

Nutzenbewertung eines HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag S10-01
Version 1.0
Stand: 16.08.2010

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

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Schlagwörter: Zervixtumoren, vaginale Dysplasie, Papillomaviridae, HPV, Pap-Test, Screening, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.1.1 Epidemiologie und Krankheitslast	1
1.1.2 Die Rolle von humanen Papillomaviren (HPV)	2
1.1.3 Verlauf der Erkrankung	4
1.2 Bedeutung des Zervixkarzinomscreenings	6
1.2.1 Primärprävention des Zervixkarzinoms durch HPV-Impfung	6
1.2.2 Gegenwärtiges Zervixkarzinomscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland	7
1.2.3 Vergleich internationaler Screeningempfehlungen	8
1.2.4 Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms	9
1.2.5 Management zervikaler intraepithelialer Dysplasien	14
1.2.6 Therapie des invasiven Zervixkarzinoms	14
1.2.7 Psychosoziale Aspekte des Screenings.....	16
1.3 Aktuelle Forschungsfragen	16
2 Ziele der Untersuchung	18
3 Projektbearbeitung	19
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	19
4 Methoden	20
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	20
4.1.1 Population	20
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	20
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	20
4.1.4 Studientypen	21
4.1.5 Studiendauer	21
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	22
4.2 Informationsbeschaffung	23
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	23
4.2.3 Selektion relevanter Studien	23

4.3	Informationsbewertung	23
4.4	Informationssynthese und -analyse	25
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.4.2	Meta-Analysen.....	25
4.4.3	Sensitivitätsanalyse.....	26
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
5	Literaturverzeichnis.....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit der Rückbildung, Persistenz oder Progression von intraepithelialen Neoplasien der Zervix uteri.....	4
Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Klassifikationen / Nomenklaturen.....	10
Tabelle 3 Vorgehensweise nach initialem zytologischem und virologischem Befund im Primärscreening nach der interdisziplinären S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008.....	13
Tabelle 4: Behandlung von zervikalen Dysplasien	14
Tabelle 5 Klassifikation und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms.....	15
Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ASC-H	Atypical squamous cells – cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesions
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
CE	Conformité Européenne
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HC2-Test	Hybrid Capture II-Test
HPV	Humanes Papillomavirus
hrHPV	Hochrisiko-HPV
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LBC	Liquid based cytology
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
Pap-Test	Testverfahren nach Papanicolaou
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumor, nodes, metastases (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
VLP	Virus-like particle (virusähnliches Partikel)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Das Zervixkarzinom (lateinisch Cervix: Hals, Nacken) ist ein bösartiger Tumor des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) und wird klinisch in Portiokarzinome (Ektokarzinom) und Zervixhöhlenkarzinome (Endozervix) eingeteilt [1]. Histologisch lassen sich 2 Haupttypen unterscheiden: Plattenepithelkarzinome sind in Deutschland für etwa 80 % der Erkrankungen verantwortlich, Adenokarzinome für etwa 11 %. Der Rest geht auf mehrere seltene Tumorarten zurück. Adenokarzinome sind durch zytologische Früherkennung schwieriger zu identifizieren und weisen in fortgeschrittenen Tumorstadien eine etwas schlechtere Prognose als Plattenepithelkarzinome auf [2].

1.1.1 Epidemiologie und Krankheitslast

Das Zervixkarzinom ist weltweit mit 500 000 neuen Fällen pro Jahr und 275 000 Todesfällen im Jahr 2002 eines der häufigsten Karzinome der Frau [3].

In Deutschland beträgt die Zervixkarzinominzidenz etwa 5500 Neuerkrankungen pro Jahr und liegt damit bezogen auf die Zahl der Krebsneuerkrankungen bei Frauen an 12. Stelle [2]. Die jährliche Inzidenz betrug im Jahr 2006 11 pro 100 000 Frauen bei einer Mortalität von 2,5 pro 100 000 Frauen (altersstandardisiert, „Europastandard“) [2]. Bei jeder 5. an Krebs erkrankten Frau im Alter von 25 bis 35 Jahren wird ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Demgegenüber liegt dieser Anteil bei den über 65-Jährigen unter 5 %. Die höchsten Erkrankungsraten liegen zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren [2]. Die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Zervixkarzinom beträgt zwischen 63 und 71 % [2]. Die Überlebensrate ist jedoch vom Schweregrad des Tumors abhängig. Das Tumorregister München gibt eine relative 5-Jahres-Überlebensrate für ein Zervixkarzinom des Stadiums FIGO¹ IA und FIGO IB von 99,2 % und 87,1 %, für FIGO IIA und FIGO IIB von 70,7 % und 61,7 % und für FIGO III und IIIB von 22,6 % und 24,4 % an (Daten aus den Jahren 1988–2007) [4]. Für die Stadien FIGO IIIA und FIGO IVA, IVB lagen keine Daten für die relative 5-Jahres-Überlebensrate vor. Für FIGO IVA und IVB wurde eine relative 3-Jahres-Überlebensrate von 29,8 % und 18,3 % angegeben.

Nach Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms war, wie in den meisten anderen westlichen Industrienationen auch in Deutschland ein deutlicher Rückgang der Zahl der Zervixkarzinom-Neuerkrankungen sichtbar [4]. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms zeigte in Deutschland seit den 1960er-Jahren bis zu Beginn der 1990er-Jahre einen deutlichen Rückgang und sinkt seitdem langsam [2]. Der Rückgang der Inzidenz betrifft vor allem das Plattenepithelkarzinom. Im aktuellen weltweiten Vergleich ausgewählter Staaten liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland im oberen Drittel [2].

¹ Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

1.1.2 Die Rolle von humanen Papillomaviren (HPV)

Eine persistierende Infektion mit onkogenen Typen des humanen Papillomavirus (HPV), den sogenannten Hochrisiko-HPV-Typen (hrHPV-Typen), gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen [5,6]. Eine HPV-Infektion wird zwar als eine notwendige Bedingung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms angesehen, ist jedoch für sich allein noch keine ausreichende Ursache für die Karzinomentstehung. Die weitaus meisten Infektionen, auch mit hrHPV, gehen spontan zurück.

