zur Anwendung gekommenen „Screeningmodelle“ im Vergleich zur deutschen Situation thematisiert.

Wir stimmen den Stellungnehmenden zu, dass die Studienergebnisse nicht ohne Weiteres auf den deutschen Screeningkontext übertragbar sind. Diesen Standpunkt adressieren wir sowohl in der Diskussion als auch nicht zuletzt im Fazit. Hier halten wir fest, dass im Hinblick auf eine Empfehlung für eine bestimmte Screeningstrategie die wenigen Gemeinsamkeiten der Studien von Bedeutung sind, nämlich ein Screeningintervall von mindestens drei Jahren sowie die Durchführung in einem populationsweit organisierten und qualitätsgesicherten Screeningprogramm.

Vor diesem Hintergrund würden wir Sie gerne fragen: Würde die Implementierung einer in den Studien zur Anwendung gekommenen Screeningstrategie, das heißt des kompletten Pakets inklusive Einladungssystem und Qualitätssicherung, in Deutschland zu vergleichbaren Effekten führen?

Volker Schneider: Weiß man nicht. Ich werde noch einmal auf die Unterschiede eingehen. In den skandinavischen Ländern ist ein staatlich reguliertes System, das hervorragende Daten schafft, auf die wir uns immer wieder berufen. Wir haben zusammen mit den zentraleuropäischen Ländern Frankreich, Spanien, Italien, Deutschland sogenannte nicht organisierte Programme. Da habe ich natürlich auch ein Problem mit der Definition. Was ist ein organisiertes Programm? Was ist ein opportunistisches Programm? Es wird immer am Einladungsmodell aufgehängt. Das Einladungsmodell ist ja bei der Mammografie zum Beispiel in Deutschland gar nicht gelaufen. Wir haben ein anderes System. Das heißt, wir laden die Frauen ein, jedes Jahr zu kommen. Und sie kommen dann im Durchschnitt 80 % ein Mal alle drei Jahre. Das heißt, wir erzielen im Grunde ohne großen verwaltungstechnischen Aufwand dasselbe Ergebnis wie die skandinavischen Länder. Und wir haben eben, wie Sie auch sagten, einen sehr hohen Ausgangswert, und der ist fantastisch abgefallen. Das heißt, der Abfall in Deutschland in diesem sogenannten opportunistischen Programm war zum Teil besser als in den organisierten Programmen.

Auf der anderen Seite, mit Ausnahme des Einladungsmodells sind alle anderen Faktoren der qualitätsgesicherten Zytologie durch die Bundes-KV gegeben. Es sind sehr strenge Vorgaben. Wir müssen korrelieren Zytologie / Histologie. Die Eingangsbedingungen sind klar definiert. Die Fallzahlen sind definiert. Das heißt, wir haben alle anderen Qualitätsmerkmale eines organisierten Programmes bestehen mit Ausnahme der Einladungen. Bezüglich einer Einführung eines Einladungsmodells bin ich nach der Erfahrung mit der Mammografie relativ skeptisch.

Sabine Dominik: Umfangreichere Informationen über ein Einladungsmodell liegen mir persönlich insbesondere über England vor. Wir haben ein Einladungsmodell in England. Das wird allerdings nur in England selber durchgeführt, also nicht in Großbritannien. Wir haben also nicht Schottland und auch nicht Wales in diesem Einladungsmodell drin. Wir haben in

dieser Region 50 Millionen Einwohner und ein Screeningprogramm, das nach dem Alter der Patientinnen gestaffelt ist, bei jüngeren Patientinnen alle drei Jahre, bei älteren Patientinnen alle fünf Jahre. Die Abstrichentnahmen werden durchgeführt in Screeningambulanzen von Krankenschwestern. Man muss sagen, dass die Teilnahmerate etwa so ist wie in Deutschland. Da gibt es eigentlich gar keinen Unterschied. Man muss allerdings auch sagen, dass es im Vergleich zu Deutschland zwar eine längere Intervallfrequenz gibt, aber dass tatsächlich gesehen die Hälfte der Abstriche häufiger kontrolliert wird. Also, wenn wir ein Einladungsmodell und eine Verlängerung der Frequenz haben, dann wird auch von zytologischer Seite ganz anders gearbeitet. Dort werden zum Beispiel alle Abstriche zweimal gescreent. Und es gibt mittlerweile – das wurde in den letzten Jahren nach und nach umgestellt – nur noch die Dünnschichtzytologie. Kleinste Veränderungen, die wir vielleicht in die Gruppe Pap II einsortieren würden, führen in England dazu, dass kontrolliert wird und dass natürlich die Patientinnen eingeladen werden. Es gibt einen sehr komplizierten Algorithmus, nach dem die Patientinnen eingeladen werden. Das sind natürlich auch sensible Patientinnendaten, die weitergegeben werden. Das ist sicherlich auch ein datenschutzrechtliches Problem. Die Patientinnen werden dann zugeordnet, entweder zur Kontrolle, zum Kontrollabstrich oder aber direkt in die Kolposkopieambulanz. Da werden sie eingeladen und vielleicht weiter kontrolliert. Das ist ein sehr komplexes Unterfangen. Man muss sagen: Es sind in England mit 50 Millionen Einwohnern 100 000 Beschäftigte, die in diesem Vorsorgeprogramm arbeiten.

Ulrich Petry: Klare Aussage: Ja, wir sehen justament genau diese ganzen Effekte, die in den primären Vorsorgestudien beschrieben werden, gefunden werden, auch in Wolfsburg. Wir machen das ja jetzt seit sechs Jahren. Wir sehen, dass die Frauen, die zur zweiten Screeningrunde kommen, fast kein HPV mehr haben, ganz niedrige Krankheitsraten haben. Wir sehen, dass wir keine Screeningversager in dem Sinne haben, dass Patienten in der zweiten Runde mit invasiven Zervixkarzinomen kommen. Und wir sehen, dass in der ersten Runde ganz viele Frauen mit CIN-3-Läsionen und auch mit invasivem Karzinom sehr viel früher gefunden werden als Frauen, die regelmäßig an der Vorsorge teilgenommen haben.

Wir haben in Wolfsburg eine Struktur. Das ist nicht das System, das sonst in Deutschland üblich ist. Das heißt, die Frauen werden nicht nur bei Nichterscheinen angeschrieben, sondern wir haben eine zentrale Datenbank, die aufpasst, dass auf die auffälligen Befunde so reagiert wird, wie es vorgesehen ist. Das heißt, dass eine Patientin, die mit einer bestimmten Kontrolle eigentlich dran wäre, und wenn man nicht diesen Befund erhält, informiert wird, dass noch etwas aussteht. Das erhöht sicherlich die Qualität. Da bin ich genau bei dem Punkt: Ja, wir würden ganz sicherlich genau die gleichen Effekte sehen wie in Skandinavien oder andernorts. Die Frage ist halt nach dem politischen Willen, eine solche Struktur zu schaffen, denn de facto hätten wir die nicht. Selbst wenn morgen beschlossen würde, wir führen das deutschlandweit ein, wäre weder die Organisationsstruktur noch die Qualitätssicherung noch die Frage, wie Abklärung durch Kolposkopie in entsprechend ausgebildeten Sprechstunden erfolgen sollen, da. Aber wenn man sie hätte, wäre ich ganz sicher. Wir sehen genau die gleichen Effekte in Wolfsburg.

Peter Hillemanns: Ich sehe die Übertragbarkeit auf Deutschland gegeben. Die Rahmenbedingungen, die wir hier in Deutschland haben, sind nicht schlecht und die sollten auch so bleiben. Es ist immer die Frage: Was wollen Sie alles ändern? Radikale Änderungen bei etablierten Screeningsystemen sind nie sinnvoll, sind nicht umsetzbar. Das heißt, die Rahmenbedingungen, was die Frauen in Deutschland bisher erlebt haben, kann man nicht dramatisch ändern. Einfach zu sagen, kommen Sie mal alle fünf Jahre, das ist, denke ich, nicht das Thema. Es geht um die Frage allein nur des Abstrichs: Was machen wir aus dem Abstrich? Es wird niemand fordern, dass wir erst einmal mit 40 Jahren oder 35 Jahren mit dem Screening anfangen. Das lässt sich in Deutschland nicht etablieren. Das ist nun einmal etabliert ab 20 Jahre. Das heißt, auch von 20 Jahren bis 30 Jahren oder 35 Jahren wird man den HPV-Test als solchen nicht einführen können. Das macht ja keinen Sinn, weil einfach zu viele HPV-Infektionen vorhanden sind, die eben nicht verlinkt sind mit einer Dysplasie. Das heißt, zwischen 30 und 35 Jahren, unterhalb von 34 Jahren werden zytologische Screenings so weit unangetastet sein. Ob das jährlich sein muss, gerade wenn das Argument gebracht wird, Frauen kommen innerhalb eines dreijährlichen Abschnitts zu 70, 80 %, wird es in zweijährlichen Abständen wahrscheinlich machbar sein. Aber die Daten sind bezüglich Ihrer Analyse im Vorbericht sehr eindeutig, dass der HPV-Test ab 35 Jahren eine hohe Sensitivität hat und die Spezifität vergleichbar ähnlich ist wie bei der Zytologie. Insofern stellt sich die präzise Frage: Ist in Deutschland ein Screening ab 35 Jahren machbar, vorstellbar? Ich denke, ja. Das gesamte System kann so bleiben, wie es ist. Das Einzige, was Sie ändern, ist, dass der Abstrich, der ins Labor geschickt wird, nicht zytologisch analysiert wird, sondern mit dem HPV-Test. Was Sie natürlich nicht machen dürfen, ist, dass dieser Abstrich dann jährlich wiederholt wird. Das heißt, die Frau ist natürlich daran gewöhnt, dass sie jährlich zur allgemeinen Vorsorge erscheint. Das System zu verändern, ist meines Erachtens ein schwieriges Unterfangen. Das wird für die Frauen vonseiten der Gynäkologen schwierig sein. Aber dass bei der Vorstellung eben nicht jährlich, sondern zum Beispiel alle drei Jahre ab dem 35. Lebensjahr der Abstrich in Richtung eines HPV-Tests geht, das halte ich ohne Weiteres von heute auf morgen umsetzbar.

Alles Weitere, was sich aus diesem Ergebnis ergibt, wird sich auch in unserem System etablieren lassen. Warum? – Bei einem positiven HPV-Test braucht man dann als differenzialdiagnostische Maßnahme nicht gleich die Kolposkopie, sondern da kommt die Zytologie ins Spiel. Die zytologische Differenzialdiagnostik hat eine so hohe Güte, dass wir die auch in unserem System weiter so laufen lassen können. Nur wenn die Zytologie auffällig ist, brauchen wir dann entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie die entsprechende differenzierte Abklärung in den kolposkopischen Sprechstunden.

Von daher mein klares Statement: Ja, es lässt sich umsetzen. Es lässt sich integrieren in das deutsche System – davon bin ich überzeugt – ab dem 35. Lebensjahr mit den Strukturen, die wir hier schon haben.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal kurz die Fokussierung, weil dies – auch die Frage von Frau Zens – nicht das Forum ist, gesundheitspolitische, berufspolitische Positionen auszutauschen.

Die Frage, die hier im Zentrum steht – das ist natürlich dehnbar –, ist, dass wir feststellen und auch in dem Bericht festgestellt haben, dass es in der hohen Variabilität und Komplexität dieser Studien im Wesentlichen zwei Eckpunkte gibt, die über alle Studien gemeinsam sind: drei Jahre, organisiertes qualitätsgesichertes Screening. Organisiertes Modell heißt Einladungsmodell, um es klar zu sagen. In Deutschland würde man sagen: Nur das Mammografiescreening ist eigentlich ein organisiertes Screening.

Jetzt hat diese Frage zwei Komponenten. Die eine Frage ist: Braucht man für eine Umsetzung in Deutschland diese beiden Säulen essenziell auch? Die ergänzende Frage ist: Braucht man über diese zwei Säulen hinaus noch weitere Säulen?

Ich will Sie noch einmal auf den Punkt hinweisen, der in unserer Bewertung liegt und im Wesentlichen auch Thema hier sein sollte. Wenn wir Gemeinsamkeiten über diese Studien finden, die mit einem längeren Intervall als Deutschland gearbeitet haben, dann müssen wir natürlich implizit feststellen: Für ein kürzeres Intervall gibt es keine Evidenz, für ein längeres auch nicht. Insofern stellt sich natürlich indirekt, aber im Moment hier die Frage: Wie relevant sind diese beiden Säulen der Studien? Indirekt ist dann die Konsequenz: Was macht man in der Entscheidung des G-BA? Das ist aber eine Entscheidung des G-BA. Für uns ist aber wichtig zu erfahren und zu erörtern: Diese beiden Punkte haben wir in den Studien identifiziert. Sie sind auch einfach zu identifizieren; das ist keine Kunst. Sind das zwei wichtige, und gibt es weitere?

Volker Schneider: Um Ihre Frage zu beantworten: Der Knackpunkt ist Coverage Rate. Das ist die Rekrutierung der Patientinnen. Wir erzielen in unserem System mit der Bereitstellung, jedes Jahr ein Mal zu kommen, eine Teilnahmerate von 80 % über drei Jahre ohne Aufbau eines großen verwaltungstechnischen Aufwandes. Das war ja eine der Forderungen des G-BA an das Zentralinstitut, festzustellen, was unsere kumulative Teilnahmerate über drei Jahre ist. Das ist erfolgt. Dies ergibt eine Zahl, die im Grunde die Forderungen erfüllt und die auch in den skandinavischen und englischen Ländern erfüllt wird mit einem dreijährigen Intervall. Das heißt, nicht jede Frau kommt jedes Jahr, sondern über drei Jahre kommen 80 % mindestens ein Mal. Dieses System ist etabliert. Das, wie Frau Dominik sagte, englische System und auch das skandinavische System muss man meiner Meinung nach in den Details genauer angucken. Das wäre so, wie ich das beurteile, für unsere Patientinnen nicht akzeptabel. Sie gehen zu jemandem hin, den sie nicht kennen. Die Frauen hier wollen zu ihren Gynäkologen gehen, den sie schon seit 20 Jahren kennen. Die sprechen dann über Hormone, Kinderkriegen, Psyche, Brustknoten, und daneben wird ein Abstrich entnommen. Das heißt, es ist kein reines Screeningsystem, sondern es ist ein Nebeneffekt einer gynäkologischen Untersuchung. Das sieht man an der Mammografie. Die Teilnahmeraten sind so schlecht, weil die Patientinnen nicht zu dem Doktor hingehen können, den sie sich ausgewählt haben.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal eine kurze Frage: Verstehe ich das so richtig, dass Sie sagen, weder das Dreijahresintervall noch ein einladungsorganisiertes Modell ist für die Einführung in Deutschland essenziell? Beide Punkte, die wir als wesentliche gemeinsame Punkte der Studie identifiziert haben und die wir dem G-BA natürlich auch so sagen werden, sind für die Einführung in Deutschland eigentlich nicht so entscheidend? Habe ich Sie so richtig verstanden?

Volker Schneider: Ja, weil das Ziel erreicht ist. Das Ziel ist eine Teilnahmerate von 80 %.

Ulrich Petry: Ich wollte noch einmal sagen, dass ich der Meinung bin, dass tatsächlich diese beiden Grundpfeiler umgesetzt werden müssen, wenn man die Vorteile nutzen will. Das ist auch mit ein Grund, weshalb wir das justament so im Wolfsburger Modell gemacht haben. Im Übrigen stimmt das auch mit den europäischen Guidelines, die ja auch evidenzbasiert sind und schlicht sagen „screening intervals of less than 3 years should be discouraged“, überein. Wir sehen in Wolfsburg, dass man das nicht unbedingt abkoppeln muss von der jährlichen gynäkologischen Untersuchung. Wir sehen, dass wir auch nicht eine schlechtere Teilnahmerate haben, sondern – im Gegenteil – eine sehr hohe, die wir nicht genau beziffern können. Deshalb bezweifle ich auch alle anderen Angaben zu Teilnahmeraten in Deutschland, weil sie das eigentlich nicht können. Wir sehen eine unglaubliche Mobilität. Unsere Zielbevölkerung ändert sich stündlich. Das heißt, da wir kein geschlossenes System haben, können wir auch keine Teilnahmeraten messen. Wir hätten nach unseren Kalkulationen weit über 90 % unserer Zielbevölkerung. Aber immer wenn wir noch einmal nachhaken, merken wir, dass sich unsere Zielbevölkerung wieder geändert hat. Von daher noch einmal darauf zurückkommend: Drei Jahre machen Sinn, weil Sie viele Vorteile des HPV-Tests mit einem kürzeren Screeningintervall wieder ruinieren. Ich glaube, dass Sie eine Organisationsstruktur brauchen. Ich glaube auch, dass die Abklärungsmodalitäten etc. eine spezielle Schulung brauchen, wie das eben in den Ländern, die Sie evaluiert haben, der Fall ist. Das war mein Statement.

Volker Schneider: HPV-Test ab welchem Alter?

Ulrich Petry: HPV-Test durchaus ab 30 Jahren mit einer vernünftigen Triage.

Peter Hillemanns: Natürlich wäre es wünschenswert, ein organisiertes Screeningsystem mit einem populationsbezogenen Einladungssystem zu haben, das funktioniert. Zwei Fragen, die sich daran anschließen: Ist das in Deutschland umsetzbar und machbar? Ich habe da meine gewisse Skepsis, basierend auf Mammografiescreening, aber auch auf einer anderen Studie.

Zweite Frage, die sich daraus ableitet: Ist es eine unabdingbare Voraussetzung für die Implementation eines HPV-basierten Screenings? Ich glaube, nein. Warum? – Wie schon ausgeführt, kommen offensichtlich bis zu 80 % Frauen tatsächlich im Dreijahreszeitraum zum Gynäkologen. Entscheidend ist, dass bei denjenigen, die jährlich kommen, die auch sinnvollerweise weiterhin jährlich aus verschiedenen Gründen das in Anspruch nehmen wollen, nicht jährlich der HPV-Abstrich genommen wird, sondern dass dort klar gesagt wird: Es ist nur in einem dreijährigen Rhythmus abzunehmen. Das ist das Einzige, was tatsächlich

strukturiert, organisiert erfolgen darf und muss. Denn wenn bei jedem Besuch ein HPV-Test abgenommen wird, dann ist es natürlich von Nachteil, dann haben wir zu viele HPV-Positive. Das macht keinen Sinn. Aber das dreijährige Intervall, denke ich, ist machbar, in dem Setting, wie es Herr Petry geschildert hat. Ad 1.

Ad 2. Ich denke, dass die weitere Abklärung in Deutschland umsetzbar ist. Natürlich wäre es wünschenswert, das Ganze noch differenzierter zu machen und es in preußischer Akkuratesse perfekt durchzuexerzieren. Aber den Effekt eines HPV-Tests im primären Screening, meines Erachtens ab 35 Jahren und nicht davor, werden wir dann auch in unserem System sehen.