Humane Papillomaviren sind kleine, doppelsträngige DNA-Viren, die zur Familie der *Papillomaviridae* gehören [7]. Mehr als 100 verschiedene Typen wurden bisher identifiziert. Bis zu 25 hrHPV-Typen werden in der Literatur mit der Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen assoziiert [5,8,9]. Die Höhe des Risikos einer Zervixkarzinomentstehung wurde von der Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für verschiedene HPV-Typen klassifiziert [8]. Bei 12 HPV-Typen (HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) geht man von einem gesicherten hohen Risiko aus, bei weiteren 13 HPV-Typen von einem wahrscheinlichen (HPV-Typ 68) oder möglichen karzinogenen Risiko (HPV-Typen 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97).

Hauptrisikofaktor für eine HPV-Infektion ist sexueller Kontakt mit häufig wechselnden Sexualpartnern oder mit einem Partner, der in der Vergangenheit oder Gegenwart eine höhere Anzahl Sexualpartner hatte bzw. hat [9,10]. Eine Übertragung durch kontaminierte Gegenstände und durch Schmierinfektionen ist nicht ausgeschlossen [11], wird jedoch als eher selten eingeschätzt. Ebenso selten ist eine Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene durch den direkten Kontakt während der Geburt [10]. Die Infektionswahrscheinlichkeit pro Sexualverkehr ist nicht genau bekannt, die Angaben reichen von 5 % bis 10 %. Zudem ist nicht bekannt, ob die Infektionswahrscheinlichkeit vom HPV-Typ abhängt [10].

Faktoren wie frühe Kohabitarche, hohe Parität, wechselnde Geschlechtspartner, Ernährungsstatus, Immunsuppression sowie insbesondere Rauchen und Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva werden als weitere Risikofaktoren bei der HPV-Infektion für eine Zervixkarzinomentstehung diskutiert [12,13]. Diese können das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms oder seiner Vorstufen bis zum Dreifachen erhöhen [3,14-16].

Epidemiologie der humanen Papillomaviren

Die HPV-Prävalenz bei gesunden Frauen wird auf 2 % bis 44 % geschätzt [17]. In einer Meta-Analyse von Prävalenzdaten aus 78 publizierten Studien wurde eine globale gepoolte HPV-Prävalenz von 10,4 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,2 %; 10,7 %]) bei Frauen mit normalem Zytologiebefund berichtet [10]. Für Europa wurde eine gepoolte HPV-Prävalenz von 8,1 % (95 %-KI: [7,8 %; 8,4 %]) berichtet. Weltweit wird die Anzahl von Frauen mit HPV-Infektion auf 291 Millionen geschätzt [10].

Für Deutschland sind die Schätzungen der HPV-Prävalenz bislang noch ungenau. Eine Studie an einer Stichprobe der weiblichen Bevölkerung im Stadtgebiet Berlin berichtete eine HPV-Prävalenz von 19,7 % [18]. Die Prävalenz von hrHPV-Typ 16 lag in diesem Kollektiv bei 5,2 %. Eine Screeningstudie [19] aus Thüringen berichtete eine hrHPV-Prävalenz von 7,8 %, eine weitere Screeningstudie in Hannover und Tübingen eine Prävalenz von 6,4 % [20]. In letzterer Studie waren von den Frauen mit positivem HPV-Befund 28,1 % der Frauen mit mehreren HPV-Typen und 70,2 % mit nur einem HPV-Typ infiziert (für 1,7 % konnte der HPV-Typ nicht bestimmt werden) [21]. Die verschiedenen Studien schlossen Frauen unterschiedlichen Alters ein.

Die Häufigkeit von HPV-Infektionen ist altersabhängig. Die höchsten Prävalenzen für nachweisbare HPV-Infektionen weisen sexuell aktive junge Frauen bis zum 30. Lebensjahr auf [22]. Mit zunehmendem Alter nimmt die HPV-Prävalenz wieder ab [22].

Die hrHPV-Typen 16 und 18 werden am häufigsten in Zervixkarzinomen nachgewiesen. HrHPV-Typ 16 findet sich durchschnittlich in 55 % und hrHPV-Typ 18 in 16 % der Karzinome [23]. Die nächsthäufigsten 6 Virustypen sind die hrHPV-Typen 31, 33, 35, 45, 52 und 58, die zusammen durchschnittlich in etwa 20 % der Karzinome nachgewiesen werden.

Die Häufigkeit verschiedener HPV-Typen variiert auch mit dem Schweregrad der zervikalen Dysplasie. In hochgradigen Dysplasien der Zervix sind weltweit die häufigsten HPV-Typen die Typen 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 58. Der Anteil von hrHPV-Typ 18 ist in hochgradigen Dysplasien nur halb so hoch wie in invasiven Zervixkarzinomen [23]. In einer deutschen Screeningstudie in Hannover und Tübingen wurde in ca. 65 % der hrHPV-positiven hochgradigen Zervixdysplasien oder invasiven Karzinome hrHPV-Typ 16 bzw. 18 (2 Fälle) nachgewiesen [21].

Zur Inzidenz von HPV-Infektionen liegen Schätzungen aus prospektiven Kohortenstudien in bestimmten Kollektiven vor. Bei amerikanischen College-Studentinnen wurde eine kumulative Inzidenz von 38,8 % bis 43 % innerhalb von 2 bis 3 Jahren berichtet [24,25]. Bei amerikanischen bzw. britischen Frauen, die gynäkologische Kliniken und Familienplanungszentren besuchten, wurde eine kumulative Inzidenz von 11 % bis 42 % innerhalb eines Jahres und eine kumulative Inzidenz von 44 % bis 55 % innerhalb von 3 Jahren angegeben [26-30]. Die HPV-Inzidenz ist altersabhängig mit einer hohen Inzidenz bei jungen Frauen unter 20 Jahren und einer geringeren HPV-Inzidenz im höheren Alter [10].

Eine Koinfektion mit mehreren HPV-Typen gleichzeitig oder eine sequenzielle Infektion mit mehreren HPV-Typen nacheinander ist relativ häufig anzutreffen [10]. Eine Infektion mit einem neuen HPV-Typ ist unabhängig von früheren bzw. bestehenden Infektionen mit anderen HPV-Typen [10]. Das Gesamtrisiko für die Entwicklung von mäßig- und hochgradigen Dysplasien ist bei Frauen mit einer Infektion mit multiplen HPV-Typen höher als bei Frauen mit Einfachinfektionen. Es ist jedoch nicht bekannt, ob das Risiko höher ist als die Summe der Einzelrisiken [31].

Die meisten HPV-Infektionen werden innerhalb von 1 bis 2 Jahren vom Immunsystem eliminiert bzw. durch eine zellvermittelte Immunantwort unterdrückt [3,32]. Ungefähr die Hälfte der HPV-infizierten Frauen entwickelt nachweisbar Serumantikörper gegen den Virus, die jedoch nicht notwendigerweise mit einem Schutz vor einer erneuten Infektion mit demselben HPV-Typ einhergehen [33]. Aus longitudinalen Studien ist bekannt, dass eine erneute Infektion mit demselben HPV-Typ möglich ist [3].

1.1.3 Verlauf der Erkrankung

Zervixkarzinome entstehen aus gutartigen Zellveränderungen, für die in der Fachliteratur unterschiedliche Bezeichnungen verwendet werden (z. B. zervikale intraepitheliale Neoplasien, Dysplasien oder auch Präkanzerosen). Im Rahmen dieses Berichts wird einheitlich der Begriff Dysplasie verwendet.

Die Zellveränderungen beginnen in über 90 % der Fälle im Bereich der Transformationszone des Gebärmutterhalses. In dieser zervikoportalen Epithelgrenze findet ein ständiger Umbau des einschichtigen Zylinderepithels der Zervixschleimhaut in ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel statt [34].

Die Zervixzell dysplasien werden unterteilt in niedriggradige Dysplasie (cervical intraepithelial neoplasia [CIN 1]), mittelgradige Dysplasie (CIN 2) und hochgradige Dysplasie (CIN 3 und Carcinoma in situ [CIS]). Jede Dysplasie kann sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zurückbilden oder zu einer höhergradigen Dysplasie und letztlich einem Karzinom weiterentwickeln. Verschiedene Publikationen zu Frauen, bei denen eine erkannte Dysplasie nicht behandelt worden war, erlauben eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der eine Dysplasie persistiert oder sich weiter- oder zurückentwickelt. Die nachfolgende Tabelle gibt das Ergebnis einer Auswertung von Östör aus dem Jahr 1993 [35] unter Berücksichtigung von mehr als 70 verschiedenen Studien wieder.

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit der Rückbildung, Persistenz oder Progression von intraepithelialen Neoplasien der Zervix uteri (nach Östör et al. [35])

	Rückbildung	Persistenz	Weiterentwicklung zu CIS	Weiterentwicklung zum invasiven Zervixkarzinom
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	56 %	n. a.	12 %
CIN: cervical intraepithelial neoplasia; CIS: Carcinoma in situ; n. a.: nicht angegeben				

CIN 1 und CIN 2 bilden sich häufig spontan zurück (CIN 1: 57 %; CIN 2: 43 %); auch hochgradige Dysplasien bilden sich in 32 % zurück, gehen aber in 12 % der Fälle in ein invasives Karzinom über [35]. Der Entwicklungsprozess von Zervixzell dysplasien zum invasiven Zervixkarzinom ist langwierig. Je nach Schweregrad der Dysplasie werden in der

Literatur Zeiträume von bis zu 13 Jahren berichtet [35]. Aus früheren Studien mit Frauen, die hochgradige Dysplasien hatten und nicht behandelt wurden, stammen Schätzungen für die Progression von schweren Dysplasien zum invasiven Zervixkarzinom von 20 % bis 30 % über 5 bis 10 Jahre [36,37]. Das mittlere Alter bei Diagnose einer hochgradigen Dysplasie liegt zwischen 25 und 35 Jahren [3].

Die größte Studie zum Risiko, dass eine Frau nach einem CIN-3-Befund ein Zervixkarzinom entwickelt, haben McCredie et al. 2008 publiziert [38]. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Krankenakten von 1063 Frauen ausgewertet, bei denen in den Jahren 1955 bis 1974 in einem neuseeländischen Krankenhaus eine CIN 3 diagnostiziert wurde. Im Rahmen eines unethischen Experiments, das später juristische Konsequenzen hatte, blieben viele dieser Frauen unbehandelt: McCredie et al. schätzten die Therapie bei Durchsicht der Akten bei nur 593 Frauen als adäquat oder wahrscheinlich adäquat ein. Bei 274 Frauen war die Therapie inadäquat und bei 196 wahrscheinlich inadäquat. Von diesen inadäquat behandelten Frauen erkrankten (jeweils kumulativ) 12,6 % innerhalb von 10 Jahren, 18,4 % innerhalb von 20 Jahren und 20,7 % innerhalb von 30 Jahren an einem Zervixkarzinom. Das höchste Risiko wiesen Frauen auf, bei denen eine Persistenz der CIN 3 über 6 bis 24 Monate nach dem Befund dokumentiert war: Hier erkrankten 50,3 % innerhalb von 30 Jahren an einem Zervixkarzinom. Bei konventionell behandelten Frauen lag das Risiko nur bei 0,7 %. Auch wenn die Studie methodische Einschränkungen aufweist, ist der Risikozusammenhang zwischen einer unbehandelten CIN 3 und einem Zervixkarzinom so stark, dass die Kausalität als nachgewiesen gelten kann [38].

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Präkanzerosen der Zervix und des invasiven Zervixkarzinoms gilt eine persistierende hrHPV-Infektion [6]. Die Mehrzahl aller HPV-Infektionen ist jedoch transient, in den meisten Studien kam es in wenigstens 90 % der Fälle im Verlauf von 2 Jahren zu einer Spontanremission [32]. U. a. in Abhängigkeit von der Follow-up-Strategie werden in verschiedenen Studien mediane HPV-Infektionsdauern von 4 bis 6 Monaten bzw. 12 bis 24 Monaten berichtet [32]. Die Persistenz von hrHPV-Infektionen über eine längere Zeit ist mit einem erhöhten Risiko für hochgradige intraepitheliale Neoplasien und ein invasives Zervixkarzinom verbunden [32]. Die Zeit zwischen einer hrHPV-Infektion und dem Auftreten von ersten Dysplasien ist häufig kürzer als 5 Jahre, während die Progression von mittel- bis hochgradigen Dysplasien zum invasiven Zervixkarzinom länger dauert [3,30]. Die Wahrscheinlichkeit, eine hochgradige Dysplasie bei einer persistenten hrHPV-Infektion zu entwickeln ist – abgesehen vom Alter der Frau – wahrscheinlich auch abhängig vom HPV-Typ [32]. Für den onkogenen hrHPV-Typ 16 wird in der Literatur ein Risiko für die Entwicklung einer CIN 3 von 40 % nach 5 Jahren persistenter Infektion berichtet [32]. Eine dänische Studie berichtete, dass bei Frauen, die eine hrHPV-Infektion, aber einen normalen Pap-Befund hatten, nach 10 Jahren 13,6 % der jüngeren Frauen (22 bis 32 Jahre) und 21,2 % der älteren Frauen (40 bis 50 Jahre) eine CIN 3 oder ein invasives Karzinom entwickelten [39]. Separate Werte für das invasive Karzinom wurden nicht berichtet.