Sabine Dominik: Ich halte es nicht für übertragbar auf Deutschland. Ich denke, dass die Teilnahmerate in Deutschland bezogen auf drei Jahre gut und vergleichbar ist mit Einladungsmodellen in anderen europäischen Ländern. Ich sehe erhebliche datenschutzrechtliche Probleme. Ich sehe ein Fehlen der Infrastruktur. Was machen wir denn jetzt mit den Patientinnen, die HPV-positiv sind? Wie geht es dann weiter? Wer betreut diese Patientinnen? Die Patientinnen in Deutschland sind es so gewohnt, dass die ihren Gynäkologen oder ihre Gynäkologin haben. Das ist nebenher auch der Hausarzt für die junge Frau. In anderen europäischen Ländern gibt es das nicht. Da kann nicht jede Patientin zu ihrem Gynäkologen gehen. Die muss wahrscheinlich ins Krankenhaus gehen. Diese Struktur ist in anderen europäischen Ländern nicht vorhanden. Deswegen ist das System auf Deutschland nicht übertragbar. Hier ist es so: Die jungen Frauen und auch die älteren Frauen haben ihre gynäkologische Versorgung.

Datenschutzrechtliche Probleme habe ich angesprochen.

Ein ganz wichtiger Punkt ist: Welchen Test nehmen wir dann überhaupt? Nehmen wir den Hybrid-Capture-Test, der so auch in den Leitlinien hinterlegt ist? Wir wissen aber, dass der Hybrid-Capture-Test keine interne Kontrolle hat. Das heißt, wenn Sie aus Versehen ein leeres Röhrchen abgeben, dann ist das Ergebnis des Testverfahrens: Die Patientin ist HPV-negativ. Es passiert aber auch nicht selten, dass die Abstriche nicht genug DNA-Menge enthalten. Das heißt, wenn wir ein PCR-Verfahren nehmen, dann sagt uns die PCR: Die DNA-Menge ist nicht ausreichend. Es muss dann neu amplifiziert und angereichert werden, bis wir irgendwann doch ein Ergebnis bekommen. Das gibt so Hilfsmaßnahmen, um ein valides Ergebnis zu bekommen. All diese Möglichkeiten gibt es bei einem Hybrid-Capture-Test nicht. Wir müssen erst einmal herausfinden, welches Testverfahren überhaupt geeignet ist.

Nebenher möchte ich erwähnen, dass die HPV-Testverfahren, die wir jetzt anwenden, für die Indikationen, die ja gegeben sind, häufig negativ ausfallen, und zwar sowohl bei invasiven Karzinomen als auch bei schweren Dysplasien, also unserer deutschen Pap-Gruppe IVA. Das ist gar nicht so selten. Der Grund hierfür ist, dass der Punkt der Sensitivität unserer HPV-Testverfahren so eingestellt ist, dass es auch eine klinische Relevanz hat. Es kann aber sein, dass bei länger bestehenden HPV-Infektionen über Jahre hinweg – das sind gerade die persistierenden Infektionen, die auch mal eine schwere Dysplasie oder sogar ein Karzinom ausbilden können – durch die Zellteilungen DNA-Abschnitte detektiert werden, und zwar die

DNA-Abschnitte, an denen die Testverfahren ansetzen, also zum Beispiel die E1-Regionen oder die L1-Regionen.

Wir wissen aber auch, dass die invasiven Zervixkarzinome eigentlich alle HPV-bedingt sind. Eine Ursache für die Zervixkarzinome ist also HPV-DNA. Das wissen wir aber auch. Aber wenn wir uns diese Studien aus den Jahren 1999, zum Beispiel von Walboomers oder auch andere HPV-Studien zu invasiven Zervixkarzinomen, anschauen, dann sehen wir, dass im ersten Anlauf die HPV-Testverfahren, die wir für unsere Patientinnen nehmen, in etwa 85 % der Fälle positiv sind, dass aber bei den Karzinomen, wo erst einmal die Testergebnisse negativ ausfielen, sensitivere PCR-Methoden benutzt werden, um dann doch noch die DNA nachzuweisen.

Das heißt also, wir sehen in der täglichen Routine schwere Dysplasien, zytologisch, auch histologisch, die HPV-negativ sind. Das lässt sich auch erklären. Die Frage ist: Welches Testverfahren wollen wir überhaupt nehmen? Welches Testverfahren macht hier Sinn? Und sind wir so auf der sicheren Seite? Ich halte das Verfahren mit den beiden Säulen, Einladungsmodell alle drei Jahre mit HPV, nicht auf Deutschland übertragbar.

Klaus Koch: Ich glaube, man kann die meisten Aspekte, die Sie jetzt in Ihrem Beitrag angesprochen haben, unter „Schadenspotenzial“ zusammenfassen.

Herr Hillemanns, Sie empfehlen, wenn, dann HPV erst ab einem gewissen Alter einzuführen. Das ist ja auch damit begründet, dass unterhalb dieses Alters möglicherweise der Schaden höher ist als der Nutzen.

Mein Verständnis ist, dass auch Qualitätssicherungsprogramme in erster Linie darauf zielen, den Schaden eines Früherkennungsprogramms zu minimieren, natürlich auch den Nutzen zu optimieren, aber auch den Schaden zu minimieren. Ich glaube, das war eines der starken Argumente in Deutschland, die Mammografie als Programm einzuführen, um das Schadenspotenzial zu reduzieren. Vor dem Hintergrund, dass wir aus den Studien, die wir im Bericht ausgewertet haben, zu dem möglichen Schadenspotenzial von einem HPV-basierten Screening relativ zu einem zytologiebasierten Screening keine Aussage machen konnten, stellt sich für mich die Frage, ob Qualitätssicherungsprogramme so, wie sie in den Studien eingesetzt wurden, gerade dazu dienten, Schadenspotenzial zu minimieren und ob da ein Bedarf / die Frage der Übertragbarkeit auf Deutschland sich stellt. Erstens.

Zweitens. Eine generelle Bemerkung: Was Teilnahmeraten angeht, bewegen wir uns ja in der Diskussion um den nationalen Krebsplan im Moment in die Richtung, dass die Teilnahme an der Krebsfrüherkennung auf einer informierten Entscheidung beruht und sozusagen der Aspekt Teilnahmerate an sich sicher immer auch im Licht der informierten Entscheidung in Zukunft gesehen werden sollte. Aber die Frage war sozusagen der erste Punkt, Qualitätssicherung im Hinblick auf Schadensminimierung.

Sven Tiews: Ich glaube nicht, dass das System so auf die deutschen Verhältnisse übertragbar ist. Nicht zu vergessen bei der ganzen Situation beispielsweise in England ist, dass auch dort

im Dreijahresintervall zwar gescreent wird, die Patientinnen aber in der Zwischenzeit Zusatztermine in Anspruch nehmen, um sich vor Erkrankungen zu schützen. Dann ist es für mich auch weiterhin fraglich, wie ich mit einer HPV-Diagnostik eine Persistenz nachweise. Das geht de facto nur über eine PCR. Eine PCR ist hochsensitiv. Das kann zu falschpositiven Testergebnissen führen. Da ist dann wieder die Frage nach der klinischen Relevanz des Findings, das man hat, nehme ich nur die DNA oder die PCR-Technik. Das ist sehr schwierig, grundsätzlich zu entscheiden, um da dann auch genau zwischen Nutzen und Schaden zu differenzieren. Was kann ich mit dieser Technik erreichen? Das wollte ich noch anmerken.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte noch einmal deutlich machen, dass es hier an dieser Stelle eigentlich nicht um die Frage der Übertragbarkeit geht. Das ist eine Aufgabe des G-BA, zu erklären, welche Technik, in welcher Form, Datenschutzfragen zu klären, all diese Dinge. Für mich ist die entscheidende Frage – die Antworten zeichnen sich langsam ab –, die Studien, die wir als Nutzengrundlage herangezogen haben – … Sie sind sehr variantenreich und sehr vielfältig in den Prozessen, 2 Eckpunkte, 2 Säulen lassen sich aber über alle Studien identifizieren, langes, längeres Intervall, drei Jahre und organisiertes Modell. Die Frage ist jetzt nicht so sehr: Kann man das in Deutschland machen? Das ist Aufgabe des G-BA; der wird das ausführlich diskutieren. Sondern die Frage ist: Halten Sie diese Dinge für relevante Eckpunkte?. Da haben Sie sich unterschiedlich positioniert. Und der zweite Punkt ist: Gibt es – da würde ich gerne wieder ansetzen – über die beiden Punkte hinaus, die wir identifiziert haben, weitere Punkte, die Sie vor allen Dingen aus den Studien für bedenkenswert halten, dem G-BA noch mitzugeben als Grundlage für die Nutzenbewertung?

Ich möchte noch einmal auf einen Punkt hinweisen – das werden wir dem G-BA in dieser Form natürlich auch sagen und sagen müssen: Die Relation von Nutzen und Schaden – unabhängig davon, wie gut die Schadensinformation in den Studien war – hängt am Screeningintervall. Und sie ist anders – das ist völlig klar; nicht nur beim Zervixkarzinom, überall, wenn ich ein längeres Screeningintervall mache gegenüber einem kürzeren Screeningintervall. Das heißt also, wenn wir sagen, für diese Situation hier – und wir werden das so sagen müssen; das sind im Wesentlichen drei Jahre – ist die Situation Nutzen, denkbare Hinweise falsch positiv oder so etwas und Schadensaspekte so, dann heißt das auch, dass sie für ein Jahr absehbar anders wäre. Und dann heißt das auch, da wir nur diese Studien gefunden haben, dass wir für ein Einjahresintervall dem G-BA sagen müssen, dass wir dafür keine Daten haben. Da hilft uns auch die Teilnahmerate nicht, weil die Teilnahmerate eine Gemenge aus freiwilligen Entscheidungen ist, die zwischen einem Jahr und drei oder vier Jahren liegen kann. Die mindestens einmalige Teilnahme würde in einem Einladungsmodell natürlich gänzlich anders aussehen, weil man, wie Sie in Wolfsburg ja beschrieben haben, ja darauf dringen muss, dass die Intervalle wirklich eingehalten werden. Insofern ist die Erfassung in Deutschland ein Argument, zu sagen: Wir haben schon eine hohe Teilnahmerate. Die meisten Frauen kommen vielleicht auch nicht jährlich, sondern in größeren Abständen. Aber es ist etwas ganz anderes, ein dreijährliches Intervall in einem Einladungsmodell zu organisieren und auch im Wesentlichen nachzuhalten.

Also noch einmal: Aus Ihren Antworten zu der Frage, wie wichtig diese beiden identifizierten Punkte sind, haben Sie sich unterschiedlich geäußert.

Die Frage wäre jetzt noch: Gibt es andere Punkte aus den Studien als Basis für die Nutzenaussage, die wir berücksichtigen müssten als wichtige Eckpunkte, die Rahmenbedingungen sind, um diesen Nutzen zu erreichen?

Peter Hillemanns: Es sind noch einmal zwei Punkte aufgeworfen worden. Das eine, das auch von Ihnen, Herr Windeler, adressiert worden ist, ist das Schadenspotenzial.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Koch hat das auch gesagt.

Peter Hillemanns: Herr Koch hat das auch gesagt. Das Schadenspotenzial ist ein ganz wichtiger Punkt, den man wirklich im Fokus haben muss. Bemerkenswert ist für unsere Situation hier in Deutschland, dass wir, was das Schadenspotenzial betrifft, erfreulicherweise die Indikation zum wirklichen Schaden, nämlich zur Operation, zur Konisation, nicht leichtfertig wie die Amerikaner und auch viele andere Länder schon bei CIN 2 sehen, sondern dass wir sagen, der CIN 3, die eigentliche Präkanzerose, ist die Indikation für die Konisation. Das ist, denke ich, ein ganz wichtiger Punkt in all diesen Diskussionen, ob wir zytologiebasiert oder HPV-basiert unser Screening weiter fortführen, ist, dass wir dabei bleiben und den CIN 3 als Cut-off auch tatsächlich behalten und nicht runterschieben lassen in Richtung CIN 2. Das ist insofern ein wichtiger Punkt, als allein auch in der finnischen Studie schon CIN 1+ mit hineingenommen worden ist als eine mögliche Indikation für die Therapie. Das ist wichtig für das Schadenspotenzial, weil wir halt in Deutschland sagen, es ist die CIN 3 – nicht immer wird die Histologie genommen; in manchen Fällen ist es auch der Pap IVA. Wir müssen da sagen, erfreulicherweise ist der Pap IVA in seiner Trefferquote so weit halbwegs zuverlässig, dass wir nicht zu viele Kollateralschäden dadurch erzielen. Deswegen: Schadenspotenzial bei Einführung eines HPV-Screenings hält sich, glaube ich, deutlich in Grenzen, weil wir vorneweg Zytologie IVA oder Histologie CIN 3 haben. Das hängt nicht so sehr an der Zytologie oder an dem HPV-Screening.

Der zweite Punkt, was den HPV-Test betrifft, lässt sich relativ schnell klären und beantworten. Es gibt mittlerweile sogenannte Guidelines, die konzertiert verabschiedet worden sind, bezüglich der Qualität des HPV-Tests. Auch das ist ein ganz wichtiger Punkt, wenn wir darüber reden. Das ist eine Qualitätsanforderung, die in einem gemeinsamen Papier, publiziert von Chris Meijer 2009, niedergelegt worden ist. Sie sind extrem wichtig und eine extreme Vorgabe auch für die Pharmaindustrie oder Diagnostikindustrie, dass sie sich daran hält. Nur dann können wir wirklich sicher sein, dass der HPV-Test das hält, was er auch verspricht.

Drittens, Screeningintervall. Das ist zweifelsohne ein ganz wichtiger Punkt für HPV. Aber Screeningintervall spielt natürlich auch eine Rolle im zytologischen Screening. Warum? – Das ist ganz klar: Wir haben doch in der Realität viele Fälle eines Pap IIW, IIK. Manche Zytologien geben diesen Befund gar nicht heraus. Das ist bemerkenswert, aber im Alltag ist das schlichtweg so. Wenn Sie jährlich diese Art von ASCUS IIW haben, dann triggert der

gegebenenfalls dreimonatliche Kontrollen. Das heißt, wir haben darüber nicht unbedingt den gleichen operativen Schaden, dass tatsächlich gleich die Operation dadurch induziert wird, aber eine psychische Bürde, eine unheimliche Verschwendung im Gesundheitssystem. Das heißt, man muss auch die Zytologie mit diesen IIW gerade in dem Alter der jüngeren Frauen sehen, die häufig dann HPV-induzierte leichte Veränderungen haben. Also, auch das ist ein Problem. Das muss man bei der Nutzen / Schaden-Abwägung mit ins Kalkül ziehen.

Ulrich Petry: Es gibt zwei Elemente, die meines Erachtens diese ganzen Studien auch noch typischerweise in sich haben neben den genannten Punkten Intervall, mindestens drei Jahre und Einladungskonzept. Das eine ist, dass auffällige Screeningbefunde, wie auch immer die in den einzelnen Studien definiert waren, durch ein Managementkonzept in einer spezialisierten Sprechstunde, typischerweise in einer Kolposkopie- oder Dysplasie-Sprechstunde, abgeklärt wurden. Das ist nicht selbstverständlich. Das ist in Deutschland bei Screeningbefunden nur ausnahmsweise der Fall. Das heißt, hier läuft Abklärung im Moment völlig anders. Das andere ist, nicht nur einzuladen, sondern auch die Qualität bei der Einhaltung der vorgegebenen Patientenpfade zu überwachen. Auch das haben die Studien alle gemacht bis zu einem gewissen Grad. Und ich halte diese beiden Dinge für qualitätsverbessernd, qualitätssteigernd. Das ist auch etwas, was wir in Wolfsburg umsetzen. Und wenn wir das nicht machten, wir haben trotzdem – das ist Real World – Patienten, die sich nicht an Vorgaben halten. Da geht auch mal bei uns ein Befund durch und kommt ein bisschen später ran. Das führt sofort zu einer Verschlechterung. Wenn wir das nicht hätten, sähen wir in Wolfsburg eine mindere Qualität trotz HPV-Testung. Ich denke, nur wenn die verschiedenen Dinge ineinandergreifen, bekommt man ein optimales … Vielleicht leben wir in einer Perfect World in Wolfsburg. Selbst wenn man sagt, das muss ja nicht ganz auf dem Niveau sein, aber um sich dem anzunähern, sind das, glaube ich, weitere Elemente, die unverzichtbar sind.

Moderator Jürgen Windeler: Zum Verständnis: Das wären jetzt im Grunde Einzelaspekte, die sozusagen zu dem organisierten qualitätsgesicherten Screening gehören würden?

Ulrich Petry: Man könnte es sich auch ohne Kolposkopie vorstellen, dass man einen anderen Abklärungsmodus findet. Sonst wäre ja auch vorstellbar, dass man sagt, jeder Gynäkologe kann doch kolposkopieren und das für sich abklären, wenn bei seiner Patientin auffällige Befunde auftreten. Das wäre der Klarstellung halber schon wichtig, dass man das als ein Charakteristikum … das allen diesen Studien, die Sie bewertet haben, ja innewohnt. Die haben es zwar teilweise unterschiedlich gemacht, wie es zu definieren ist beim Kolposkopieerfolg. Die Italiener haben viel mehr kolposkopiert als die Finnen. Aber letztendlich sind alle durch den Flaschenhals einer dann auch beratenden und gut informierten Spezialsprechstunde.

Sabine Dominik: Kurz zu Herrn Hillemanns: Der Hinweis, dass wir natürlich eine Anzahl von kontrollbedürftigen zytologischen Befunden haben, ist in der Tat so, aber es sei auch der Hinweis erlaubt, dass, wenn wir die Screeningintervalle verlängern, der Anteil der kontrollbedürftigen Zytologien sich erfahrungsgemäß deutlich erhöht, weil wir ja viel sensitiver und viel sensibler uns die Zellen anschauen müssen. Die Anzahl der

kontrollbedürftigen Befunde wird also sicherlich nicht geringer, sondern mit allergrößter Wahrscheinlichkeit höher, wie es auch in England ist.

Ihr Auftrag war, RCTs zu untersuchen. Das haben Sie auch, denke ich, sehr, sehr gut gemacht. Ich bin sehr zufrieden damit. Aber ich muss trotzdem eines loswerden: Wenn wir uns die invasiven Zervixkarzinome anschauen, wenn wir uns die Patientinnen anschauen, die mit dem invasiven Zervixkarzinom ankommen, dann – das muss ich an dieser Stelle einmal sagen – sind das zu über 90 % der Fälle die Patientinnen, die überhaupt nicht an der Krebsvorsorge teilgenommen haben, also weder beim HPV-Screening waren noch zu zytologischen Untersuchungen gegangen sind. Wenn wir den Patientinnen etwas Gutes tun wollen – ich weiß nicht, wie wir es schaffen, … Aber man muss es einfach im Hinterkopf behalten. Die Patientinnen mit den Karzinomen sind … Letzte Woche hatte ich zwei Fälle, zwei Pap V. Die eine war zehn Jahre nicht gegangen, und die andere war 20 Jahre nicht gegangen. Das war letzte Woche. Darüber gibt es auch Studien. Das möchte ich an dieser Stelle einmal sagen.