Nur persistierende Infektionen mit einer hohen Viruslast d. h. einer größeren Menge HPV-DNA im Epithel gehen in der Regel mit einem erhöhten Krebsrisiko einher. Allerdings ist nur für den hrHPV-Typ 16 die prognostische Bedeutung einer zunehmenden Viruslast relativ gesichert, für andere HPV-Typen ist dies unklar. So kann z. B. eine hohe Viruslast auch mit niedriggradigen Dysplasien assoziiert sein, die sich von allein wieder zurückbilden. Aufgrund der großen Variabilität der Viruslast und der Unsicherheit über deren prognostische Bedeutung bleibt ihre Rolle für den Krankheitsverlauf der HPV-Infektion daher unklar [3,32].

1.2 Bedeutung des Zervixkarzinomscreenings

Es herrscht international kein Zweifel daran, dass sich invasive Zervixkarzinome meistens aus einer hochgradigen Dysplasie (CIN 3 / CIS) entwickeln und dass dieser Prozess Jahre dauert. Da diese Dysplasien durch eine Zellabstrichuntersuchung erkannt und zudem dann auch behandelt werden können, erfüllt das Zervixkarzinom grundlegende Voraussetzungen für ein Screening (Früherkennungsuntersuchung), wie sie in § 25, Absatz 3 des SGB V festgelegt sind.

Ziel der Krebsfrüherkennungsprogramme ist die Identifikation von Erkrankungen möglichst im Frühstadium, sodass eine effektive Behandlung frühzeitig eingeleitet werden kann. Auf diese Weise sollen die krankheitsspezifische Mortalität und Morbidität reduziert werden. Idealerweise soll durch ein Zervixkarzinomscreening die Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms vermieden werden, indem hochgradige Dysplasien, die mit einem erhöhten Risiko für ein Zervixkarzinom einhergehen, identifiziert und operativ entfernt werden. Hierdurch soll auch die Zervixkarzinominzidenz verringert werden.

Das Zervixkarzinomscreening hat jedoch auch ein Potenzial für Schäden, da sich die meisten Dysplasien der Zervix je nach Grad auch ohne Intervention zurückbilden bzw. nicht zu einem invasiven Zervixkarzinom entwickeln (siehe Abschnitt 1.1.3, Verlauf der Erkrankung). Die Diagnose einer Dysplasie ist deshalb in vielen Fällen eine Überdiagnose, die zu einer psychosozialen Belastung der Frau werden kann. Wenn in solchen Fällen eine Intervention stattfindet, ist das als eine Übertherapie zu betrachten, von der die Frau keinen Nutzen hat, die aber Schäden wie Nebenwirkungen der Therapien zur Folge haben kann [40].

1.2.1 Primärprävention des Zervixkarzinoms durch HPV-Impfung

Das Ziel einer Primärprävention des Zervixkarzinoms durch eine HPV-Impfung ist, einen Teil der HPV-assoziierten Erkrankungen zu verhindern, indem Infektionen mit bestimmten HPV-Typen generell verhindert werden. Die Impfstoffe enthalten DNA-freie virusähnliche Partikel, die kein onkogenes Potenzial besitzen. Der Impfstoff induziert die Bildung von neutralisierenden Antikörpern, die durch Sekretion direkt in das Vaginalsekret und durch Transudation in die Schichten des Epithels des Gebärmutterhalses, an den Wirkort, gelangen [41].

Aktuell sind Impfstoffe gegen die hrHPV-Typen 16 und 18 sowie gegen die Niedrigrisiko-HPV-Typen 6 und 11, die Genitalwarzen verursachen können, zugelassen und in klinischen Studien untersucht.

Der quadrivalente Impfstoff Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) ist seit September 2006 in Deutschland zugelassen [42] und verfügbar [41]. Der Impfstoff soll Immunität gegen die HPV-Typen 6 und 11, den Erregern von Genitalwarzen (*Condylomata accuminata*), sowie gegen die hrHPV-Typen 16 und 18, die mit der Entstehung von invasiven Zervixkarzinomen assoziiert sind, gewährleisten. Der bivalente Impfstoff gegen die hrHPV-Typen 16 und 18, Cervarix® (GlaxoSmithKline), ist seit September 2007 in der Europäischen Union zugelassen [43] und ebenfalls in Deutschland verfügbar.

Ob die HPV-Impfung in Deutschland in absehbarer Zeit eine Auswirkung auf die Zervixkarzinominzidenz haben wird, ist unklar. Das hängt nicht nur von der Effektivität der Impfstoffe, sondern auch von der Akzeptanz der Impfung ab. Ein kürzlich publizierter deutscher HTA-Bericht [44] zur HPV-Impfung kommt zu dem Schluss, dass die Einführung der HPV-Impfung zu einer Reduktion der Zervixkarzinominzidenz führen könnte. Wenn das Zervixkarzinom seltener würde, würde sich möglicherweise auch die Nutzen-Schadens-Bilanz der Zervixkarzinom-Früherkennung verändern.

In Deutschland wurde von der Ständigen Impfkommission (STIKO) 2007 eine Empfehlung zur generellen Impfung gegen HPV für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren verabschiedet [41]. Die Impfung wird von den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) in Deutschland seit November 2007 als Regelleistung vergütet. Es wird jedoch deutlich gemacht, dass eine HPV-Impfung die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung nicht ersetzen kann. Im April 2009 hat auch die World Health Organization (WHO) eine Aufnahme der HPV-Impfung als Routineimpfung für Mädchen vor dem Eintritt in das Sexualleben (im Alter von 9 oder 10 bis 13 Jahren) in nationale Impfprogramme empfohlen [33].