Ulrich Petry: Ganz kurze Anmerkung: Wenn Sie zum HPV-Screening switchen, dann ändert sich das schlagartig. In dem HPV- Projekt ist das nur eine Minderheit. Wir haben zwei Drittel aller Karzinome bei regelmäßig oder halbwegs regelmäßig teilnehmenden Frauen gefunden, die in den letzten dreieinhalb Jahren bei der zytologischen Vorsorge waren.

Volker Schneider: Wo stehen die Daten?

Ulrich Petry: Die gebe ich Ihnen gerne. Das war nur eine Anmerkung, auch nur aus der Praxis.

Volker Schneider: Ich möchte noch einmal auf das Thema Harm kommen. Wir sind uns ja alle einig, HPV in der ersten Runde ist deutlich sensitiver als Zytologie. Keine Frage. Net Benefit ist Benefit minus Harm. Und zu Harm gehört eben nicht nur die Operation, sondern auch die Nachuntersuchungen. Das lässt sich meiner Meinung nach nur darstellen, wenn ich Sensitivität, Spezifität und vor allem negativen und positiven Prädiktionswert habe. Den hatten Sie nicht. Sie haben neun Endpunkte definiert, und davon – ich korrigiere mich: invasives Zervixkarzinom … Fünf von den neun Endpunkten konnten Sie nicht beurteilen, unter anderem Harm. Das bedeutet eben auch Nachuntersuchungen.

In der amerikanischen Studie haben wir jetzt versucht, die Prädiktionswerte zu berechnen. Wir haben dann praktisch die Originaldaten genommen und haben Prädiktionswerte berechnet in diesen sieben Studien. Und die kommen zu dem Ergebnis, der negative Prädiktionswert des HPV-Tests ist bekanntermaßen sehr hoch, aber der der Zytologie war auch zwischen 97 und 99 %. Sie wissen selbst, die Inzidenz oder die Prävalenz der Erkrankung, die eingeht in die Prädiktionswerte, ist sehr wichtig, und die ist sehr niedrig. Das heißt, der Krankheitsbefund in der Population ist 2 %. Das heißt, wenn Sie nichts machen, haben Sie auch einen negativen Prädiktionswert von 98 %. Auf der anderen Seite: Der positive Prädiktionswert ist meiner Meinung nach ganz entscheidend. Und der positive Prädiktionswert des HPV-Tests in diesen sieben Studien – in fünf war es möglich, zu berechnen – war um die 10 %. Das heißt, Sie

haben dann im Grunde unter zehn positiven Patientinnen eine, die die Läsion hat. Damit schaffen Sie ein sehr großes Potenzial, die Sie dann durch Triage durchführen müssen. Was nehmen Sie dann für die Triage? – Sie nehmen den Test, den Sie vorher abschaffen wollten, die Zytologie, wegen schlechter Sensitivität. Die Risikogruppe, die ja einer höheren Aufmerksamkeit bedarf, untersuchen Sie jetzt mit Zytologie mit einer angeblich so schlechten Sensitivität von 50 %. Das heißt, das Konzept des Triages macht für mich im Grunde wenig Sinn. Ein guter 10%iger positiver Prädiktionswert ist für einen Screeningtest ausgesprochen schlecht.

Moderator Jürgen Windeler: Es gibt noch schlechtere, die in Deutschland in der Versorgung sind. Ich glaube, ich muss an der Stelle noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns wirklich primär für den Nutzen interessieren, also für das Ende der Kette.

Vielleicht noch den einen Hinweis: Auch in den Studien, auch im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses, ist von Abschaffen nicht die Rede, sondern es geht darum, sich in den Studien auch sozusagen das Add-on anzugucken. Nur noch einmal zur Sortierung, damit es hier auch gesagt ist.

Ulrich Petry: Es war nur eine kurze Anmerkung, weil wir bei uns im Konzept von dieser Triage Zytologie schon weg sind und im Moment mit dual-stained P16 bessere Erfolge erzielen, eben gerade, weil wir auch in der Triage-Situation da reichlich Durchrutscher hatten mit der Zytologie.

Volker Schneider: Jetzt muss ich wieder fragen: Ist das veröffentlicht?

Ulrich Petry: Ja, in Cytology and Oncology. Gebe ich Ihnen gleich gerne.

Peter Hillemanns: Ich wollte in die ähnliche Richtung. Es ist immer die Frage des Geldes. Wie viel Geld haben wir? Wir haben mittlerweile schon sehr gute Testverfahren. Ich wollte im Prinzip auch auf dual-stained abheben. Das heißt, wenn wir genügend Geld im Gesundheitssystem haben, können wir uns darauf konzentrieren. Das ist das Eine.

Das Zweite ist – das muss ich schon sagen: Es gibt einen Unterschied zwischen der Screeningzytologie und der Differenzialzytologie.

Volker Schneider: Aber was ist der?

Peter Hillemanns: Das ist es. Wenn ich weiß, dass der HPV positiv ist, und ich schaue mir dann die Zytologie an, komme ich auf ganz andere Werte, als wenn ich geblindet mir einen zytologischen Befund anschaue. Das ist eben das Entscheidende, dass in der Abklärung die Zytologie einen ganz anderen Stellenwert besitzt, auch eine hohe Spezifität hat – das ist klar. Insofern ist es ohne Weiteres umsetzbar, nach einem perfekt guten sensitiven Screeningassay einen guten spezifischen differenzialdiagnostischen zytologischen Abstrich durchzuführen.

Volker Schneider: Wer macht den?

Peter Hillemanns: Das machen die gleichen Zytologen wie vorher auch.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt den Eindruck, dass wir die Übertragbarkeit dieser Daten, was diese beiden Säulen anging – wie gesagt, wir reden im Moment an dieser Stelle, im G-BA ist das dann anders, nicht über die praktische Umsetzung; das ist eine andere Baustelle, erschöpfend behandelt haben.

Reinhard Bollmann: Was Prof. Hillemanns sagt, das möchte ich von meiner Seite ein bisschen anders fassen. Und zwar betrifft das ein bisschen die Methodik der Studien. Nehmen wir einmal die Gruppe HPV-positiv, also molekular HPV-positiv und zytologisch negativ. Das wird immer gegeneinandergestellt. Da wird also eine molekulare Methode verglichen mit einer morphologischen Methode, die eigentlich zellulare Veränderungen nachweisen soll, die Richtung Präkanzerose gehen, sprich die Dysplasie. Das ist ja nicht Aufgabe der HPV-Tests. Ich meine, da werden Äpfel mit Birnen verglichen. Man geht nämlich von falschen Voraussetzungen aus. Auch die Zytologie kann einen HPV-Effekt erkennen. Aber zumindest in Deutschland dürfen wir das in vielen Fällen gar nicht diagnostizieren. Das fällt in die negative Gruppe Pap II. In der Münchener Nomenklatur steht unter anderem: „Pap II – Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen“. Wenn ich also beide Methoden vergleiche, dann muss ich auch sagen: Die Zytologie kann das auch erkennen. Ich behaupte, dass viele Fälle, wo „zytologisch negativ“ gesagt wird, da sind keine Dysplasien drin, aber man sieht HPV-Zeichen. Was Prof. Hillemanns gerade gesagt hat, ist das ja. Wenn man wirklich nach diesen HPV-Zeichen sucht – man braucht vielleicht eine andere Nomenklatur oder einen zusätzlichen Satz dazu –, dann kann man diese Dinge auch sehen. Diese HPV-Zeichen – das hat sich in der Vergangenheit gezeigt – sind sehr sensitiv und korrelieren immer mit dem PCR-Nachweis von HPV-DNA. Ob der jetzt in der präkanzerösen Läsion drin ist, ist etwas anderes.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal zum Versuch eines Abschlusses von TOP 3 der Hinweis: Das IQWiG hat sich auftragsgemäß in dem ganzen Bericht nur zu der Frage geäußert: Bringt vor allem zu einer zytologiebasierten Strategie der zusätzliche Baustein HPV einen Vorteil? An der Stelle kommen wir zu dem Ergebnis: Es gibt Hinweise, dass es einen Vorteil gibt. Und die Hinweise – wir haben es vorhin diskutiert – beruhen auf dem Verzerrungspotenzial der Studien. Die entscheidende Frage ist: Haben die Frauen etwas davon? Diese Frage würden wir im Sinne eines Hinweises bezüglich des invasiven Zervixkarzinoms natürlich – zur Mortalität weiß man hier naturgemäß nicht sehr viel; das haben wir auch nicht betrachtet – mit Ja beantworten. Und zu allen anderen Fragen, auch speziell zu Sensitivitäten und Spezifitäten, haben wir uns nicht differenziert geäußert, weil das auch nicht mehr Thema hier war. Dass man diesen Punkt unter dem Aspekt Schaden, Prädiktionswert und Ähnlichem betrachten müsste, ist noch mal eine andere Dimension, wobei wir uns auch bei dem Schaden eher für die Frage der klinischen Schäden, also entweder invasive Eingriffe, Konisation oder möglicherweise auch Folgeprobleme, interessiert hätten, zu dem wir aber nichts gefunden haben.

Thomas Schelhorn: Noch eine Frage – das ist mir jetzt nicht ganz klar geworden. Sie sagen, Sie urteilen das HPV-Screening nur als Zusatz zum existierenden zytologischen Screening, nicht als Ersatz für das zytologische Screening. Ist das korrekt?

Yvonne Zens: Beides, allein oder in Kombination mit dem zytologischen Screening.

Thomas Schelhorn: O. k.

Volker Schneider: Ich habe noch eine Frage. Sie sagen, das war nicht unsere Aufgabe. Hier steht ganz klar: Die im Berichtsplan / Vorbericht festgelegten relevanten Endpunkte sind achtens Sensitivität, Spezifität der diagnostischen Testverfahren.

Yvonne Zens: Da möchte ich Sie auf die Zwischenüberschrift „Ergänzend darzustellende Endpunkte“ hinweisen.

Volker Schneider: O. k.

Moderator Jürgen Windeler: Wir schließen jetzt TOP 3 ab und kommen zu

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es Ihrerseits Wortmeldungen hierzu?

Peter Hillemanns: Da schließt sich wieder der Kreis. Ich beziehe mich auf die Tabelle bezüglich CIN 3+ und hätte gerne etwas gewusst. Ich sehe ein signifikantes p in dieser Metaanalyse, wenn man es so bezeichnen mag. Ich kann aber den RR nicht erkennen. Und ich kann auch nicht die Konfidenzintervalle erkennen. Können Sie dies noch einmal erklären?

Guido Skipka: Ich nehme an, Sie sind bei Abbildung 5.

Peter Hillemanns: Ja, bei Abbildung 5.

Guido Skipka: Und zwar in der Screeningrunde 1. Oder sind Sie in der Screeningrunde 2, im unteren Teil der Abbildung?

Peter Hillemanns: Das ist Screeningrunde 1 und 2. Beide habe ich vor mir liegen.

Guido Skipka: Screeningrunde 2 ist relativ einfach. Sie sehen diesen Diamanten in der letzten Zeile, der das metaanalytische Ergebnis widerspiegelt, und rechts unten die letzten beiden Angaben: 0,47 ist das errechnete mittlere relative Risiko und dahinter die entsprechenden Konfidenzgrenzen zur Präzision der Schätzung.

Bei Screeningrunde 1 fehlt die Zeile „Gesamt“, weil die Heterogenität so groß ist, dass wir diese Ergebnisse nicht sinnvoll zusammenfassen. Allerdings sehen Sie natürlich in den letzten beiden Spalten wieder für die einzelnen Studien das jeweilige relative Risiko mit entsprechendem Konfidenzintervall.

Peter Hillemanns: O. k. Ich habe noch eine Frage: „Gesamteffekt“, bezieht sich das dann sowohl auf Screeningrunde 1 als auch auf Screeningrunde 2 oder nur auf Screeningrunde 2?

Guido Skipka: Das ist nur zur Screeningrunde 2. Wir haben die Ergebnisse generell aufgeteilt nach Screeningrunden.

Peter Hillemanns: Danke.

Sabine Dominik: Ein Punkt noch: Es ist eben so, dass doch gerade aktuell noch einige Veröffentlichungen auftauchen oder gerade geschehen, ganz aktuell in der Acta Cytologica. Da muss ich noch auf eine Arbeit hinweisen aus Australien von Annabelle Farnsworth, die invasive Zervixkarzinome und auch hochgradige Dysplasien, also CIN 2+, HPV-getestet hat. Diese Veröffentlichungen möchte ich Ihnen auch gleich geben. Ich möchte eines daraus vorlesen. Und zwar waren zum Beispiel zwölf bis 24 Monate vor der histologischen Diagnose hochgradige Dysplasie 22 % der Patientinnen HPV-negativ. Sechs bis zwölf Monate vor der histologischen Diagnose schwere Dysplasie waren 14 % der Fälle HPV-negativ. Plattenepithelkarzinome waren in 8 % der Fälle HPV-negativ. Hochgradige, also schwere Dysplasien und Adenokarzinome in situ waren in 13 % HPV-negativ. Adenokarzinome in situ waren in 37 % der Fälle HPV-negativ. Und endozervikale Adenokarzinome waren in 80 % der Fälle HPV-negativ. Das ist das Aktuelle, was wir aus Australien wissen. Diese Studie möchte ich Ihnen auch gleich überreichen.

Ulrich Petry: Mit welchem Test war das?

Sabine Dominik: Hybrid Capture Test.

Peter Hillemanns: Das ist interessant. Es gibt viel zu sagen zu dieser Publikation.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht darf ich noch eine Ergänzung machen, weil wir ja vorhin über die Frage „Nachlieferung von Daten zu Registern“ gesprochen haben. Wie gesagt, wir sind im Moment in der Endphase der Bewertung. Trotzdem – wir haben es vorhin diskutiert – ist es natürlich eigentlich ein sehr unerfreuliches Ergebnis, dass wir zum Nutzen jetzt etwas wissen, aber zum Schaden eigentlich sagen müssen: Wir haben gar keine Daten. Wenn Sie also irgendwo Informationen kennen, haben, die uns an dieser Stelle – klinische Schadensereignisse meine ich damit; nicht die Frage Sensitivität, Spezifität, das ist eine andere Baustelle – weiterhelfen, also Konisation speziell, dann wären wir natürlich daran interessiert. Im Moment sind wir nämlich in der Situation – das ist nie schön für so einen Bericht –, dass wir sagen müssen, zum Schaden liefern diese Studien jedenfalls keine für uns belastbaren und verwendbaren Ergebnisse. Klaus Koch hat bereits auf die sehr kleinen Fallzahlen hingewiesen, die in diesem Fall immer ausreichend waren, um einen solchen Hinweis abzuleiten. Trotzdem ist bei diesen kleinen Fallzahlen und bei der offensichtlichen Seltenheit dieser Ereignisse natürlich das Schadenspotenzial von ganz besonderer Bedeutung. Das ist ein bisschen ein Missverhältnis, würde ich mal beschreiben, was wir hier feststellen. Falls es also irgendwo noch Infos gibt, die Sie haben …

Volker Schneider: Das wird bestätigt in der US-Studie. Kernfrage Nr. 5 war: „Harms of HPV testing. They did find 44 Papers. They only used 5 but that was only psychologic“.

Peter Hillemanns: Muss man aber klar dann auch das Statement wirklich schriftlich festhalten. Ich habe das in meinem Kommentar zu dem Vorbericht auch so artikuliert. Es gibt ganz unterschiedliche Indikationen zur Konisation in den verschiedenen Ländern. Das heißt, Sie können die Studien bezüglich des Schadens nicht eins zu eins miteinander vergleichen. Die Amerikaner sehen die Indikation bei der CIN 2+. Ich kenne viele Amerikaner, die schon bei der CIN 1 eine Konisation durchführen.

Zweitens. Die Finnen – das haben Sie auch entnommen – sehen auch die Indikation bei der CIN 1+ für die Konisation. In Deutschland sehen sie die bei der CIN 3. Das heißt, wenn Sie tatsächlich eine akkurate Schadensanalyse durchführen, dann müssen Sie im Grunde genommen die Standards, die wir hier in Deutschland haben – das betrifft ja die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland, TOP 3 … dann sollten Sie die Indikationen dann abgreifen. Einfach nur zu sagen, in Finnland machen die CIN 1 und machen eine Konisation, das können Sie nicht auf unser System übertragen, weil wir eine ganz andere Vorstellung haben, ab wann wir eine Konisation durchführen. Insofern ist die Vergleichbarkeit der Studien – da gebe ich Ihnen recht … Da haben Sie hier ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Das ist wahrscheinlich das größte und ausgeprägteste Verzerrungspotenzial, was es überhaupt gibt, bezüglich des Schadens, weil das national deutlich unterschiedlich gehandhabt wird.

Moderator Jürgen Windeler: Ich stimme Ihnen ja zu, aber das ist genau der Grund. Diese Auswertungen und Aussagen haben wir ja nicht gemacht. Aber die Aussagen, die wir eigentlich hätten machen wollen, nämlich zu einer deutschen oder deutschähnlichen Versorgungssituation jetzt etwas zum Schaden zu quantifizieren, konnten wir nicht machen. Das ist natürlich eine bedauerliche Situation, muss man mal ehrlich sagen, auch für die zukünftigen Beratungen im G-BA, der sich natürlich die Frage stellen wird: „Was haben wir davon?“ und „Was bezahlen wir dafür?“ – „bezahlen“ im Sinn von medizinischen Ereignissen. An der Stelle zum Schaden keine und zu den Vorteilen Informationen zu haben, ist keine, auch für Abwägungssituationen nicht, schöne Situation. Dass das auf spezielle deutsche Vorgehensweisen oder jedenfalls deutsche Sollvorgehensweisen bezogen werden muss, kann ich nachvollziehen. Solche Stratifizierungen mögen die Studien auch möglich machen. Aber die Bewertungen, die wir dazu gemacht haben, ließen jedenfalls keine Aussagen zu.

4.3.6 Verabschiedung

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Dann bedanke ich mich dafür, dass Sie so rege und interessiert dabei gewesen sind, unsere Frage zu unserer Zufriedenheit beantwortet haben, zur Klärung beigetragen haben. Ich bedanke mich, dass Sie da waren, und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ..... **A 1**

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... **A 2**

A 1.1 Abbott GmbH & Co. KG ..... **A 2**

A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Zytologie ..... **A 6**

A 1.3 Dr. Steinberg und Partner ..... **A 18**

A 1.4 Gen-Probe Deutschland GmbH ..... **A 29**

A 1.5 Institut für Pathologie, Bonn ..... **A 32**

A 1.6 QIAGEN GmbH ..... **A 37**

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen ..... **A 41**

A 2.1 Dominik, Sabine ..... **A 41**

A 2.2 Petry, Karl Ulrich ..... **A 51**

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Abbott GmbH & Co. KG

Autoren:

Martens-Düring, Beate
Pfeifer, Karin

EINGEGANGEN
12. Juli 2011

Schriftliche Stellungnahme

Zu dem am 06.06.2011 veröffentlichten Bericht S10-01 „Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms" nehmen wir im folgenden Stellung.

Die sehr gute Qualität der Recherche gibt ein umfassendes Bild zum Status der HPV-Diagnostik und der klinischen Wertigkeit des HPV-Tests im Primärscreening. Aus unserer Sicht ist das HPV-Screening hilfreich zur frühen Erfassung des Zervixkarzinoms. Allerdings sehen wir im Kapitel 1.3.4. „Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms" einige Schwachstellen, auf die wir gerne eingehen möchten.

Generell:
Die namentlich zitierten HPV-Testverfahren reflektieren -mit Ausnahme des HC2-Tests– nicht repräsentativ die aktuell bei den Laboratorien eingesetzten Testverfahren.

Im Einzelnen:

zu „HPV-Testverfahren" (S. 15; 2. Absatz) Zitat: *Für die HPV-Typisierung stehen inzwischen mehrere kommerziell erhältliche Kits zur Verfügung:*

Aufgrund der Deadline der Literaturrecherche (02.09.2010) entsprechen die Angaben zu derzeit kommerziell verfügbaren HPV-Tests im Bericht nicht dem aktuellen Stand. Die Fortführung der Recherche ist allerdings essentiell, da in der neueren Literatur neue methodische Ansätze beurteilt wurden, welche die Erkennung relevanter Hochrisiko-HPV-Typen mit der Genotypisierung von HR-HPV-Typen mit dem höchsten onkogenen Potential ermöglichen (Schiffmann et al. 2011 J Natl Cancer Inst 103:368-383 - *pdf/Ausdruck anbei* -; Poljak & Kocjan 2010 Expert Rev Anti Infect Ther 8:1139-1162 - *Sonderdruck anbei* -).
Zum Beispiel weist der Abbott RealTi*me* High Risk HPV Test 14 Hochrisiko-HPV Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68) nach und typisiert im gleichen Test-Ansatz die HPV-Typen 16 und 18. Eine Zusammenstellung der Literaturstellen, welche die Leistungsdaten des Abbott RealTi*me* High Risk HPV Tests beschreiben, ist dem Anhang zu entnehmen.

Richtigerweise wurde bereits im Kapitel 1.1.2. „Die Rolle der humanen Papillomviren (HPV)" speziell auf die besondere Bedeutung von HPV 16 und HPV 18 hingewiesen. Es ist daher wichtig, die HPV-Testsysteme auf die differenzierte Erfassung (Einzelnachweis) von HPV 16/HPV 18 zu prüfen, da durch diese beiden Typen 60-70% aller Zervixkarzinome hervorgerufen werden und eine zielgerichtete und umgehende therapeutische Intervention ermöglicht wird (Kahn et al. 2005 J Natl Cancer Inst 97:1072 – 1079 – *pdf/Ausdruck anbei).* Deren gesonderte Erkennung wird von verschiedenen Autoren auch für das Primärscreening vorgeschlagen (z.B. Kjaer et al. 2010 J Natl Cancer Inst 102:78-188 – *pdf/Ausdruck anbei).* Dieser Sachverhalt ist in dem vorliegenden Bericht in der Beschreibung kommerzieller Testverfahren nicht addressiert.

zu: „Diagnostische Testgüte von HPV-Tests" (S.15)

Ausgehend von den Guidelines der American Cancer Society, die den HC2-Test zum Zervixkarzinomscreening empfiehlt, wurden von einem Experten-Gremium Richtlinien zur Bewertung neuer, DNA-basierter Nachweisverfahren von Hochrisiko-HPV für das Primärscreening von Frauen über 30 Jahren erstellt (Meijer et al. 2009 Int J Cancer 124:516-520 *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789446/pdf/nihms159793.pdf).*
Die hier vorgelegten Kriterien zur Ermittlung der klinischen Leistungsdaten und der Reproduzierbarkeit von HPV DNA-Tests ziehen den HC2-Test als Referenz heran, geben die Mindestgröße der entsprechenden Stichprobe zur Sicherstellung statistischer Signifikanz vor, sowie ein Maß für die maximale Abweichung von den Leistungsdaten des HC2 Tests.
Diese Empfehlungen werden seither von Diagnostika-Herstellern zur Qualifikation neuer HPV DNA-Tests für das Primärscreening herangezogen. Es wird daher empfohlen, dies im methodischen Kapitel zu reflektieren.

Im Rahmen von Studien, die in verschiedenen Ländern durchgeführt wurden, hat der Abbott RealTi*me* High Risk HPV-Test die o.a. Kriterien vollständig erfüllt (Poljak et al. 2011 J Clin Microbiol 49:1721-1729 – *pdf/Ausdruck anbei* -; Carozzi et al. 2011 J Clin Microbiol 49:1446-1451 –*pdf/Ausdruck anbei*-; Hammas et al. Eurogin 2010, abstract SS 8-8;http://www.eurogin.com/2010/EUROGIN2010_Abstracts.pdf).
Darüber hinaus liefert der Test noch den differenzierten Einzelnachweis der beiden wichtigsten Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 (vgl. Anhang).

Anhang

Principles and analytical performance of Abbott RealTi*me* High Risk HPV test
Huang S, Tang N, Mak W-B, Erickson B, Salituro J, Li Y, Krumpe E, Schneider G, Yu H, Robinson J, Abravaya K
2009 J Clin Virol 45 S1:S13-S17 (Sonderdruck anbei)

High-risk HPV detection and concurrent HPV 16 and 18 typing with Abbott RealTi*me* High Risk HPV test
Tang N, Huang S, Erickson B, Mak W-B, Salituro J, Robinson J, Abravaya K
2009 J Clin Virol 45 S1:S25-S28 (Sonderdruck anbei)

Clinical performance of Abbott RealTi*me* High Risk HPV test for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal cytology
Huang S, Erickson B, Tang N, Mak W-B, Salituro J, Robinson J, Abravaya K
2009 J Clin Virol 45 S1:S19-S23 (Sonderdruck anbei)

Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia
Kovanda A, Juvan U, Kocjan B J, Seme K, Jančar, Vrtačnik Bokal E, Poljak M
2009 Acta Dermatoven APA 18:47-52 (http://www.actaderma.org/acta-apa-09-2/1.pdf)

Fortsetzung Anhang:

The Abbott RealTi*me* High Risk HPV test: Comparative evaluation of analytical specificity and clinical sensitivity for cervical carcinoma and CIN 3 lesions with the Hybrid Capture 2 HPV DNA test
Poljak M, Kovanda A, Kocjan B J, Seme K, Jančar N, Vrtačnik-Bokal E
2009 Acta Dermatoven APA 18:94-103 (Sonderdruck anbei)

Comparison between the Abbott RealTi*me* High Risk HPV assay and the Hybrid Capture 2 assay for detecting high-risk human papillomavirus DNA in cervical specimens
Kaliterna V, Zidovec Lepej S, Vince A
*2009 J Med Microbiol 58:1662-*1663
(http://jmm.sgmjournals.org/content/58/12/1662.full)

Performance of the Abbott RealTi*me* High-Risk HPV Test in Women With Abnormal Cervical Cytology Smears
Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, Liddle S, Dina R, McCarthy J, Buckley H, Bergeron C, Soutter W P, Lyons D, Szarewski A
2010 J Virol Meth 82:1186-1191 (Sonderdruck anbei)

Comparison of clinical performance of Abbott RealTi*me* High Risk HPV test with Hybrid Capture 2 assay in a screening setting
Carozzi F M, Burroni E, Bisanzi S, Puliti D, Confortini M, Rossi G P, Sani C , Scalisi A, Chini F
2011 J Clin Microbiol 49:1446-1451 (pdf/Ausdruck anbei)

Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTi*me* High Risk HPV test and Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening
Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Učakar V, Hillemanns P, Vrtačnik Bokal E, Jančar N, Klavs I
2011 J Clin Microbiol 49: 49:1721-1729 (pdf/Ausdruck anbei)

Efficacy of Abbott RealTi*me* High Risk HPV test in evaluation of atypical squamous cells of undetermined significance from an Asian screening population
Wong O G-W, Lo C K, Szeto E, Cheung A N-Y
2011 J Clin Virol 51:136-138 (pdf/Ausdruck anbei)

A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Zytologie

Autoren:

Schneider, Volker

STELLUNGNAHME DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ZYTOLOGIE ZUM VORBERICHT

„Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms“

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27, 51105 Köln
E-mail: berichte@iqwig.de

Projekt Nr. S10-01

Veröffentlichung: 14. Juni 2011
Anhörung bis zum 12. Juli 2011

Folgende Gesellschaften unterstützen diese Stellungnahme:

Berufsverband der Frauenärzte (BVF),
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC),
Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD)

Kontaktadresse:
PD Dr. Volker Schneider, [redacted]
Mitglied des Vorstandes der Dt. Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
[redacted]

SACHSTAND

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen seiner Beratungen zur Neufassung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien am 19. Dezember 2006 die Einbeziehung der HPV-Diagnostik in die Früherkennungsuntersuchung für das Zervixkarzinom abgelehnt. Tragende Gründe waren[1]

1.der fehlende Nachweis, dass die Zervixkarzinom-Inzidenz und –Mortalität durch einen HPV-Test als primäre Früherkennungsuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Zytologie) gesenkt werden kann;
2. Unklarheit über das Vorgehen bei unauffälliger Zytologie und positivem HPV-Test, eine Konstellation, die in den zugrunde gelegten Studien bei bis zu 12 % der untersuchten Frauen auftrat.
Der G-BA stellte daher 2006 fest, dass „*die Abstrichuntersuchung mittels konventioneller Zytologie derzeit der Goldstandard beim Zervixkarzinom-Screening ist. Eine Änderung des Primärtests kann derzeit nicht empfohlen werden.*“

Da das primäre HPV-Screening damals Gegenstand mehrerer großer Studien in Europa war, sollten Abschluss und Veröffentlichung dieser Studien abgewartet werden. Diese Studien sind inzwischen beendet und veröffentlicht. Sie sind die Grundlage für den vorliegenden Vorbericht des IQWIG. Für die weitere Beratung über die Organisation des Screenings sollten außerdem die Ergebnisse einer vom G-BA in Auftrag gegebenen Studie zur Evaluation der Teilnahmerate bei der Früherkennung in Deutschland vorliegen. Diese Studie ist ebenfalls abgeschlossen und liegt vor[2].

Der G-BA hat deshalb am 18. Februar 2010 das Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit (IQWIG) beauftragt, eine Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms durchzuführen.
Hauptziel sollte sein:
Eine Bewertung des Nutzens der HPV-Diagnostik im Primärscreening allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich mit einem ausschließlich zytologischen Testverfahren.
Als Kriterien der Bewertung dienen patientenrelevante Endpunkte.

Die im Berichtsplan und im Vorbericht[3] festgelegten relevanten Endpunkte sind:

1. Gesamtüberleben;
2. Krankheitsspezifisches Überleben
3. Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms
4. Auftreten von CIN 3 (CIS)
5. Schäden, die sich direkt oder indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen
6. Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (z. B. Folgen für persönliche Beziehungen);

Ergänzend sollten die folgenden Endpunkte dargestellt werden:

7. Auftreten von CIN 2 plus
8. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Testverfahren
9. Krankheitsbezogener Aufwand nach initial positivem Befund.

STELLUNGNAHME

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Von insgesamt 114 relevanten Publikationen wurden 7 Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse in 28 Veröffentlichungen publiziert worden waren. Diese 7 Studien wurden in den folgenden Ländern durchgeführt: Finnland, Schweden, England, Holland, Canada, Italien und Indien. Es konnten weder deutsche noch US-amerikanische Studien eingeschlossen werden. Mit Ausnahme von Indien wurden die Studien alle im Rahmen eines bestehenden Screening-Programms durchgeführt. Das Früherkennungsprogramm in all diesen Ländern unterscheidet sich ganz erheblich von der Situation in Deutschland. In diesen Ländern besteht ein sog. organisiertes Screening-Programm[3] mit Einladungsmodell, mehrjährigen Intervallen, Abnahme der Abstriche durch ärztliches Assistenzpersonal, Überweisung in Ambulanzen bei auffälligem Befund und Abklärung durch kolposkopisch gerichtete Biopsien. Eine direkte Übertragung der Studienergebnisse auf europäische Länder mit anderen Screeningmodellen (Deutschland, Frankreich, Österreich, Schweiz, Spanien, ect) erscheint deshalb nur eingeschränkt wenn überhaupt möglich.

Die Autoren haben trotz formulierter Bedenken die Studie aus Indien (Sankaranarayanan) zumindest mit Teilergebnissen eingeschlossen. Nicht nur wegen der völlig anderen Ausgangsituation (Schwellenland ohne Screeningmodalitäten) sondern auch wegen ethischer Bedenken und erheblichen Interessenkonflikten erscheint uns dies nicht berechtigt. Die Problematik dieser Studie ist von Austin et al. [4] (Anhang) in prägnanter Form dargestellt worden. So erscheint etwa der zitierte signifikante Unterschied in der krankheitspezifischen Mortalität zugunsten der Interventionsgruppe (Vorbericht, Seite 91) nach der Kritik von Austin nicht länger haltbar.

In die sieben untersuchten Studien dieses Vorberichts wurden insgesamt 307.744 Frauen eingebracht und randomisiert, davon 64.184 in die indische Studie. Unter 243.560 Frauen der 6 europäischen Studien wurden in z.T. doppelten Screeningrunden nur 26 invasive Zervixkarzinome in der Interventionsgruppe und 45 Karzinome in der Kontrollgruppe gefunden. In der indischen Studie fanden sich dagegen 127 gegenüber 152 invasiven Karzinomen über die gesamte Studiendauer. Richtigerweise wurden deshalb die

Daten der indischen Studie wegen fehlender Übertragbarkeit für die zusammenfassenden Aussagen des Vorberichts nicht berücksichtigt, zumal Zweifel an der Validität der Daten bestehen.[4] Gerade im Vergleich mit der screeningnaiven Situation in Indien wird jedoch auch klar, dass die Zielläsion „invasives Zervixkarzinom“ in den europäischen Ländern extrem selten geworden ist. Dies bedeutet, dass die wichtigsten Endpunkte der Fragestellung: Gesamtüberleben, krankheitspezifisches Überleben und Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms selbst durch diese großen und aufwendigen Studien nicht beurteilt werden können.

In diesem Zusammenhang sei ein Hinweis auf eine deutsche Studie erlaubt[5] (Anlage), nach der in Mecklenburg-Vorpommern zwischen 2000 und 2006 unter 592 Frauen mit invasivem Zervixkarzinom allein 292 Frauen nie am Screening and weitere 157 nur sporadisch teilgenommen hatten. Diese Daten schränken die Aussagekraft der 6 europäischen Studien ebenfalls erheblich ein: Bei den Studienpopulationen handelte es sich ausschließlich um Screening-Teilnehmer, das Hauptproblem der Restinzidenz des Zervixkarzinoms scheint jedoch bei den Nicht-Screening-Teilnehmern zu liegen. Auch eine Einführung anderer Screening-Modalitäten wird deshalb keine Änderung der gegenwärtigen Inzidenz- und Mortalitätsraten bewirken können.

Von den im Vorbericht festgelegten 9 Endpunkten können die Punkte 1 – 3 (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Auftreten von invasivem Zervixkarzinom) nicht beurteilt werden. Von den restlichen 6 Endpunkten können jedoch mit Ausnahme der Punkte CIN 3 und CIN 2+ die weiteren 4 Endpunkte ebenfalls nicht beurteilt werden, darunter auch der zentrale Punkt Sensitivität und Spezifität der Testverfahren. Grund hierfür ist dass die wahre Inzidenz der Zielläsion CIN 2+ nicht bekannt ist. Nur ein kleinerer Teil aller Studienteilnehmer wird mit der Referenzmethode Kolposkopie und Biopsie untersucht. Und selbst in dieser Gruppe findet sich ein erheblicher systematischer Fehler. Die Übereinstimmung der kolposkopisch gerichteten Biopsie mit der korrekten endgültigen Diagnose in Konisation oder Hysterektomie liegt nach einer Studie aus dem Jahr 2011 nur bei 42 %[6] . Damit verbleiben insbesondere unter Berücksichtigung der niedrigen Inzidenz der Zielläsion erhebliche Zweifel an der Robustheit der Daten, die für die Schlussfolgerung genutzt werden.

Schließlich bleibt die vom G-BA geforderte Klärung des Vorgehens bei HPV-positivem und Zytologie-negativem Befund völlig unbeantwortet. Keine der eingeschlossenen Studien hat diese Frage untersucht. Bei der vom G-BA angenommenen Häufigkeit von 12 % würde dies bei der derzeitigen Teilnahmerate auf etwa 1.7 Millionen Frauen zutreffen. Selbst bei einer Einschränkung auf die Altersgruppe über 35 Jahren wären noch mindestens 500.000 Frauen betroffen.

Zusammenfassend ergibt sich deshalb für uns, dass die eingeschlossenen Studien zwar mit korrektem Studiendesign und mit hohem Aufwand durchgeführt wurden, aber die vom G-BA gestellten Fragen nicht beantworten können. Ein Nachweis, dass die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms durch ein primäres HPV-Screening gesenkt werden kann, fehlt. Das Vorgehen bei HPV positivem und Zytologie-negativem Befund ist nicht beantwortet. Insbesondere ist enttäuschend, dass von den im Vorbericht aufgeführten Kriterien der Bewertung lediglich 2 von 9 zur Anwendung gebracht werden konnten. Die für eine Screening-Untersuchung einer gesunden Population so wichtigen Fragen nach Schäden, psychosozialen Folgen und Folgekosten bleiben unbeantwortet.