1.2.2 Gegenwärtiges Zervixkarzinomscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland

Seit 1971 sind in Deutschland Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung einbezogen und als Krebsfrüherkennungsprogramm bundesweit eingeführt (§ 25, Abs. 2, SGB V, 2000 b). Das Krebsfrüherkennungsprogramm wurde 1991 auch auf die neuen Bundesländer ausgedehnt [45]. Dieses berechtigt Frauen ab dem 20. Lebensjahr, einmal jährlich eine Früherkennungsuntersuchung auf ein Zervixkarzinom vornehmen zu lassen. Eine obere Altersgrenze für diese Untersuchung gibt es nicht. Darüber hinaus sind seit November 2008 alle gesetzlich versicherten Frauen, die nach dem 01.04.1987 geboren wurden, dazu verpflichtet, sich vom behandelnden Hausarzt oder Gynäkologen über die Früherkennungsuntersuchung zum Zervixkarzinom beraten zu lassen. Andernfalls müssen sie im Fall ihrer Krebserkrankung bis 2 % statt bis 1 % ihres Einkommens als Zuzahlung zu Arzneimitteln und anderen Maßnahmen leisten. Die Durchführung der Untersuchung selbst ist jedoch keine Pflicht [46].

Die Zervixkarzinomfrüherkennung umfasst eine gynäkologische Untersuchung, die Entnahme eines Zervixzellabstrichs von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal (möglichst unter kolposkopischer Kontrolle) sowie die Verarbeitung und die zytologische Beurteilung des Abstrichs [11]. Die Diagnose in der Zytologie (Papanicolaou-Verfahren) erfolgt nach der

Münchener Nomenklatur II von 1989 (Tabelle 2). Anhand der Münchener Klassifikation wird der Schweregrad der zytologischen Veränderung festgelegt und ein weiteres medizinisches Vorgehen empfohlen, sofern der Befund auffällig ist. Für die Diagnosesicherung auffälliger zytologischer Befunde wird der Einsatz einer erneuten Zytologie bzw. Kolposkopie in Verbindung mit einer Gewebeknipsbiopsie empfohlen [11,47]. Für die weitere klinische Behandlung wird in Deutschland von der histologischen CIN-Klassifikation ausgegangen. Bei CIN 3 / CIS ist das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms so hoch (siehe Tabelle 1), dass international eine Intervention als angemessen gilt. Bei Verdacht auf ein (mikro)invasives Karzinom ist eine histologische Abklärung durch eine Knipsbiopsie, eine Kürettage des Zervixkanals, eine Schlingenexzision (Loop Electrosurgical Excisional Procedure [LEEP], Large Loop Excision of the Transformation Zone [LLETZ]) oder eine Konisation erforderlich.

In Deutschland entspricht das Krebsfrüherkennungsprogramm einem sogenannten opportunistischen Screening, d. h. Frauen werden nicht aktiv zum Screening eingeladen, sondern eine Früherkennungsuntersuchung soll im Rahmen eines Routinebesuchs beim Gynäkologen erfolgen [45]. Die durchschnittlichen Teilnahmeraten des jährlichen Screenings wurden für das Jahr 1997 auf 36 % bis 51 % für Deutschland geschätzt [48]. Aus Abrechnungsdaten von einzelnen kassenärztlichen Vereinigungen aus den Jahren 2002 bis 2004 wurde von dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland ermittelt, dass beispielsweise etwa 79 % der 20- bis 25-Jährigen, 74 % der 40- bis 45-Jährigen, 62 % der 60- bis 65-Jährigen und 16 % der über 80-Jährigen mindestens einmal innerhalb von 3 Jahren am Zervixkarzinomscreening teilnahmen [49]. Die regelhafte jährliche Teilnahme war hingegen niedrig und lag für die oben genannten Altersgruppen bei etwa 27 %, 25 %, 25 % und 3 %.

1.2.3 Vergleich internationaler Screeningempfehlungen

Zytologisches Screening

In den Leitlinien der Europäischen Union (EU) zur Qualitätssicherung des Zervixkarzinomscreenings wird ein populationsweites, organisiertes zytologiebasiertes Screeningprogramm mit Einladungs- und Qualitätssicherungssystem auf allen Stufen des Programms empfohlen, verbunden mit einem Screeningintervall von 3 bis 5 Jahren [50]. Im organisierten Screening sollen alle Zytologiebefunde zentral erfasst, alle Einladungs- und Erinnerungsschreiben verschickt und auch die zytologischen und histologischen Follow-up-Befunde zentral dokumentiert werden [51].

In den skandinavischen Ländern (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen, Schweden), in Großbritannien und in den Niederlanden existieren solche organisierten Screeningprogramme nach den Vorgaben der Leitlinie. In den meisten anderen europäischen Ländern einschließlich Österreich und Deutschland herrscht das opportunistische Screening vor [51].

In den meisten europäischen Ländern liegen die empfohlenen Screeningintervalle zwischen 2 und 5 Jahren. Ein jährliches Intervall ist außer in Deutschland in Europa nur in Österreich, Luxemburg, der Tschechischen Republik, Griechenland und mit Einschränkung in der

Slowakischen Republik vorgesehen [45,51,52]. In Finnland, Estland, den Niederlanden und Rumänien sowie in bestimmten Regionen Spaniens ist ein 5-Jahres-Screeningintervall für negativ befundene Frauen empfohlen [52]. In den meisten Ländern startet das Screening zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und endet zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [52]. In Deutschland, Griechenland, Luxemburg, Malta, Österreich und der Slowakischen Republik gibt es keine definitive obere Altersbeschränkung [45,52].

Primäres Screening nach hrHPV-Infektionen

Die aktuellen europäischen Leitlinien halten sich mit Empfehlungen zu einem primären Screening auf hrHPV-Infektionen zurück. Ein primäres hrHPV-Screening ohne die Definition der Altersgruppe, des Screeningintervalls und der wesentlichen Elemente für eine Qualitätssicherung bei der Programmimplementierung wird nicht empfohlen [50]. Im Rahmen eines opportunistischen Screenings wird ein hrHPV-Screening ebenfalls nicht empfohlen, weil unter solchen Bedingungen das Einhalten der empfohlenen Screeningintervalle und die erforderliche Qualitätskontrolle nicht gewährleistet werden können. Stattdessen werden Pilotstudien mit einem validierten HPV-Test empfohlen, wenn sie im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms mit sorgfältigem Monitoring und systematischer Evaluation der gewünschten Zielgrößen, Nebenwirkungen und Kosten stattfinden. Eine Ausweitung auf das gesamte Land solle erst dann erfolgen, wenn sich das Pilotprojekt erfolgreich in Bezug auf die Effektivität und Kosteneffektivität erwiesen habe und wenn zentrale organisatorische Probleme adäquat gelöst worden seien.