2. **Benennung von zusätzlichen im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Keine

Die derzeit laufende Studie in British Columbia (HPV-FOCAL Trial) ist in der Literatur des Vorberichts erfasst (Referenzen 128 und 129). Der Studienabschluss ist für März 2014 geplant.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Fast zeitgleich mit dem Vorbericht des IQWIG ist der umfassende Bericht für die U.S. Preventive Services Task Force mit dem Titel **„Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Sercies Task Force“** im Mai 2011 erschienen[7] (Anlage). Es handelt sich um die Fortschreibung des Berichts vom Januar 2003 (Referenz 124 des Vorberichts). Diese Arbeit ist im jetzigen Vorbericht des IQWIG offensichtlich aufgrund der zeitlichen Überlappung nicht erfasst. Es handelt sich um eine umfassende Analyse der vorliegenden Studien, die den Vorbericht des IQWIG wesentlich stützt. Im Vergleich mit dem Vorbericht ergeben sich bemerkenswerte Übereinstimmungen. In dem US-amerikanischen Bericht finden sich aufgrund der weiter gefassten Fragestellung noch zusätzliche Gesichtspunkte:

1. Übereinstimmungen

Beide Berichte haben exakt die gleichen 7 Studien eingeschlossen. Dies bestätigt das Ein- bzw. Ausschlussverfahren beider Berichte.

2. Die Schlussfolgerungen sind weitgehend identisch und finden „Anhaltspunkte“ („…appears promising…“) für eine Integration des HPV Screenings in bestimmten Altergruppen.

3. Beide Berichte betonen, dass aufgrund der unterschiedlichen Screeningstrategien in den Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden (Italien, England, Holland, Schweden, Canada, Indien) im Vergleich mit den beiden auftraggebenden Ländern (Deutschland und den USA) allgemeingültige Schlussfolgerungen nicht möglich sind.

4. Beide Berichte kommen zum dem Schluss, dass zu den meisten patientenrelevanten Endpunkten keine Daten vorliegen.

2. Ergänzende Gesichtspunkte

1. Der US-amerikanische Bericht hat im Vergleich mit dem Vorbericht des IQWIG vier weitere Kernfragen untersucht, die zwar nicht zur Fragestellung des IQWIG gehörten, jedoch für die Gesamtbeurteilung eines Screeningsprogramms von Bedeutung sind. Dazu gehörten:

1) Alter bei Beginn des Screenings

2+4) Dünnschicht- im Vergleich mit der konventionellen Zytologie

5) Nachteile des HPV-Screenings.

Bei Kernfrage 3, primäres HPV-Screening, wurde eine strikte Trennung nach den Altersgruppen unter und nach 30 und 35 Jahren durchgeführt.

2. Der Bericht kommt zum Schluss, dass ein Beginn der Krebsfrüherkennung im Alter von 21 Jahren Sinn macht.

3. Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass die Dünnschichtzytologie (Liquid based cytology, LBC) im Vergleich mit der konventionellen Zytologie in Sensitivität, Spezifität und relativer CIN-Erfassung keine Vorteile bietet.

4. Der Bericht macht den Versuch, die Kernfrage 5 „Harms of HPV-Testing“ an Hand von fünf Primärstudien zu erfassen. Eine detaillierte Auswertung liegt in Appendix C, Tabelle 4, Seite 213 – 219 vor. Dabei werden überwiegend negative psychische Folgen erfasst, die initial erhöht sind, sich jedoch später nivellieren.

5. In dem U.S.Bericht wird interessanterweise auch versucht, die zentralen Beurteilungs-kriterien Sensitivität, Spezifität, positiver und negative Prädiktionswert (PPV, NPV) aus den vorliegenden Daten der Studien zu berechnen (Apppendix C, Tabelle 4, Seite 151 - 220), da sie – wie auch der Vorbericht des IQWIG feststellt - in den Originalstudien nicht berichtet werden. Danach ergibt sich, dass der NPV der Zytologie mit 97,9 -100 % nur unwesentlich schlechter als der des HPV Test ist. Der PPV des HPV-Tests liegt deutlich deutlich niedriger als der des zytologischen Abstrichs.

6. Es wird darauf hingewiesen, dass der relative Abfall von CIN 3 in einer zweiten Screeningrunde als Surrogatmarker für einen Vorteil der Methode – wie auch im Vorbericht des IQWIG für die Schlussfolgerung benutzt - durchaus umstritten ist (Seite 257).

7. Schließlich wird in einem bemerkenswerten Anhang (Appendix E, Seite 257) auf die Komplexität in der Abwägung von Vor- und Nachteilen alternativer Methoden hingewiesen: *„The recently reported NTCC Phase II trial of primary HPV screening (compared with cytology) illustrates the tricky and complicated considerations when trying to determine screening benefit, much less net impact (screening benefit minus harm) for alternative approaches in a program of cervical cancer screening.”* Die Probleme werden anschließend in einer Analyse der NTCC Studie detailliert dargestellt.

4. Anmerkung zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Keine

Literatur:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss zu den Krebsfrüherkennungsrichtlinien: Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. 19.12.2006. URL: http://g-ba.de/downloads/40-268-107/2006-12-19_-KFU-HPV-Zervix_TGr.pdf

2. Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G, Franke A. Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungs-daten: Abschlussbericht 05.2009. URL: http://www.zi-berlin.de/k_frueh_prog/downloads/Abschlussbericht_090716.pdf

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Vorbericht. Stand 06.06.2011.

4. Austin MR, Zhao C: Test group biases and ethical concerns mar New England Journal of Medicine articles promoting HPV screening for cervical cancer in rural India. Cytojournal 2009: 6: 12

5. Marquardt K, Broschwitz U, Büttner HH, Barten KM: Zervixkarzinom trotz Früherkennungs-programm. Frauenarzt 2007, 48: 1086-1088.

6. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trial. Int J Cancer 2011, 128: 1354-1362.

7. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, Holmes RS, Fu R, Zuber S. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11-05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.

A 1.3 Dr. Steinberg und Partner

Autoren:
Steinberg, Winfried
Tiews, Sven

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
N[redacted]					VW				
VQ					GÖ				
Biometrie									

Im Dienste der Vorsorge

dr steinberg und partner
mvz labor für cytopathologie

EINGEGANGEN
14. Juli 2011

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG
Stellungnahme zum Vorbericht S10-1
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Betr.: Stellungnahme zum Vorbericht S10-1 „Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms"

Sehr geehrter Herr Professor Windeler, Soest, 07.07.2011

Nach Publikation des Vorberichts S10-1 „Nutzenbewertung des HPV-Test im Primärscreening" ist das Stellungnahmeverfahren eröffnet. Als in der Früherkennung für den Gebärmutterhals tätiger Laborbetrieb, welches die Krebsvorsoge am Gebärmutterhalskrebs seit fast von Beginn an (1971) und auch den Wandel in der molekularbiologische Diagnostik miterlebt hat, kommen wir dem Aufruf gerne nach.Es besteht kein Zweifel, dass eine HPV Infektion mit Hochrisikotypen der Humanen Papillomaviren über ein Zeitfenster von mehreren Jahren zu der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs führen kann, aber nicht muss. Daher ist eine Infektion nicht zwingend mit einer Erkrankung und eine Erkrankung nicht zwingend mit einer Infektion zu vergleichen. Dies hatte bereits ein altbekannter Zytopathologe, Leopold Koss, in einer Keynote bei der Eurogin 2006 in Paris treffend formuliert: „Infection is not equal to disease, disease is not equal to infection".

Es wird oftmals vergessen, dass die Infektion mit diesen Hochrisikotypen zwar eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs ist. Eines der entscheidenden Kriterien scheint eine andauernde, persistente Infektion mit demselben Typus zu sein, der mit weiteren onkogen wirkenden Ursachen zusammenspielen und durch die persistente Infektion einen malignen Transformationsprozess der Zelle triggern kann. Sie kann über eine Latenzzeit von mehreren Jahren zu Gebärmutterhalskrebs führen. Da aber mehr als 90 Prozent der HPV-Infektionen asymptomatisch bleiben, vom eigenen Immunsystem eliminiert werden und zu keinem malignen Transformationsprozess beitragen, ergibt sich mit einer Neueinführung des HPV Testes lediglich die Möglichkeit eine in der Regel vorübergehende Infektion zu markieren, die normalerweise nicht zu einer Erkrankung führt.

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach Din EN ISO 9001:2008

Für den praktischen Alltag ist aber die Entdeckung der Erkrankung wesentlich. Dies kann der HPV-Test nicht leisten. Der HPV-Test, bedarf einer weiteren Methode, die bei positivem HPV-Test eine mögliche Vorstufe einer malignen Veränderung identifiziert, z. B. eine Differentialkolposkopie einschließlich der Entnahme einer Gewebeprobe und deren histologischer Aufarbeitung. In der Tat handelt es sich somit um eine aufwendige Kombinationsstrategie aus HPV-Testung und Expertenkolposkopie. Außerdem wird in dieser Darstellung nicht berücksichtigt, dass es in Deutschland diese Expertenkolposkopien nicht in einem ausreichenden Maße gibt und sie in der normalen Sprechstunde nicht, sondern nur unter Studienbedingungen durchführbar sind.

Zudem zeigt der orientierende Studienvergleich (Tübingen, Hannover, Jena) (1), dass der kombinierte Einsatz von HPV-Diagnostik und Expertenkolposkopie eine intensive psychologische Betreuung der HPV-positiven Frauen erfordert.

Aus unserer Sicht offeriert eine Umstellung auf ein HPV Primärscreening für die Krebsfrüherkennung für den Gebärmutterhals nicht zwingend eine Verbesserung:

1. Nicht alle Zervixkarzinome sind HPV-DNA positiv. Dies zeigt eine Arbeit des katalanischen Instituts für Onkologie. Von 11.248 invasiven Zervixkarzinomen, die retrospektiv mit einem SPF-10 Primer und anschließender DEIA mit Genotypisierung analysiert wurden, waren 9.172 HPV-DNA-positiv (81,54%) und damit 18,46% Zervixkarzinome HPV-negativ (2). Ein weiterer Bericht weist 8.977 von 10.575 invasiven Zervixkarzinomen (84,89%) als HPV DNA-positiv bzw. 15,11% als HPV-DNA negativ (3)aus.

2. Erhebungen aus Mecklenburg-Vorpommern weisen 60% der erfassten 617 Karzinompatientinnen als Nicht-Teilnehmerinnen an der Vorsorge aus. Nicht-Teilnehmerinnen hatten mindestens 5 Jahre vor Diagnosestellung keine zytologische Untersuchung. 31% der Frauen mit dokumentierten Zervixkarzinome hatten sich unregelmäßig, d.h. nicht jährlich, an der Vorsorge beteiligt. Nur 9% der Zervixkarzinome können als Screeningversager bezeichnet werden, da sie trotz jährlicher Untersuchung ein Zervixkarzinom ausgebildet haben (4). Aber auch unter diesen sah man hauptsächlich günstige Invasionsstufen – 80% im Stadium FIGO I. Die ungünstigen Stadien fanden sich hauptsächlich unter den Nichtteilnehmerinnen. In dieser Konstellation kann auch die Einführung eines

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008

HPV-Primärscreenings nicht zur Reduzierung der Inzidenz- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms beitragen.

3. In einer weiterführenden Analyse unserer publizierten Daten (5) konnten wir feststellen, dass 20,79% (21/101) der histologisch gesicherten CIN III Läsionen bei Frauen unter 30 Jahren auftraten daher darf das Screening zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr nicht vernachlässigt werden.

4. In der Früherkennung für den Gebärmutterhals hat der Pap-Abstrich ein einzigartiges Erfolgskapitel geschrieben. Lag die Rate des Zervixkarzinoms in Deutschland Anfang der 1970er Jahre bei nahezu 30.000 erkrankten Frauen, so weisen aktuelle Zahlen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (6) für das Jahr 2007 einen Rückgang bei den Krebsneuerkrankungen am Gebärmutterhals auf 4.790 Frauen aus – ein Rückgang wie in keinem anderen europäischen Land. Eine vergleichbare Situation stellt sich bei den Krebssterbefällen dar. Für 2008 weisen die epidemiologischen Krebsregister 1.596 Zervixkarzinom-induzierte Sterbefälle aus (7). Es ist zu erwarten, dass sich dieser Trend bei der bestehenden Krebsvorsorge durch die fortlaufende Realisierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen (8) fortsetzen wird. Die Hauptlast der Inzidenz- und Mortalitätsrate entfällt mit 85% auf die less developed Regions und die Minderheit, 15%, werden in den more developed Regions registriert (9). D.h. in den Ländern, in denen keine Krebsvorsorgeprogramme existieren, ist die Last der Zervixkarzinome am höchsten, in Ländern mit Vorsorgeprogrammen konnte die Krankheitslast reduziert werden.

5. Laut Statistischem Bundesamt Wiesbaden liegt die Inzidenz des Gebärmutterhalskrebses bezogen auf alle Krebsarten damit nur noch auf Platz 12, die Sterblichkeit auf Platz 13 im Jahr 2006 (7). Daher verantwortet die Früherkennung für den Gebärmutterhals über den Pap-Abstrich den Rückgang des Gebärmutterhalskrebses von einer häufigen zu einer seltenen Krebsart mit einer geringeren Neuerkrankungsrate als das Non-Hodgkin-Lymphom.

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

Zertifiziert nach Din EN ISO 9001:2008

6. Für Deutschland wird die Sensitivität des Pap-Abstrichs mit 20 bzw. 37% LSIL/CIN 2+ und 43,5% ASCUS/CIN 2+ angegeben. Ob diese Werte zutreffend sind, ist angesichts des evidenten Rückgangs der Inzidenz- und Mortalitätsraten des Gebärmutterhalskrebs zumindest zweifelhaft, da diese Daten auf Erhebungen vor neuen Qualitätssicherungsmaßnahmen des GBA zur Abstrichentnahme von 2005 und der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix uteri 2007 beruhen, die zur weiteren Verbesserung der Versorgungssituation der Frauen beitragen werden. Selbst bei unterstellter geringen Sensitivität von 50% für einen einmalig entnommenen Pap-Abstrich für das Vorliegen CIN2+, liegt die Sensitivität bereits im zweiten Jahr auf 1-(0,25x0,25), also 0,75 oder 75% und in den Folgejahren entsprechend höher, wenn systematische Entnahmefehler wie z.B. Blindentnahme des Abstriches vermieden werden. Die Qualität der Früherkennung des Zervixkarzinoms steht und fällt daher mit der jährlichen Wiederholung. Eine Verlängerung des Vorsorgeintervalls würde die Sensitivität der Methode erheblich verringern. Dies kann zu einer Steigerung der „Intervall-Karzinome" gerade bei jungen Frauen führen. Das leuchtet jedem in der Praxis tätigen Gynäkologen und Zytologen ein, der solche Fälle in der eigenen Klientel leidvoll miterlebt hat.

7. Die Spezifität ist der Zytologie ist hoch, die der HPV Diagnostik gering, denn die HPV-Diagnostik bedarf einer Zusatzmethode zur Abklärung vermeintlich Kranker. Hingegen erfüllt die Zytologie als „einfache und preiswerte Methode mit hoher Akzeptanz bei den Frauen die Kriterien eines Massenscreenings in der Medizin nach den Vorgaben der WHO. In der Onkologie ist sie das einzige Verfahren, das nachweislich zu einer deutlichen Senkung von Inzidenz und Mortalität einer Krebserkrankung beigetragen hat. Andere Methoden im Screening müssen diesen Nachweis noch führen. (10)

8. In der Praxis beobachten wir oftmals die nachfolgend skizzierten typische Verläufe bei HPV-Testung und folgender kolposkopischer Abklärung: Die Patientin hat einen zytologisch auffälligen Pap-Abstrich (Pap IVa CIN III) und ein positives HPV-Testergebnis gefolgt von einer Kolposkopie mit anschließender PE. Bei der Kontrolluntersuchung stellt sich zytologisch erneut ein auffälliges Abstrichergebnis (Pap IVa CIN III) dar. Es folgt eine diagnostische und therapeutische Konisation

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008

mit Sicherung einer Vorstufenläsion, der zytologische Befund korreliert mit dem histologischen: Die Patientin ist geheilt und es besteht keine Gefahr einer fortgesetzten Kanzerogenese. Hier hat die HPV Testung die Infektion markiert, aber keine Erkrankung entdeckt. Auch die anschließende Abklärungsmethode, Kolposkopie mit konsekutiver PE, lieferte kein Ergebnis. Hierzu schreiben Mangold und Nauth (11), die in ihrem Studienkollektiv eine fünffach höhere Anzahl der falsch negativen Befunde im Biopsiekollektiv gegenüber dem Konisationskollektiv dokumentieren konnten, dass dieses Phänomen im Wesentlichen der relativen geringen Spezifität der Kolposkopie und der schwierigen technischen Bearbeitung und diagnostischen Beurteilung der Biopsieproben zuzuschreiben ist.

9. In einem Interview (12) hat Dr. med. Diane Harper, eine der führenden Wissenschaftlerinnen der HPV-Impfstoff Entwicklung, Stellung bezogen und die These aufgestellt, dass HPV-Impfstoffe die Zervixkarzinom-Inzidenz nur unwesentlich reduzieren werden. Die beiden Impfstoffe, so Diane Harper, „will do little to reduce cervical cancer rates". Außerdem sei die Inzidenz an Zervixkarzinomen in den USA so gering, dass "even if we get the vaccine and continue Pap-screening, we will not lower the rate of cervical cancer in the US". Selbst bei einer HPV-Durchimpfungsrate von 70% (Die zusammengefasste Durchimpfungsquote bei den 12- bis 17-jährigen privatversicherten Mädchen lag zum Ende des Jahres 2009 bei 28,5 % (13)) rechnet sie nur mit einer minimalen Reduktion der Inzidenzrate. Die momentan zur Verfügung stehenden konventionellen Techniken und therapeutischen Maßnahmen tragen weiter zu einer Reduktion der Inzidenzrate bei. Diane Harper spricht in diesem Zusammenhang von einer vierprozentigen Verbesserung der Situation und rechnet über ein Zeitfenster von 60 Jahren mit einem „91.4% decline just with the current treatment", d.h. mit einem 91.4% Rückgang auf Basis der jetzigen Vorsorgemaßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten.

10. Ist es nicht eher so, dass ein HPV-Infektionsnachweis als Screeningtool für Präkanzerosen bei schlechterer Spezifität gegenüber der Zytologie für ein Primärscreening ungeeignet ist? Da nicht jede HPV-positiv getestete Frau das Risiko trägt Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln, kann eine HPV-infektion nicht mit einer Krebserkrankung gleichgesetzt werden. Sie erhöht lediglich das Risi-

ko, dass sich eine Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs entwickeln kann. Die jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung sorgt dagegen für das frühzeitige Erkennen dieser Vorstufen selbst und kann rechtzeitig mit einem operativen Eingriff eine definitive Heilung herbeiführen. Darüber hinaus bringt die Feststellung einer HPV-infektion ohne die Möglichkeit einer Therapie Angst, Sorge und Nöte mit sich, die mit einer intensiveren Betreuung verbunden sind.

11. Zusätzlich beobachten wir bereits jetzt eine Zunahme von Konisationen bei Patientinnen mit lange persistierenden HPV-Infektionen ohne zytologische Veränderungen, obgleich eine persistente HPV-Infektion nur mit einer Genotypisierung nachgewiesen werden kann. Ein weiterer Anstieg wird in einem HPV-Screening zu erwarten sein. In der Tat scheint es bislang auch noch nicht geklärt zu sein, wie der persistente Nachweis des Humanen Papillomvirus in der Praxis ablaufen soll, zumal eine eindeutige und wiederkehrende Identifizierung eines HPV-Typen nur über eine Genotypisierung möglich ist. So ist es durchaus möglich, dass eine Frau zunächst mit z.B. HPV-16 infiziert ist, bei Re-Testung aber dann negativ für HPV-16, dafür aber positiv für HPV-45 ist. Als Standarduntersuchung ist aber der Nachweis von den skizzierten HPV Hochrisikotypen vorgesehen. Durch den zweimalig positiven HR-HPV-DNA-Nachweis stellt sich der Eindruck einer persistenten Infektion ein, die in der Realität nicht vorliegt. Wie sollte diese Situation bewertet werden?

12. Ein von der Bevölkerung akzeptiertes und wie durch keine andere Therapie und Diagnostik erreichtes Erfolgsmodell zu verlassen, ist mit dem gesunden Menschenverstand und den nicht zu übersehenden Schwächen einer neuen Methode nicht zu verstehen.

13. Der Stellenwert des HPV Testes liegt in der Markierung und damit in einem erhöhten Risiko, eine Erkrankung ausbilden zu können. Die HPV Impfung ist ebenfalls ein willkommener ergänzender Baustein in einer funktionierenden Früherkennung für den Gebärmutterhals. Das Wesentliche, die Entdeckung der Krankheit, sollte einer Screeningmethode für Präkanzerosen, dem Pap-Abstrich, vorbehalten bleiben.

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008

14. In der Praxis stellen sich immer wieder ungewöhnliche Behandlungswünsche von Patientinnen ein, die unter dem Aspekt der psychosozialen Folgen eines positiven HPV-Tests bei bekannter negativer Zytologie summiert werden können. So hat eine Patientin nach dreimalig positivem HPV-DNA-Test aus Angst vor der Entwicklung eines Zervixkarzinoms auf eine Hysterektomie hingewirkt, bis es schließlich zur Hysterektomie kam. In einem weiteren Fall interpretierte eine verheiratete Frau ihren positiven HPV-Test als Fremdgehen ihres Ehemanns und leitete die Scheidung ein. Solche seelischen Folgen sind nur mühsam aufzulösen. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit einer Dysplasie bei einem positiven HPV-Befund gering. Nur bei einer von zehn HPV-positiven Frauen wird im Rahmen der Expertenkolposkopie ein behandlungsbedürftiger Befund festgestellt.

Somit ist die Krebsvorsorge aus unserer Sicht auf Basis des bisherigen Standards obligat, denn der Pap-Abstrich ist kostengünstig und hat seine Wirkung unter Beweis gestellt. Er ist die einzige Screeningmethode, die signifikant die Sterblichkeit an einem Karzinom senken konnte.
Die Kombination einer gezielten Teilnehmerinnenzahl-Erhöhung am Screening ist für den weiteren Rückgang des Zervixkarzinoms essentiell. Ebenso wird die weitere Verbesserung der Sensitivität durch differenzierte Qualitätssicherungsmaßnahmen bei den Abstrichentnahmetechniken und der täglichen Arbeit im Labor, in der gynäkologischen Praxis und im Follow-Up zu einer weiteren Reduktion der Inzidenz- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms führen.

Neben diesen von uns angeführten Informationen sind Sie nach eingehender Analyse zu dem vorläufigen Fazit gelangt, dass „keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie ausgesprochen werden (kann)", d.h. weder für die HPV-Diagnostik allein, noch in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren, da es nur einen „Anhaltspunkt für einen Nutzen einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening" gibt.
Sie konstatieren auch, dass „ein möglicher Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden (kann)".

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008

Da Sie bei den analysierten Studien sowohl niedrige als auch hohe Verzerrungspotentiale auf Studienebene (Randomisierungssequenz, Zuteilungsverdeckung, Verblindung der Screeningteilnehmerin und des Med. Personal, Ergebnisunabhängige Berichterstattung) und Endpunktebene (Verblindung Endpunkterheber, ITT-Prinzip, Fehlen sonstiger Aspekte) als Schwachstellen identifiziert haben, die die Ergebnisqualität und Aussagen der Studien abschwächen, möchten wir Ihnen anbieten bei einem Szenario zur Nutzenbewertung differenter Screeningstrategien im Rahmen einer populationsbasierten, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit parallelen Gruppen zusammenzuarbeiten, um die angestrebten Daten in einem deutschen Screening-Kontext zu erheben.

So wäre es durch eine Kooperation z.B. mit dem Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik (ZPZ) in Köln möglich eine Multi Center Studie in NRW (NRW-EVISCCS) – **Ev**aluation of **I**deal **S**trategies for **C**ervical **C**ancer **S**creening) realisieren. Dabei haben sowohl das ZPZ als auch unser MVZ jahrelange Erfahrung in der Beurteilung von zytologischen und histologischen Proben, in der Auswertung unterschiedlicher molekularbiologischer Verfahren (Hybrid-Capture 2, PCR-Technologie, L1-Kapsid und $p16^{INK4a}$/Ki-67 Nachweis) und der computerassistierten Dünnschichtzytologie bei hinreichend großem Probenaufkommen.

Durch die Expertise der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie kann eine ergebnisoffene Evaluation der Studiendaten für den deutschen Screeningkontext realisiert werden. Bereits in 2009 hatte die Fachgesellschaft in Ihrer Stellungnahmen im Rahmen der HPV-Impfung an die damalige Gesundheitsministerin Ulla Schmidt darauf hingewiesen, dass „die Grundlage von Evaluationsansätzen ... die standardisierte Dokumentation erfolgter Impfungen sowie die Erfassung von intermediären und endgültigen Endpunkten, wie zum Beispiel HPV-Status, Inzidenz von Vorstufen und Inzidenz invasiver Zervixkarzinome (bilden)" und erklärt das „ (die) wissenschaftliche und unabhängige Expertise ..., wie auch zur Durchführung systematischer Studien, eines Monitoring und zum Aufbau von Registern, ... bei den Wissenschaftlern der unterzeichnenden Fachgesellschaften vorhanden (ist). .

Bei Etablierung von Impf- und zytologischen Registern, die mit den Landeskrebsregistern verlinkt werden können, könnte unter Nutzung der bestehenden Strukturen ein System für die Erhebung geeigneter Daten auf den Weg gebracht werden, welches durch Interaktion mit einem zu erstellenden Impfregister, einem zytologischen Register und dem Landeskrebsregister eine systematische Endpunktevaluation (CIN3+) er-

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach Din EN ISO 9001:2008

möglicht, wie es auch im Rahmen einer HPV-Impfevaluation durch die Deutsche Gesellschaft der Epidemiologie vorgeschlagen wurde (14).

Dies würde es erlauben, den seit 2007 eingeschlagenen Weg einer verbesserten Qualitätsanforderung konsequent weiterzuverfolgen.

Gerne stehen wir für Rückfragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. W. Steinberg, stellvertretend für das MVZ Dr. Steinberg und Partner

M. Sc. S. Tiews – Leiter der F&E Abteilung des MVZ Dr. Steinberg und Partner

Anlage: Stellungnahme zu den Ausführungen in diesem Schreiben und Kooperationsangebot für die Durchführung einer Screeningstudie von Prof. Dr. H. Griesser, Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik in Köln

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008

Literaturverzeichnis

1. **Menton M, Menton S,.** *Schenck U, Schenk U.B. (Hrsg.): Klinische Zytologie. 19. Fortbildungstagung München 2007: Nutzen und Risiken eines primären HPV-Screenings mit kolposkopischer Differentialdiagnostik. Ergebnisse und Analysen von HPV-Screeningstudien.* München Wien New York : Zuckschwerdt-Verlag, 2007.

2. **Alemany L.** *Time trends in the hpv types distribution in cervical cancer.* Malmö: 25th International Papillomavirus Conference - Abstract book, 2009.

3. **Sanjose et al.** Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* epub Oct 18, 2010.

4. **Marquardt.** Brauchen wir ein neues Früherkennungsprogramm? *Cyto-Info.* 3/2011: p91-92, 2011.

5. **Tiews S.** Determination of the diagnostic accuracy of testing for high risk (HR) human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 45 in precancerous cervical lesions: Preliminary data. *Journal Clin Vir.* 46 , 2009, Bde. S3, S11-S15.

6. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID).** Datenstand: Mitte 2010. *http://www.ekr.med.uni-erlangen.de.* [Online] 2009. [Zitat vom: 18. März 2010.] http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Methoden%20GEKID%20Atlas.htm.

7. **Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. .** *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends.* Berlin : Westkreuz-Druckerei, Berlin , 2010. 978-3-89606-207-9.

8. *Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie) vom .* 01.10.2007.

9. *Globocan 2000 Software, International Agency for Research.*

10. **W., Kühn.** Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpatholgie. *Frauenarzt.* 52, 2010, Bde. Nr5; 434-440.

11. **Mangold, B. R., Nauth H. F.** Konisation oder kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsie. *Frauenarzt.* 2008, Bd. 49 , Nr. 6: 522-527.

12. **Brinkmann, S.** Gardasil Researcher Drops A Bombshell, Harper: Controversal Drug Will Do Little To Reduce Cervical Cancer Rates. *The Bulletin.* 25.10.2009.

13. **Wild F.** *Impfung gegen humane Papillomaviren - Eine Analyse der Verordnungsdaten Privatversicherter.* Köln : Wissenschaftliches Institut der PKV, 03/2011.

14. **Klug S.J., Hense H.-W., Giersiepen K., Jöckel K.-H., Schmidt-Prokrzywniak A., Stang A., Zeeb H.** HPV-Impfung – Notwendigkeit der Begleitforschung und Evaluation. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2009, Bd. 4.

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
[redacted]

[redacted]

Zertifiziert nach Din EN ISO 9001:2008

A 1.4 Gen-Probe Deutschland GmbH

Autoren:

Früh, Reinfried

Dr. Früh Consult

Dr. Früh Consult: [redacted]

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Auftragsnummer: S10-01
Herr Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Kronberg, 06. Juli 2011 EINGEGANGEN
08. Juli 2011

Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms
- Auftragsnummer S10-01
- Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

ich nehme Namens und im Auftrag der **Gen-Probe Deutschland GmbH**, geschäftsansässig in Otto-von-Guericke Ring 15 in 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, nachstehend zur vorläufigen Nutzenbewertung des oben definierten Prüfobjektes Stellung. Eine rechtsgültig gezeichnete Vollmacht liegt Ihnen seit meiner Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan im September letzten Jahres vor.

Bei Gen-Probe handelt es sich um einen weltweit führenden forschenden und entwickelnden Anbieter von in-vitro Diagnostika mit der Konzernzentrale in San Diego, Kalifornien, USA. Schwerpunkte des Unternehmens liegen u. a. in Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von IVD zur Diagnose von Infektions- und Tumorerkrankungen.

Meine Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung, Stand 06.06.2011) bezieht sich auf die im Vorbericht wiederholt thematisierte Frage nach den spezifischen Leistungsdaten, insbesondere von Sensitivität und Spezifität, einer molekularbiologischen HPV-Diagnostik an sich und im Vergleich zu zytologiebasierten diagnostischen Testverfahren.

Hierbei gelangt der vorliegende Bericht basierend auf der zu Grunde gelegten Datenlage zum Ergebnis, dass die HPV-Diagnostik hinsichtlich Sensitivität dem zytologiebasierten diagnostischen Testverfahren zwar überlegen sei, hinsichtlich Spezifität jedoch ein geringerer Wert als mit zytologiebasierten diagnostischen Testverfahren erreicht werden würde (s. Abschnitt „Diagnostische Testgüte von HPV-Tests").

Bei dieser Betrachtung bzw. der daraus resultierenden Bewertung sind nach meiner Sichtung der Datenlage ausschließlich Leistungskriterien von **hc2 High Risk HPV DNA Test®** sowie von **PCR-Methoden** eingeflossen, während Leistungsdaten des Nachweises mittels **E6/E7 mRNA völlig unberücksichtigt** blieben. Dies ist insofern als problematisch anzusehen, weil eben gerade der HPV-Nachweis mittels mRNA nach vorliegender Datenlage bei vergleichbarer Sensitivität durch **deutlich höhere Spezifität** besticht. Darauf hatte ich bereits in meiner Stellungnahme zum Berichtsplan im September vergangenen Jahres hingewiesen. Ich bitte hierzu um Beachtung der Anlagen 4 – 8 zu dieser Stellungnahme.

Leider finden diese Erkenntnisse im vorliegenden Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) in keiner Form Berücksichtigung. Dies ist insofern kritisch bedauerlich, weil hierdurch den Entscheidungsträgern wesentliche Erkenntnisse, die dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen, vorenthalten bleiben.

Aktuell liegen zu dieser Thematik drei weitere, relevante Veröffentlichungen vor, die die **Überlegenheit des mRNA-Nachweises** demonstrieren. Diese Publikationen füge ich als neue Anlagen 1, 2 und 3 in Ergänzung zu den bisherigen Daten bei, mit der Bitte und Erwartung die Inhalte dieser Veröffentlichungen zu prüfen und zu bewerten.

Da diese Erkenntnisse aus meiner Beurteilung erheblichen Einfluss auf die Wertigkeit der HPV-Diagnostik relativ zu den bestehenden zytologiebasierten diagnostischen Testverfahren nehmen dürften, denn gerade eine unzureichende Spezifität gegenüber zytologiebasierten diagnostischen Testverfahren wird im Vorbericht als limitierend konstatiert, stelle ich den Antrag auf erneut, erweiterte Prüfung der Datenlage unter Berücksichtigung der mRNA-Nachweises von HPV.

Selbstverständlich stehe ich Ihnen für ergänzende Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
Dr. Früh Consult

Dr. Reinfried Früh
(bevollmächtigt durch
Gen-Probe Deutschland GmbH)

A 1.5 Institut für Pathologie, Bonn

Autoren:
Bollmann, Reinhard

Stellungnahme zum Vorbericht

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Das Fazit des Vorberichtes lautet: "Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening."

Dieses Fazit steht allerdings im Gegensatz zur Erkenntnis der zitierten ARTISTIC-Studie, dass der HPV-Test keine signifikante Sensitivitätssteigerung im Screening bewirkt hat ("It might have been expected that HPV-testing could have added significantly to the sensitivity of screening but this turned out not to be the case" [Nr. 53 der Literatur des Vorberichtes])! Diese Aussage wird untermauert durch Analyse der in Fig. 12 der ARTISTIC-Studie dargestellten Ergebnisse: Die Zahlen von CIN 2+ Läsionen in den Gruppen zytologisch-negativ/HPV-positiv und zytologisch-positiv/HPV-negativ unterscheiden sich in der ersten Screening-Runde nicht signifikant.

2./3. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen

In der Diskussion der Studienergebnisse fehlt eine Auseinandersetzung mit dem Ergebnis einer Meta-Analyse, die Grundlage der japanischen Leitlinie zum Screening auf Zervixkrebs ist [1)]. Dort wird folgendes festgehalten: "Cervical cancer screening using either human papillomavirus testing alone or two combination methods is not recommended for population- based screening due to insuffient evidence".

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Auf Seite 14 des Vorberichts wird über die allgemein schlechte diagnostische Testgüte von zytologischen Tests anhand der Literatur berichtet.

Kritisch ist hierzu anzumerken, dass die Bestimmung der Sensitivität einer Screening-Methode nur dann möglich ist, wenn die Prävalenz der gesuchten Läsion bekannt ist. Insofern können Sensitivitätsanalysen nur über ein Krebsregister geführt werden.

Ein derartiger Abgleich zytologischer Befunde mit einem Register wurde allerdings kürzlich veröffentlicht und sollte unbedingt zitiert werden:

In den Niederlanden sind die Pathologen mit einer Datenbank verknüpft (PALGA). Hierdurch entsteht ein Register, welches einen Abgleich mit zytologischen Vorbefunden erlaubt, auch hinsichtlich möglicher falsch-negativer Zytologien. Die Studie hat die Pathologieberichte von Befunden mit Diagnosen ab CIN I mit den vorhergehenden Zytologien verglichen. Hierbei fanden sich in 7,96 % (30/377) der Fälle falsch-negative Befunde der vorhergehenden Zytologien (n=51.132). Hieraus ergibt sich eine Sensitivität der Zytologie von 92 %! In dem Vergleichsarm mit der Flüssigzytologie (n=35.315) ergab sich eine Sensitivitätssteigerung von zusätzlich 4,2 % [2)].

Der Vorbericht unterschlägt vollständig die Tatsache, dass eine HPV-Infektion nicht nur durch molekularbiologische Tests nachweisbar ist, sondern auch durch die Zytologie!

Eine HPV-Infektion führt über eine Schädigung des Keratingerüstes einer Zelle zu einer ganzen Reihe mikrokopischer Veränderungen im Zytoplasma, die als Extremform zur so genannten Koilozytose führen. Es gibt aber auch feinere zytologische Alterationen, wie z.B. die abortive Koilozytose, leichte Dyskeratose, Parakeratose, "Masernzellen" keratohyalanin-artige Granula, Makrozyten und Zytoplasmafalten ("cracked cytoplasm") [3,4)].

Daneben entstehen als Folge einer HPV-Infektion auch Veränderungen am Kernchromatin und an der Kernform: Leichte Kernhyperchromasie, Variation der Kerngröße/ und -form, longitudinale Kernfurchen, gefaltete oder spindelige Kerne, Doppel- oder Mehrkernigkeit [3,4)].

Auch Mikronuklei [5)] und die so genannten "nebular cells" von Papanicolaou werden als HPV-Zeichen diskutiert [6)].

Die beschriebenen zytologischen HPV-Zeichen besitzen einen hohen npv: sind sie nicht vorhanden, ist die Patientin mit großer Sicherheit HPV-negativ. Liegen dagegen diese Zeichen im Mikroskop vor, ist der molekulare HPV-Test häufig positiv [4)]. Eine Änderung der Methodik des molekularen Tests ist dabei eventuell nötig [7)].

Durch Beachtung der genannten HPV-Zeichen ist eine Sensitivitätssteigerung der Zytologie möglich [8)].

Die Münchner-Nomenklatur verhindert allerdings "Waffengleichheit" zwischen molekularem und zytologischem HPV-Test. Die (im Vorbericht leider unvollständige) Definition der diagnostischen Gruppe II der Münchner-Nomenklatur lautet: "Deutlich entzündliche Veränderungen an Zellen des Platten- und zervikalen Zylinderepithels. Zellen aus

Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Zellveränderungen, Para-und Hyperkeratosezellen. Normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause.Ferner spezielle Zellbilder wie follikuläre Zervizitis, Zellveränderungen bei IUP, *Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen*, Zeichen einer Herpes- oder Zytomegalie-Virusinfektion" [9].