1.2.4 Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Zytologische Testverfahren

Der Zervixabstrich zur frühzeitigen Erkennung von Zeldysplasien wurde Mitte der 1940er Jahre durch Papanicolaou und Traut eingeführt. Im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung werden nach der Entfernung von Schleim und Zelldetritus mit einem geeigneten Abstrichinstrument (z. B. Bürste oder Spatel) Zellen der Ekto- und Endozervix unter Sicht entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen [53]. Unmittelbar nach dem Ausstreichen muss der Abstrich fixiert werden, um eine Beschädigung oder Zerstörung der Zellen zu verhindern. Der fixierte und getrocknete Abstrich wird nach der Papanicolaou-Methode (Pap) gefärbt und unter einem Lichtmikroskop nach morphologisch auffälligen Zellen manuell durchgemustert [54].

Verschiedene Verfahren der Dünnschichtzytologie werden in dem HTA-Bericht von Siebert et al. 2003 [55] zusammengefasst. Bei der sogenannten Dünnschichtzytologie (Liquid Based Cytology = LBC) wird das Abstrichmaterial in einer speziellen Fixierungsflüssigkeit homogenisiert. Die weitere Verarbeitung zum Dünnschichtzellpräparat wird mit unterschiedlichen Techniken vollzogen wie z. B. der Dichtegradienten-Zentrifugation. Die Zellen werden schließlich in dünner Schicht auf einen Objektträger aufgebracht. Die Durchmusterung des gefärbten Präparates erfolgt auf die gleiche Weise wie beim Pap-Test. Dünnschichtpräparationen zielen auf eine Optimierung der Fixierung und Aufarbeitung des Zellmaterials

ab, um hierdurch eine Verbesserung der Qualität des Zellabstriches und damit eine schnellere und zuverlässigere Untersuchung des Zellabstriches zu erreichen [55].

Mehrere Übersichtsarbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass die Dünnschichtzytologie dem konventionellen Pap-Test hinsichtlich der diagnostischen Testgüte nicht überlegen ist [55,56].

Klassifikationsschemata

In Deutschland erfolgt die Einteilung der zytologischen Beurteilung des Zervixzellabstrichs nach der Münchner Nomenklatur II von 1989 (Tabelle 2). Anhand der Münchner Klassifikation wird der Schweregrad der zytologischen Veränderung festgelegt und ein weiteres medizinisches Vorgehen empfohlen, sofern der Befund auffällig ist. International wird hingegen die Bethesda-Klassifikation von 2001 angewandt. Tabelle 2 zeigt eine vergleichende Übersicht der Nomenklaturen.

Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchner, Bethesda) und histologischer (WHO) Klassifikationen / Nomenklaturen (zusammengefasst nach [11,20,57])

Zytologie		Histologie	
Münchner Nomenklatur II		Bethesda-System	WHO-Nomenklatur
Pap I	Normales Zellbild		
Pap II	Entzündliche degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen		
Pap III	Unklarer Befund (Unterscheidung zwischen gut- und bösartig nicht möglich)	ASC-US ASC-H	
Pap IIID	Dysplasie leichten bis mittleren Grades	LSIL	CIN 1
		HSIL	CIN 2
Pap IVa	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ		CIN 3
Pap IVb	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen	Carcinoma in situ / Mikroinvasives Karzinom	Carcinoma in situ / Mikroinvasives Karzinom
Pap V	Invasives Zervixkarzinom oder anderer maligner Tumor	Mikroinvasives Karzinom / Invasives Karzinom	Mikroinvasives Karzinom / Invasives Karzinom
ASC-H = Atypical squamous cells – cannot rule out a high-grade lesion; ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia / zervikale intraepitheliale Neoplasie; CIN 1: geringgradige Dysplasie; CIN 2: mäßiggradige Dysplasie; CIN 3: hochgradige Dysplasie/ CIS; CIS = Carcinoma in situ; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion			

Diagnostische Testgüte von zytologischen Tests

Die aktuell eingesetzte zytologische Diagnostik nach Papanicolaou zeigte in einer systematischen Übersicht eine mediane Sensitivität² von 53 % [18 %; 92 %]³ für den definierten Schwellenwert HSIL / CIN 2 – 3+ und 81 % [23 %; 99 %] für den Schwellenwert LSIL / CIN 2 – 3+ sowie jeweils eine Spezifität von 96 % [64 %; 100 %]³ bzw. 77 % [6 %; 99 %]³ [57]. Bei den berücksichtigten Studien handelte es sich um solche, die für Verification Bias kontrollierten, d. h. es erfolgte jeweils eine Überprüfung aller Screeningtestresultate über eine histologische Abklärung. Für Deutschland wurden in Screeningstudien niedrigere Werte für die Sensitivität berichtet: 20 % bzw. 37 % für LSIL / CIN 2+ und 43,5 % für ASC-US / CIN 2+ [19,20].

Vorgehen nach zytologischem Befund

Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale beinhaltet keine Empfehlungen zum Vorgehen ausschließlich nach zytologischem Befund. Das Tumorzentrum München empfiehlt bei einem Pap-II-Befund eine zytologische Kontrolle (ohne weitere Spezifizierung des Zeithorizonts) [58]. Im Fall eines unklaren Befunds (Pap III) wird entweder eine kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Abklärung empfohlen, für den Befund Pap IIID eine zeitnahe kolposkopisch-zytologische Kontrolle nach 3 Monaten [58]. Bei höhergradigen zytologischen Befunden ist eine kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Abklärung vorgesehen [58].

HPV-Testverfahren

Die etablierte Methode für den Nachweis einer HPV-Infektion ist der Nachweis bestimmter Abschnitte des viralen Erbguts in einer Gewebeprobe. Der Nachweis geschieht über die Hybridisierung von virusspezifischen Proben mit der viralen DNA. Der HPV-DNA-Nachweis erfolgt entweder mittels

- Hybrid Capture II (HC2)-Test, einer auf DNA- / RNA-Hybridisierung mit anschließender Signalverstärkung basierenden Methode [59] oder
- einer Vervielfältigung (Amplifikation) viraler DNA durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) und anschließenden Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden [59].

Der HC2-Test (Qiagen, früher Digene) wurde in den 1990er-Jahren als Nachfolger des HC1-Tests entwickelt. Der HC1-Test wird nicht mehr vertrieben. Der HC2-Test wurde im April 2003 von der amerikanischen FDA zugelassen und für das Zervixkarzinomscreening bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren in Kombination mit einem zytologischen Testverfahren in den Guidelines der American Cancer Society empfohlen [60]. Dieser Test besitzt auch ein CE-Zertifikat für Europa. Mit dem HC2-Test kann 1 pg HPV-DNA pro Milliliter nachgewiesen werden. Als Vorteile des HC2-Tests werden seine relativ einfache Handhabung und

² Der Publikation ist die genaue Art der Berechnung nicht zu entnehmen. Vermutlich ist der Median dargestellt.

³ Spannweite

die gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowie seine standardisierte Verfügbarkeit in einem Test-Kit angeführt. Der HC2-Test ist ein semiquantitativer Test und kann 5 verschiedene Niedrigrisiko- (HPV-Typ 6, 11, 42, 43, 44) und 13 hrHPV-Typen (HPV-Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) identifizieren. Eine Unterscheidung einzelner HPV-Typen innerhalb dieser Gruppen ist jedoch nicht möglich. Der Test zeigt also nur an, ob bei einer Frau ein Niedrigrisiko- oder Hochrisikovirus nachweisbar ist [50].

Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. Anschließend erfolgt mittels Hybridisierung eine HPV-Erkennung. Es können sehr geringe Mengen HPV-DNA mit dieser Methode nachgewiesen werden. Die Befundabweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien sind jedoch teilweise erheblich [50]. Ein PCR-basierter HPV-Nachweis gilt für wissenschaftliche Untersuchungen als Methode der Wahl, in der Routinepraxis scheint er bisher jedoch eher schwierig einsetzbar. Das erste kommerziell erhältliche PCR-Kit war der Amplicor Human Papillomavirus Test (Roche Molecular Diagnostics), der dieselben 13 Hochrisiko-HPV-Typen wie der HC2-Test nachweist [50]. Zur HPV-Typisierung stehen zurzeit 2 kommerziell erhältliche Kits zur Verfügung: der INNO-LiPA HPV Genotyping-Kit (Innogenetics), der 25 verschiedene HPV-Typen unterscheiden kann, und der Linear Array HPV Genotyping Test (Roche Molecular Diagnostics), der 37 verschiedene HPV-Typen unterscheiden kann [50].

Diagnostische Testgüte von HPV-Tests

In einer Meta-Analyse von Cuzick et al. 2008 [61] wurden 22 Studien eingeschlossen, die den HPV-Test mit zytologischen Verfahren im Primärscreening mit dem Zielparameter CIN 2+ verglichen. Insgesamt war die Sensitivität um 33 % (95 %-KI: [20 %; 47 %]) im Vergleich zur Zytologie höher. Der gepoolte Schätzer der Spezifität war hingegen 6 % (95 %-KI: [2 %; 8 %]) niedriger.

Die gepoolte Sensitivität für den HPV-Test HC2 lag für die Entdeckung von CIN 2+ bei 89,7 % (95 %-KI: [86,4 %; 93,0 %]). Die Spezifität betrug 88,2 % (95 %-KI: [86,2 %; 90,1 %]). Die gepoolte Sensitivität für die Entdeckung von CIN 2+ lag für den PCR-basierten HPV-Test bei 84,2 % (95 %-KI: [77,0 %; 91,5 %]). Die gepoolte Spezifität betrug 95,1 % (95 %-KI: [93,4 %; 96,8 %]). Da die PCR-Tests jedoch unterschiedliche Virustypen erfassten und verschiedene Nachweismethoden verwendeten, war die Heterogenität der Ergebnisse groß. Hauptquelle der Heterogenität für beide HPV-Testverfahren war jedoch der Kontinent, auf dem die Studien stattfanden. Die höchste Testgüte wies der HC2-Test in 8 Studien aus Europa und Nordamerika auf mit einer gepoolten Sensitivität für CIN 2+ von 98,1 % (95 %-KI: [96,8 %; 99,4 %]) und einer gepoolten Spezifität von 91,7 % (95 %-KI: [90,3 %; 93,1 %]).

Vorgehen nach HPV-Befund

Die HPV-Diagnostik wird von der gesetzlichen Krankenversicherung aktuell in Deutschland nicht als alleiniges Primärscreeningverfahren erstattet, sondern ausschließlich zur Abklärung auffälliger und unklarer Pap-Befunde sowie nach Therapie von Zervixkarzinomen und ihren Vorstufen [11]. Entsprechend existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine

verbindlichen Empfehlungen zum Vorgehen nach einem initialen HPV-Befund im Primärscreening auf Zervixkarzinom.

Die aktuelle deutsche interdisziplinäre S2k-Leitlinie [11] gibt jedoch eine Empfehlung zum Einsatz des HPV-Tests in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. In der Leitlinie wird empfohlen, den Pap-Test grundsätzlich als Primärscreeningstest beizubehalten, jedoch ab dem 30. Lebensjahr stets zusätzlich einen HPV-Test durchzuführen. Lediglich die Empfehlungen zur weiteren Diagnostik bei einem zytologischen Befund der Kategorie Pap IVa werden dann unabhängig von einem HPV-Befund formuliert. Das Intervall für den Screeningtest könne dann auf 2 bis 5 Jahre verlängert werden. Die jährliche gynäkologische Vorsorgeuntersuchung – hierzu zählt bspw. eine Spekulumuntersuchung der Portio oder zusätzlich ab dem Alter von 30 Jahren ein Abtasten der Brustdrüsen [62] – sollte jedoch beibehalten werden.

In Tabelle 3 wird die empfohlene Vorgehensweise nach zytologischem und virologischem Befund der interdisziplinären S2k-Leitlinie wiedergegeben. Es ist anzumerken, dass sich aus dem Schema kein Algorithmus für ein Vorgehen nach primärem HPV-Test allein ableiten lässt. Ebenso ist nicht eindeutig beschrieben, in welchem zeitlichen Abstand eine Wiederholung des HPV-Tests vorzunehmen ist.