Ein zytologischer HPV-Nachweis führt somit "ohne wesentliche Kernveränderungen" zur Einordnung in die diagnostische Gruppe II der Münchner-Nomenklatur ("negativ"), während der molekulare HPV-Nachweis als "positiv" gewertet wird. Dies ist methodisch inkorrekt!

Aufgrund eigener Erfahrungen müssen wir fordern, dass in allen vom Vorbericht zitierten Studien die Gruppe "HPV-positiv, zytologisch-negativ" nachmikroskopiert wird, da es sich bei den angeblich negativen Fällen der Zytologie mit hoher Wahrscheinlichkeit um solche der diagnostischen Gruppe II der Münchner-Nomenklatur handelt mit "Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen". Nur diese Vorgehensweise wäre methodisch korrekt.

Fazit:
Der molekulare HPV-Test ist eine Virentest, kein Krebstest.
Der Pap-Test ist ein HPV-Test und ein Krebstest.

Derzeit sind Methoden in Entwicklung (z.B. die Spektralzytologie und MALDITOF), welche am Abstrich HPV-infizierte, sonst normale Zellen von krankhaft veränderten Zellen mit HPV-Besiedlung unterscheiden können. Auch unter diesem Aspekt kann der Krebsvorsorge-Abstrich nicht durch einen nicht-morphologischen-molekularen HPV-Test ersetzt werden!

Bonn, 11.07.2011

Prof. Dr. med. Reinhard Bollmann

Literatur

1. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M, Saito H, Sobue T.
   The Japanese Guideline for Cervical Cancer Screening
   Jpn J Clin Oncol 40(6) 485-502 (2010)

2. H. Beerman, E.B.L. van Dorst, V. Kuenen-Boumeester, P.C.W. Hogendoorn
   Superior performance of liquid-based versus concentional cytology in a population-based cervical cancer screening-program
   Gynecologic Oncology 112; 572-576 (2009)

3. Yamamoto LS, Alves VA, Maeda MY, Longatto-Filho A, Utagawa ML, Eluf Neto J.
   A morphological protocol and guide-list on uterine cervix cytology associated to Papillomavirus infection.
   ev Inst Med Trop Sao Paulo 46(4):189-93 (2004)

4. Bollmann M, Bánkfalvi A, Trosic A, Speich N, Schmitt C, Bollmann R:
   Can we detect human cervical papillomavirus (HPV) infection by cytomorphology alone? Diagnostic value of none-classic cytological signs of HPV effect in minimally abnormal Pap tests.
   Cytopathology 16: 13-21, 2005

5. Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Vargas-Villarreal J, Hernández-Garza F, Cerda-Flores RM.
   Association between human papilloma virus-type infections with micronuclei frequencies.
   Prague Med Rep. 111(1):35-41 (2010)

6. Roeters AM, Boon ME, van Haaften M, Vernooij F, Romke Bontekoe T, Heintz AP.
   Papanicolaou's nebular cells are related to HPV infection and HSIL.
   Diagn Cytopathol. Nov 15. [Epub ahead of print] (2010)

7. Evans MF, Adamson CS, Schned LM, St John TL, Leiman G, Ashikaga T, Cooper K.
   HPV is detectable in virtually all abnormal cervical cytology samples after reinvestigation of HPV negatives with multiple alternative PCR tests.
   Diagn Mol Pathol. 19(3):144-50 (2010)

8. Nijhawan R, Mittal N, Suri V, Rajwanshi A.
   Enhancing the scope of conventional cervical cytology for detecting HPV infection.
   Diagn Cytopathol. 38(9):645-51 (2010)

9. http://www.d-g-z.de/cms/upload/pdf/Mnchner_Nomenklatur.doc

A 1.6 QIAGEN GmbH

Autoren:

Lange, Julia

QIAGEN

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan S 10-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

EINGEGANGEN
13. Juli 2011

Hilden, 11.07.2011

Stellungnahme zum Vorbericht S 10-01
„Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms"

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat den o.g. Vorbericht veröffentlicht und um Stellungnahmen gebeten.

QIAGEN begrüßt als Hersteller des HC2 HPV-Test ausdrücklich, dass die Früherkennung des Zervixkarzinoms mittels HPV-Tests einer umfassenden Bewertung unterzogen wird.Wir erlauben uns auf die folgenden, wesentlichen Punkte hinzuweisen:

Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Das Fazit des IQWiG-Vorberichts lautet: *„Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening".*

Die Zurückhaltung in dieser Aussage ist unseres Erachtens nicht nachvollziehbar. Die für diesen Vorbericht herangezogenen Studien liefern eine Vielzahl an Fakten. Mit einer statistisch hohen Signifikanz wird in den fünf ausgewählten Studien gezeigt, dass mit einem HPV-Screening schwere Läsionen und Gebärmutterhalskrebs früher diagnostiziert werden. Eine Studie belegt sogar die Reduktion der Inzidenz invasiver Zervixkarzinome bereits nach einem vergleichsweise kurzen Beobachtungsintervall. Dies dokumentiert die signifikante Verbesserung der Zervixkarzinomvorsorge für die Frau durch den HPV-Test. Für die geforderten patientenrelevanten Endpunkte, das frühzeitige Erkennen und Diagnostizieren von höhergradigen Läsionen und Gebärmutterhalskrebs (CIN3+), liefern die ausgewählten Studien die statistische Evidenz der Überlegenheit des HPV-Tests im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening. Bereits die Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien erlaubt insofern eine eindeutige Aussage über die Vorteile des HPV-Tests im Primärscreening. Wäre die Anzahl der Studien nicht durch das in diesem Kontext unübliche höchste Evidenzniveau eingeschränkt worden, könnte eine Vielzahl weiterer Studiendaten ergänzt werden, die diesen Vorteil untermauern.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Das IQWiG untersucht als unabhängiges wissenschaftliches Institut den Nutzen und Schaden medizinischer Maßnahmen. Dabei geht es um eine objektive Bewertung von Vor- und Nachteilen für die Patienten. Für die Patienten ist - neben der wissenschaftlichen Bewertung i. e. S. - entscheidend, wie medizinische Maßnahmen im medizinischen Alltag wirken. Insofern sollten auch die Ergebnisse von Projekten berücksichtigt werden, die - wissenschaftlich begleitet - im Rahmen des konkreten GKV-Versorgungskontextes durchgeführt werden. Die Beschränkung auf die Evidenzklasse Ia wird hingegen üblicherweise nur für Studien mit pharmazeutischen Therapeutika gefordert und führt in der vorliegenden Untersuchung zur HPV-Diagnostik im Primärscreening zu einer unangebrachten Einschränkung von relevanten Studiendaten.

Weitere qualitativ angemessene Studien und Unterlagen

Vor dem Hintergrund der Anmerkungen zur Methodik und der im Vorbericht vorgenommenen, angesichts der Fragestellung unangemessenen Beschränkung sind insbesondere die folgenden Aspekte zu berücksichtigen.

Mit dem Wolfsburger Projekt gibt es ein hervorragendes Pilotprojekt, das überzeugende Daten für das überlegene Vorsorgemodell liefert (Luyten A. et al. J. Clin. Virol. 2009 Nov, 46 Supplement 3, 5-10). So überzeugend für alle beteiligten Gynäkologen, Krankenkassen und Kliniker, dass in diesem Jahr die Fortsetzung des Projektes beschlossen wurde. Politiker des Europäischen Parlaments würdigten das Wolfsburger Modell im Jahr 2009 mit dem Preis „Pearl of Wisdom" für Gebärmutterhalskrebs-Prävention, insbesondere für die hochwertige medizinische Versorgung und die außergewöhnlich hohe Teilnehmerzahl (Pressemitteilung www.deutschebkk.de).

Neben anderen Studien beantwortet auch das Wolfsburger Projekt die Frage nach dem Risiko erhöhter Kolposkopie- und Biopsieraten. Generell gilt, dass diese ins Verhältnis zu den tatsächlich gefundenen Läsionen gesetzt werden müssen. Es zeigt sich, wie unter anderem die Studiendaten von Prof. Petry et al. (Petry K.U. et al. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 71, 2011, 304-306) eindrucksvoll belegen, dass es sogar zu weniger unnötigen Kolposkopien kommt. Die Kolposkopieraten sind nicht höher und es findet keine Übertherapie, sondern eine gezieltere Therapie statt. Somit kommt es keineswegs zu einem „Patientenschaden" beziehungsweise zu einer Mehrbelastung für die Frauen.

Damit lässt sich die Frage nach der Bewertung eines möglichen Schadens, der laut IQWiG-Vorbericht nicht beurteilt werden kann, gerade auch im deutschen Kontext durchaus beantworten. Besonders eindrucksvoll ergänzt wird dies durch die Daten zur Frauenzufriedenheit im Rahmen des Wolfsburger Pilotprojektes. Dessen Teilnahmeraten dokumentieren die Zufriedenheit der Frauen mit diesem Modell der Krebsvorsorge: Zum einen nahmen mit 18.393 Studienteilnehmerinnen rund 90 Prozent der Zielbevölkerung an dem Projekt teil. Zum anderen war die regelmäßige Teilnahme an den jährlichen gynäkologischen Vorsorgeterminen mit 82 Prozent bemerkenswert höher bei Frauen, die in das Projekt eingeschlossen waren, als bei nicht-eingeschlossenen Frauen.

[redacted]

Auch ein Blick über deutsche Landesgrenzen hinweg lohnt. Die Ergebnisse einer Untersuchung zur POBASCAM-Studie (Rijkaart D.C. et al. Int. J. Cancer 2011 Mar 11. doi: 10.1002/ijc.26056.) zeigen, dass es mit der primären HPV-Diagnostik und folgender Zytologie zu keinen erhöhten Kolposkopieraten kommt und sprechen klar für ein primäres HPV-Screening, welches in den Niederlanden nun umgesetzt wird.

Mit einem aus nicht nachvollziehbaren Gründen auf höchstem Level angesetzten Evidenzniveau, das für die im Vorbericht eingeschlossenen Studien gefordert wird, werden relevante weltweit gesammelte und dokumentierte Erfahrungen ausgeblendet

Literatur:

Luyten A. et al. J. Clin. Virol. 2009 Nov, 46 Supplement 3, 5-10.
Pressemitteilung 27.01.2009, www.deutschebkk.de: DEUTSCHE BKK erhält Auszeichnung vom EU-Parlament: "Wolfsburger Modell" entdeckt Gebärmutterhalskrebs zu 100 Prozent.
Petry K.U. et al. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 71 2011, 304-306.
Rijkaart D.C. et al. Int. J. Cancer 2011 Mar 11. doi: 10.1002/ijc.26056.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. Julia Lange
Marketing Manager MDx

[redacted]

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Dominik, Sabine

Dr. med. Sabine Dominik F.I.A.C.
Institut für Pathologie Main-Taunus
[redacted]

EINGEGANGEN
13. Juli 2011

STELLUNGNAHME

zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) zur

'Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms'

Interne Auftragsnummer: S10-01
Veröffentlichung vom 14. Juni 2011

Anschrift des Herausgebers:
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln
Tel: 0221 – 35685-0
Fax: 0221 – 35685-1

Dr. med. Sabine Dominik F.I.A.C.
Institut für Pathologie Main-Taunus
[redacted]

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum Vorbericht des IQWIG zur „Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms" des IQWIG bedanke ich mich ausdrücklich. Verstehen Sie die nachfolgenden Ausführungen bitte in erster Linie vor dem Hintergrund einer 21- jährigen Tätigkeit in der zytologischen Diagnostik als Zytologin, Frauenärztin und Pathologin.

Der o.g. Vorbericht des IQWIG identifizierte und bewertete Studien zu verschiedenen Screeningstrategien des Zervixkarzinoms hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Berichtsplan S10-01 aufgeführt sind.

Punkt 1: Sind Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten erfüllt?

Der Vorbericht des IQWIG konnte zu den folgenden Endpunkten keine tragende Bewertung treffen:

1. Gesamtüberleben
2. Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben
3. Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (z. B. Folgen von Konisationen und anderen Therapien)
4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (z. B. Folgen für persönliche Beziehungen), sofern diese mit validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sind
5. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Testverfahren
6. Krankheitsbezogener Aufwand für die Screeningteilnehmerinnen nach initial positivem Testbefund, z. B. Häufigkeit von weiteren Untersuchungen wie Kolposkopien, Biopsien und Interventionen wie Konisationen.

Ein möglicher Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening konnte aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden.

Aus dem Vorbericht ergeben sich allenfalls Anhaltspunkte dafür, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer früheren Diagnose im Krankheitsverlauf führen könnte. Andererseits gilt als gesichert, dass zwischen HPV Infektion und Krebsentstehung typischerweise mehrere Jahrzehnte liegen. Selten kommt es in weniger als zehn Jahren zur Krebsentstehung (3).

Ob nun die zusätzlich diagnostizierten Dysplasien wirklich behandlungsbedürftig gewesen wären, oder ob sich die Läsionen im weiteren Verlauf spontan wieder zurückgebildet hätten, wäre nur durch längere Beobachtungszeiten zu klären gewesen. Diese wurden nicht untersucht. Unklar bleibt außerdem, ob durch die frühere Diagnose von Dysplasien der Endpunkt 'Erkrankung an einem invasiven Zervixkarzinom' verändert worden wäre.

Darüber hinaus wurden bereits vor Einführung von Krebsvorsorgeuntersuchungen hinsichtlich der Inzidenzen und Mortalitätsraten des invasiven Zervixkarzinoms erhebliche Unterschiede im europäischen Vergleich beschrieben (6). Studienergebnisse aus anderen Ländern sind folglich nicht ohne Weiteres auf Deutschland übertragbar.

Der Nutzen eines Screeningverfahrens zum invasiven Zervixkarzinom kann erst dann als nachgewiesen gelten, wenn Inzidenz und/oder Sterblichkeit der Erkrankung durch das Verfahren vermindert werde können. Zu fordern ist demnach ein Nachweis verminderter Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten des invasiven Zervixkarzinoms durch Einführung des HPV-Screenings.

Der Vorbericht des IQWIG konnte mangels Datenbasis zu wesentlichen Endpunkten keine Bewertung treffen. Eine vorschnelle Änderung der Screeningkonzeptes ohne Kenntnis direkter Endpunktdaten kann dagegen zu fatalen Folgen führen.

Punkt 2: Krebsvorsorge in Deutschland - wird die Zytologie unterschätzt?

Die alltägliche Vorsorgepraxis belegt, dass 90% der Patientinnen mit invasiven Zervixkarzinom nicht an der regelmäßigen Krebsvorsorgeuntersuchung teilgenommen haben (Studie "Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm" von K. Marquardt (2) sowie persönliche Mitteilung). Dagegen kann durch das zytologische Screening die Rate an Zervixkarzinomen nach 3 Jahren um 60% bis 90 % reduziert werden (4).

Die Sensitivität beträgt für die Zytologie 47% (CIN1) bis 72% (CIN 2 und höher) (8). Weil das zytologische Screening in Deutschland jedoch nicht nur aus 1 oder 2 Screeningrunden sondern aus jährlichen Vorsorgeuntersuchungen besteht, nimmt die Sensitivität dieses Verfahrens von Jahresuntersuchung zu Jahresuntersuchung zu.

Der Positiv Prädiktive Wert (PPW) der Zytologie wird mit 75% bis 90% angegeben (7). Im Vergleich dazu werden PPW für HPV-Tests bei Frauen älter als 30 bzw. 35 Jahren mit nur 0,5% angegeben (15). Damit drängt sich die systematische Frage auf, ob und inwieweit der HPV Test überhaupt für ein Screenigverfahren geeignet ist.

Nun stellt aber gerade das biologische Modell zur Entstehung des Zervixkarzinoms mit einer sich über viele Jahre erstreckenden Karzinogenese besonders hohe Anforderungen an Sensitivität, Spezifität und Prädiktion der zum Einsatz kommenden medizinischen Tests. Der ärztliche Grundsatz des 'nil nocere' verpflichtet im Rahmen von Screeningprogrammen in

besonderem Maße, Gesundheitsschäden durch unnötige Abklärungsdiagnostik falsch-positiv getesteter Gesunder Screeningteilnehmer möglichst klein zu halten.

Darüberhinaus diagnostizieren zytologische Vorsorgeuntersuchungen nicht nur CIN und Zervixkarzinome, sondern auch andere Malignome wie beispielsweise Corpuskarzinome, Ovarialkarzinome, Tubenkarzinome, M. Paget des Plattenepithels des äußeren Genitales, die von einer frühen Diagnostik profitieren.

Leider sind epidemiologische Daten zu Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland nur unvollständig erfasst. Daher können sich die Auswirkungen der Qualitätssicherungsmaßnahmen gem. § 135,2 SGB V in der Zytologie aus den Jahren 2005 (Zellmaterialentnahme mit Zervixbürstchen und Spatel) und 2007 (Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix Uteri) erst in den aktuellen Jahren darstellen.

Als Fazit wäre die wichtigste Maßnahme zur Senkung des Auftretens des Zervixkarzinoms verstärkte Bemühungen zur Mobilisierung der Patientinnen, die nicht an der Krebsvorsorge-untersuchung teilnehmen und nicht die Abkehr vom einem evaluiertem und bewährten Konzept.

Punkt 3: Wird der HPV-Test überschätzt?
Welche Qualitätsanforderungen muss der HPV-Test erfüllen?

Das wohl am häufigsten verwendete HPV Testverfahren in Deutschland (Hybrid Capture II) hat keine interne Kontrolle. Mit anderen Worten: wenn ein aus Versehen leeres HPV Röhrchen getestet wird, lautet das Ergebnis: kein HPV-DNA Nachweis.

Nach den bisherigen Erfahrungen unseres Institutes mit einem weiteren HPV Testverfahren (eines mit interner Kontrolle) liegt der Anteil unzureichender DNA Mengen bei ca. 5%. Folglich sollten interne DNA Kontrollen bzw. die Detektion von Untersuchungsproben mit nicht ausreichender DNA-Menge zukünftig als absolute Mindestanforderung gelten.

Die Sensitivität von HPV-Tests für die Detektion von CIN 2 und höher variiert in der Literatur erheblich. Berichtet wurden Werte zwischen 78% (Rate HPV negativer CIN2+ = 22%) (1) und 98% (8). Gleichwohl scheinen in der alltäglichen Praxis HPV-Test negative Personen mit histologisch gesicherten CIN2+ häufiger vorzukommen, als es die veröffentlichten Werte vermuten lassen. Auch neue immunzytologische Untersuchungsmethoden, die HPV bedingte Dysplasien nachweisen können (L1 Capsid-Nachweis oder Ki67/p16 Doppelexpression), sind nicht selten HPV-Test negativ. Nach eigenen Erfahrungen liegt die Sensitivität verschiedener HPV Testverfahren für CIN2+ deutlich unter 90%.

Folglich muss bezweifelt werden, ob eine Sensitivität von 98% unter den Bedingungen der Routinediagnostik flächendeckend und dauerhaft zu erreichen ist.

Dr. med. Sabine Dominik F.I.A.C.
Institut für Pathologie Main-Taunus
[redacted]

Es gibt eine Reihe von bekannten Gründen für falsch negative HPV Testergebnisse:

1. Es liegt ein HPV-Typ vor, der nicht im Panel des HPV Tests nachgewiesen wird.
2. Ein mutierter HPV, der in der PCR-Reaktion nicht mehr an seine entsprechenden Primer bindet.
3. Ein bereits ins Wirtsgenom integrierter HPV: bei der Integration des HPV-Virusgenoms in die menschliche DNA kann es sowohl zu einer Deletion der Virus-DNA in der E1- als auch in der L1-Region kommen. Wenn dabei eine Primerbindungsstelle deletiert wurde, kann keine Virus-DNA amplifiziert und somit detektiert werden. Das Auftreten dieser Deletion ist bereits in der Literatur beschrieben worden und betrifft E1 als auch L1 gleichermaßen (10,11,12,13,14).
4. Eine nicht durch HPV-induzierte Zellveränderung (ca. 1% der Zervixkarzinome sind ohne HPV-Beteiligung).
5. Eine Probengewinnung mit unzureichender DNA Menge.
6. DNA Material eines nicht befallenen Epithelareals.

Im Vorbericht des IQWIG finden sich Anhaltspunkte, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer früheren Diagnose im Krankheitsverlauf führt. In den ersten beiden Screeningrunden wurden diejenigen HPV positiven intraepithelialen Neoplasien (CIN) detektiert, die im HPV Testverfahren diagnostiziert werden konnten. Aber bietet der HPV Test eine frühere Diagnostik bei wirklich allen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN)? Wie hoch ist die Zahl der falsch negativen Fälle?

Unklar bleibt jedoch weiterhin die Menge der nicht diagnostizierten, im HPV Test falsch negativen Fälle, die nur durch zytologische und/oder kolposkopische Untersuchungen gefunden werden. Außerdem ist aus tumorbiologischen Erwägungen ein untersuchter Beobachtungszeitraum von lediglich 2 Screeningrunden ist nicht ausreichend, um die Fragen zu beantworten.

Punkt 4: Risiken durch ein Mißlingen einer reformierten Screeningstrategie

Bei einer HPV Screeningstrategie wäre nach mehreren Jahren folgendes Szenario denkbar:

1. Zunahme unnötiger Abklärungsuntersuchungen (z.B. Konisationen aufgrund einer verfrühten Diagnostik HPV Test positiver CINen, die von alleine regredient gewesen wären) und/oder
2. Schwindende Teilnahme infolge Akzeptanzverlust des Screenings in der Zielgruppe, da viele Patientinnen umsonst Ängste durchleiden und/oder

3. Zunahme der invasiven Zervixkarzinome, die der HPV Test falsch negativ misst, möglicherweise Zunahme der Zervixkarzinome insgesamt und/oder

4. Zunahme von Spätstadien nicht HPV bedingter Genitalkarzinome.

Unberührt davon wären die invasiven Zervixkarzinome, die nach wie vor aufgrund einer Nicht-Teilnahme am Krebsvorsorgeprogramm nicht frühzeitig diagnostiziert werden.

Punkt 5: Ungeklärte Fragen zur Infrastruktur

Würde ein weiteres Einladungsmodell akzeptiert ?
Ein neuer Screeningalgorithmus würde nur bei einer Teilnahmerate von mindestens 80% Sinn machen (5). Ein organisiertes Einladungsmodell biete sich zwar an, wäre aber mit einer kostenintensiven Bürokratisierung verbunden. Der politische Wille ist aber eine Entbürokratisierung im Gesundheitssystem.

Kann der Datenschutz gewährleistet werden?
Weiterhin wären Fragen des Datenschutzes zu klären, da es um sensible Patientinnendaten und Krankheitsinformationen geht, die in einem komplexen Algorithmus bearbeitet werden müssen.

HPV positive, zytologisch negative Befunde ?
Zum Vorgehen bei der Gruppe der HPV-testpositiven aber zytologisch negativen Patientinnen existieren derzeit keine Algorithmen auf Basis evidenzbasierter Untersuchungen.

Welche Qualifikation müsste der Untersucher regelmäßig vorhalten?
Wer dürfte die Patientinnen kolposkopieren, wie sähe ein flächendeckendes Netz mit differenzialkolposkopischen Einrichtungen aus? Wie könnten Übertherapien verhindert werden?
Aufgrund des schlechten positiv prädiktiven Wertes des HPV Testes würden zahlreiche Patientinnen eine Differenzial- Kolposkopie und eine unnötige diagnostische Abklärung benötigen. Ausreichende Kapazitäten liegen aber derzeit in Deutschland nicht vor.

Wie könnten psychische Belastungen der Patientinnen vermieden werden?
Bei ungenügender Aufklärung der Patientinnen wäre von einer erhöhten psychischen Belastung auszugehen und eine Übertherapie zu befürchten. Wie könnte der drohende Schaden möglichst klein gehalten werden?

Der Blick nach England, in dem ein organisiertes Krebsvorsorgeprogramm etabliert ist, mag hier ernüchtern. Die Anzahl der darin Beschäftigten wird mit 100 000 angegeben (die Einwohnerzahl in England beträgt ca. 50.000.000). Die Screeningintervalle sind vom 25.-49. Lebensjahr 3-jährlich und vom 50.-64. Lebensjahr 5-jährlich, wobei alle zytologischen

Dr. med. Sabine Dominik F.I.A.C.
Institut für Pathologie Main-Taunus
[redacted]

Präparate 2-fach gemustert werden und mittlerweile nur noch ein Dünnschichtverfahren (Thin Prep) Anwendung findet (bei entsprechend hohen Kosten). Die Teilnahmerate beträgt 79%. Jährlich werden bei jungen Frauen im Alter von 20-24 Jahren ca. 50 invasive Zervixkarzinome verspätet diagnostiziert, da sie nicht im Programm erfasst werden (9).

Als Folge der entstandenen Eigendynamik finden jährlich 20% Abstriche außerhalb des Programmes statt. Als vor einigen Jahren noch konventionelle Abstriche angefertigt wurden, waren kontrollbedürftig:

1. 10% aufgrund ungenügender Abstrichqualität (seit Einführung von ThinPrep: 2,8%)
2. 15,4% aufgrund anamnestischer Kontrollbedürftigkeit
3. 4,2 % bei grenzwertig dysplastischen Veränderungen oder einer CIN 1.

Als Summe ergibt sich: 50% der Abstrich fallen aus dem Intervallschema des Vorsorgeprogrammes heraus und werden häufiger kontrolliert.

CIN2+ werden in die 220 etablierten Dysplasie-Sprechstunden überwiesen (7).

Fazit: die vorschnelle Etablierung eines Nachfolgeprogramms mit nicht ausreichend evaluierten Rahmenbedingungen geht mit dem derzeit unkalkulierbarem Risiko eines irreversiblen Absinkens der Effektivität (Effectiveness) des Screenings einher.

Zusammenfassung

Die Krebsvorsorgezytologie ist eine erfolgreiche Screeningmethode in Deutschland, die eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung hat (kumulative Teilnahme in 3 Jahren bis zum 55. Lebensjahr: 80%).

Die Datenlage für einen HPV Test im Primärscreening ist nicht ausreichend, um die bewährte Methode abzuschaffen. In der Routinediagnostik stellt sich eine Sensitivität des HPV Tests für CIN2+ von 98% nicht dar. Auch aufgrund des schlechten positiv prädiktiven Wertes ist von einer Verunsicherung und schwindenden Akzeptanz bei den Patientinnen auszugehen. Fazit: die vorschnelle Etablierung eines Nachfolgeprogramms mit nicht ausreichend evaluierten Rahmenbedingungen geht mit dem derzeit unkalkulierbarem Risiko eines irreversiblen Absinkens der Effektivität (Effectiveness) des Screenings einher.

Bad Homburg, den 11. Juli 2011

S. Dominik

S. Dominik FIAC

Dr. med. Sabine Dominik F.I.A.C.
Institut für Pathologie Main-Taunus
[redacted]

Literatur:

1. The role of human papillomavirus testing in the management of women with low-grade abnormalities: multicentre randomised controlled trial.
Cotton S, Sharp L, Little J, Cruickshank M, Seth R, Smart L, Duncan I, Harrild K, Neal K, Waugh N; BJOG. 2010 May; 117 (6):645-59.

2. Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm.
Marquardt K, Broschewitz U, Büttner H H, Barten M
Der Frauenarzt 2007; Nr.11: 1086-1088

3. Gebärmutterhalskrebs-Vorsorge- Aktuelle Studie aus Finnland bestätigt DGGG Leitlinienempfehlung
Petry K U
Onkologie-Telegramm 2004 (www.onkologie-telegramm.com)

4. Cervical cancer prevention for all the world's women: genuine promise resides in skilled quality management rather than novel screening approaches.
Suba EJ, Donnelly AD, Furia LM, Huynh ML, Raab SS; Viet/American Cervical Cancer Prevention Project.
Diagn Cytopathol. 2007 Mar;35(3):187-91.

5. Zervixkarzinom-Früherkennung: Verbesserungen machbar
Iftner, Thomas
Dtsch Arztebl 2005; 102(49): A-3396 / B-2870 / C-2687

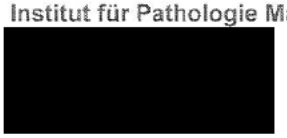
6.International Incidence Rates of Invasive Cervical Cancer before Cytological Screening
Gustafsson L, Ponten J, Bergström R, Adami HO
Int J Cancer 1997; 71, 159-165

7. Cervical Screening Programme England 2008-09
NHS The Information Centre for Health and Social Care: Workforce and Facilities team
www.ic.nhs.uk

8.HTA Kurzbericht
Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten.Nutzen Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland.
Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel J, Hillemanns P, Petry KU, Krämer A, Siebert U
www.DIMDI.de

9. GPs failing to give young women with cervical cancer symptoms full examination
(Zitat von: Professor Richards, Department of Health`s Clinical Director for Cancer)
Martin D
Mail Online 4. März 2010

10. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.
Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N.
J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.



11. Sequence duplication and internal deletion in the integrated human papillomavirus type 16 genome cloned from a cervical carcinoma.
Choo KB, Lee HH, Pan CC, Wu SM, Liew LN, Cheung WF, Han SH.
J Virol. 1988 May;62(5):1659-66.

12. Integration and transcription of human papillomavirus type 16 and 18 sequences in cell lines derived from cervical carcinomas.
Shirasawa H, Tomita Y, Sekiya S, Takamizawa H, Simizu B.
J Gen Virol. 1987 Feb; 68 (Pt 2):583-91.

13. Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region.
Morris BJ.
Clin Chem Lab Med. 2005;43 (11):1171-7.

14. Asian-american variants of human papillomavirus type 16 have extensive mutations in the E2 gene and are highly amplified in cervical carcinomas.
Casas L, Galvan SC, Ordoñez RM, Lopez N, Guido M, Berumen J.
Int J Cancer. 1999 Nov 12;83(4):449-55.

15. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidenve Review for the U.S. Preventive Services Task Force. (Tables: 8a,b)
Komberly K, Whitlock E, Eder M, Lin J, Burda B, Senger C, Holmes R, Fu R, Zuber S.
Oregon Evidence-based Practice Center; Portland, Oregon
AHRQ Publication No.11-05156-EF-1 May 2011

A 2.2 Petry, Karl Ulrich

Klinikum der Stadt Wolfsburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover

Frauenklinik
Chefarzt Prof. Dr. med. K. U. Petry
Ärztlicher Direktor

Klinikum der Stadt Wolfsburg, [redacted]

Wolfsburg

[redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht S10-01 Nutzenbewertung
des HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms
z. Hd. Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

28.06.2011

IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht S10-01 Nutzenbewertung des HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Windeler,

Zu oben genannten Vorbericht nehme ich wie folgt Stellung.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien.
   Die Bewertung und Interpretation der vom IQWiG im Vorbericht eingeschlossenen Studien ist in ihren Grundaussagen, einer im Vergleich zur Zytologie verbesserten Sensitivität und einem höheren negativen Vorhersagewert des HPV- Tests sowie der sich daraus ergebenen Möglichkeit durch ein risikoadaptiertes Vorgehen beim Screening und bei der Therapie, die Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung zu verbessern, nachvollziehbar.
   Dagegen sind die vom IQWiG konstatierten Verzerrungspotenziale einzelner Studien, die aus Sicht des Vorberichtes die Verlässlichkeit einer Nutzenbewertung mindern, für mich zu einem erheblichen Teil nicht nachvollziehbar. So wird die nicht erfolgte Verblindung der Kolposkopie und Histopathologie in der Mehrzahl der relevanten Studien als hohes Endpunktverzerrungspotenzial definiert. Kohorten- Studien, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden, darunter unsere eigene Hannover- Tübingen-Studie (Petry K. U. et al BJC 2003), die vom IQWiG nicht als relevant eingestuft wurden, konnten aber zeigen, dass eine solche Verblindung mit nachfolgender Qualitätskontrolle zwar zu einer Änderung der bestätigten CIN 1 und CIN 2 – Läsionen führt, aber keinen Einfluss auf die Zahl der gefundenen CIN 3+ - Läsionen hat und die bessere Sensitivität des HPV-Tests sogar noch betont (1).
   In gleicher Weise verwundert das unterstellte Verzerrungspotenzial im SWEDESCREEN aufgrund der Unklarheit, wie viele Ereignisse im Rahmen der Screeningstrategie entdeckt und wie viele außerhalb diagnostiziert wurden. Es ist allgemein bekannt, dass in Schweden jeder histopathologische Befund und jeder Abstrich zentral erfasst wird. Die nordischen Tumorregister gelten deshalb weltweit als die verlässlichste Quelle für epidemiologische

Studien in der Onkologie. Es fehlt das Verzerrungspotenzial, dass etwa allen deutschen oder US- amerikanischen Studien durch einen Verlust von Screening- Teilnehmerinnen in der Verlaufsbeobachtung entsteht (2;3) (s.Anlage). Die sehr hohe Erfassungsqualität des SWEDESCREEN ist im Übrigen einer der wesentlichen Gründe dafür, dass die Arbeit vom sehr anspruchsvollen New England Journal of Medicine zur Publikation angenommen wurde.

CIN 3 – Läsionen können nicht klinisch, sondern müssen durch Screening und Kolposkopie / Histologie diagnostiziert werden und wurden somit in jedem Fall in SWEDESCREEN über das zentrale Register erfasst. Eine Diagnosestellung außerhalb des vorgesehenen Patientinnenpfades, die aber einem innerhalb der Studie erhobenen Screening- Befund zugeordnet werden kann, führt somit nicht zu einer Endpunktverzerrung, sondern würde lediglich mögliche Schwächen der Studienorganisation aufweisen.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien.
   Weitere relevante Studien werden im Vorbericht zwar genannt, aber nicht als relevant eingestuft. Dagegen sehe ich keine relevanten Studien, die im Vorbericht gar nicht genannt würden.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen.
   Entfällt.

4. Anmerkung zur projektspezifischen Methodik.
   Zentraler Teil der projektspezifischen Methodik war eine Bewertung auf Grundlage randomisiert kontrollierter Studien. Studien auf einem geringeren Evidenzniveau wurden prinzipiell nicht berücksichtig. Diese Beschränkung des Analyserahmens durch das IQWiG ist bedenklich. Außerhalb der Bereiche Pharmakotherapie und Präventivmedizin finden sich kaum randomisiert kontrollierte Studien und nur in der Pharmakotherapie und in tierexperimentellen Studien lassen sich Verzerrungspotenziale konsequent vermeiden. Ein gutes Bespiel dafür, dass genügend Evidenz für die Bewertbarkeit einer Methode auch ohne randomisierte kontrollierte Studien vorhanden sein kann, ist die derzeitige Zytologie- basierte Früherkennung. Bei einer Nutzenbewertung nach IQWiG- Kriterien würde hier nur eine Studie identifiziert werden, die dann keinen Effekt des Zytologiescreenings findet (Sankaranarayanan 2009). Dennoch gibt es eine Fülle von Untersuchungen minderer Qualität, die gemeinsam aber ausreichend Evidenz für eine Effektivität des zytologischen Screenings ergeben, so dass an der Effektivität dieses Screenings niemand ernsthaft zweifelt.

   Die ARTISTIC Sub- Studie zu psychologischen Auswirkungen des Screenings, die keinen Unterschied zwischen dem zytologischen und einem HPV- Screening fand (4), wird vom IQWiG nicht akzeptiert, weil lediglich 65% der befragten Frauen an der Befragung teilnahmen und diese Rücklaufquote seitens des IQWIG als nicht repräsentativ eingestuft wurde. Diese Position steht in starkem Kontrast zu allen gängigen Analysen zu Patientenzufriedenheit, die sich ja unter anderem mit psychologischen Auswirkungen von Interventionen im Gesundheitssektor beschäftigen. Firmen wie das Picker Institut, die seit Jahrzehnten eine professionelle Qualitätssicherung in diesem Bereich betreiben, halten Rücklaufquoten von mehr als 30% für repräsentativ (5)(s. Anlage). Während es sich somit sonst bewährt hat, relevante Entscheidungen und Investitionen im Medizinsektor mit

der gebotenen Vorsicht auf Analysen deutlich geringerer Qualität als die ARTISTIC-Sub Studie zu basieren, definiert das IQWIG ohne Begründung Standards (Rücklaufquote 100%?), die in der realen Welt nicht zu erfüllen sind.
Mit der Beschränkung auf wenige Studien mit höchstem Evidenzniveau, gepaart mit in der Langzeitbeobachtung hunderttausender real existierender Menschen nicht zu erfüllenden Ansprüchen an die Datenqualität, erklärt das IQWIG seine Nichtzuständigkeit für die meisten komplexen Fragestellungen im Gesundheitssektor, die über die Nutzenbewertung von Medikamenten hinausgehen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. K. U. Petry
Chefarzt

Reference List

(1) Petry KU, Menton S, Menton M, van Lonen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Böhmer G, van den Akker E, Iftner T. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients . Br J Cancer 2003;88:1570-7.

(2) Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Tornberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst 2008 May 7;100(9):622-9.

(3) Barlow L, Westergren K, Holmberg L, Talback M. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. Acta Oncol 2009;48(1):27-33.

(4) Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. Int J Gynecol Cancer 2008 Jul;18(4):743-8.

(5) Sack C, Lutkes P, Gunther W, Erbel R, Jockel KH, Holtmann GJ. Challenging the holy grail of hospital accreditation: a cross sectional study of inpatient satisfaction in the field of cardiology. BMC Health Serv Res 2010;10:120.