Tabelle 3: Vorgehensweise nach initialem zytologischem und virologischem Befund im Primärscreening nach der interdisziplinären S2k-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008 [11]

Zytologischer Befund	HPV-Befund	Zytologische Kontrolle	Weitere Diagnostik
Pap I / II	hrHPV-negativ	Routineintervall ^a	–
	hrHPV-positiv	12 Monate	Gleichzeitig HPV-Kontrolle. Falls wieder hrHPV-positiv oder zytologisch auffällig: Dysplasiesprechstunde ^b
Pap II W	hrHPV-negativ	12 Monate	+ Erneute HPV-Testung
	hrHPV-positiv	6 Monate	Gleichzeitig HPV-Kontrolle. Falls wieder hrHPV-positiv oder zytologisch auffällig: Dysplasiesprechstunde ^b
Pap III ^c / III D erstmalig	hrHPV-negativ	6 Monate	+ Erneute HPV-Testung
	hrHPV-positiv	3 bis 6 Monate	Falls erneut hrHPV-positiv: Dysplasiesprechstunde ^b
Pap III ^c / III D wiederholt	hrHPV-negativ	6 Monate	+ Erneute HPV-Testung. In jedem Fall Dysplasiesprechstunde ^b nach 12 Monaten
	hrHPV-positiv	–	Dysplasiesprechstunde ^b
Pap IVa und höher	unabhängig	–	Dysplasiesprechstunde ^b
HPV = Humanes Papillomavirus; hrHPV= Hochrisiko-HPV; Pap = Test nach Papanicolaou a: 2 bis 5 Jahre b: Dysplasiesprechstunde = Differenzialkolposkopie mit Biopsie eventueller Herdbefunde c: bei Pap III mit dringendem Verdacht auf höhergradige Atypie in jedem Fall rasche diagnostische Abklärung			

1.2.5 Management zervikaler intraepithelialer Dysplasien

Das therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherter Dysplasie richtet sich laut den Empfehlungen der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe primär nach dem Schweregrad, dem Befall des Endozervixkanals und dem Wunsch der Patientin [11] (siehe Tabelle 4).

Die operative Therapie hat die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen Dysplasien zum Ziel. Eine Behandlung der Dysplasie erfolgt operativ durch eine Laservaporisation, eine Gewebedestruktion mit koagulatorischem Lasereffekt oder durch eine Konisation. Unter Konisation versteht man das Ausschneiden eines Gewebekegels aus der Portio vaginalis der Zervix uteri. Folgende Konisationsmethoden stehen zur Verfügung: Messer-, Laser- und Schlingenkonisation (LEEP, LLETZ). Indiziert sind diese Verfahren vor allem bei hochgradigen Dysplasien, also CIN 3 und CIS.

Tabelle 4: Behandlung von zervikalen Dysplasien [11]

Histologie	Management	Konservatives Management	Therapieverfahren
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei hrHPV-Positivität)	Bis zu 24 Monaten (nur bei hrHPV-Positivität relevant)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz über 24 Monate und hrHPV-Positivität und auf Wunsch der Frau)
CIN 2	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei hrHPV-Positivität)	Bis zu 12 Monaten (nur bei hrHPV-Positivität relevant)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz über 24 Monate und hrHPV-Positivität und auf Wunsch der Frau)
CIN 3	Therapie	In graviditate ^a .	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Bei CIN 1 möglich (nur bei hrHPV-Positivität relevant)	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)

CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie; DGGG = Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; hrHPV = Hochrisiko-HPV
a: während der Schwangerschaft

1.2.6 Therapie des invasiven Zervixkarzinoms

Im Folgenden werden exemplarisch die Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms [47] kurz zusammengefasst. Die Behandlung erfolgt stadienadaptiert. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die FIGO-Stadien des Zervixkarzinoms und die zugeordneten TNM-Kategorien. Die Säulen der Behandlung bildet die operative Therapie und in fortgeschrittenen Stadien die Strahlen- und Chemotherapie, in der Regel in Kombination.

In den Frühstadien werden zum Teil ähnliche operative Verfahren eingesetzt wie bei der Entfernung hochgradiger Vorstufen des Zervixkarzinoms. Im FIGO-Stadium IA1 sollte entweder eine fertilitätserhaltende Konisation erfolgen oder eine vaginale bzw. abdominale Hysterektomie, d. h. die (Teil-)Entfernung der Gebärmutter. Bis zum FIGO-Stadium IIB werden primär erweiterte operative Verfahren eingesetzt. Ab dem FIGO-Stadium III wird eine simultane Radiochemotherapie empfohlen.

Die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte ist ein integraler Bestandteil der Betreuung im gesamten Krankheitsverlauf.

Nachsorgeuntersuchungen werden in den ersten 2 bis 3 Jahren nach Primärtherapie vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und danach jährlich empfohlen.

Tabelle 5: Klassifikation und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms [63]

TNM-Kategorien	Beurteilung	FIGO-Stadien
Tis	Carcinoma in situ	–
T1	Begrenzt auf Uterus	I
T1a	Diagnose nur durch Mikroskopie	IA
T1a1	Tiefe ≤ 3 mm, horizontale Ausbreitung < 7 mm	IA1
T1a2	Tiefe > 3–5 mm, horizontale Ausbreitung ≥ 7 mm	IA2
T1b	Klinisch sichtbar / nur mikroskopisch diagnostiziert / größer als T1a2	IB
T1b1	≤ 4 cm	IB1
T1b2	≥ 4 cm	IB2
T2	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zum unteren Vaginaldrittel	II
T2a	Parametrium frei	IIA
T2a1	≤ 4 cm	IIA1
T2a2	> 4 cm	IIA2
T2b	Parametrium befallen	IIB
T3	Ausdehnung zu unterem Vaginaldrittel / Beckenwand / Hydronephrose, stumme Niere	III
T3a	Unteres Vaginaldrittel	IIIA
T3b	Beckenwand / Hydronephrose, stumme Niere	IIIB
T4	Schleimhaut von Harnblase / Rektum / jenseits des kleinen Beckens	IVA
N1	Regionär	–
M1	Fernmetastasen	IVB

TNM-Klassifikation: T: Primärtumor, N: Lymphknoten, M: Fernmetastasen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

1.2.7 Psychosoziale Aspekte des Screenings

Positive Screeningbefunde können psychische, psychosoziale und physische Reaktionen zur Folge haben und bedürfen deshalb einer sensiblen ärztlichen Patientinnenaufklärung und Beratung. Häufige Reaktionen sind Angst, Schuldgefühle und ein beeinträchtigtes Selbstbewusstsein, die auch einen entscheidenden Einfluss auf das Sexualeben haben können [64]. Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden zeigten im Vergleich zu den Frauen mit negativen Befunden eine statistisch signifikant erhöhte Angst vor Krebs, eine Beeinträchtigung der Stimmungslage, eine Störung des Schlafrhythmus, ein eingeschränktes sexuelles Interesse sowie Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten [65,66]. Frauen mit positiven HPV-Testbefunden hatten im Vergleich zu Frauen mit negativen Testbefunden statistisch signifikant mehr Angst. HPV-positive Frauen berichteten zudem eine statistisch signifikante Beeinträchtigung in den Gefühlen gegenüber Sexualpartnern [67,68].

1.3 Aktuelle Forschungsfragen

Der HPV-Test zeigte im Vergleich zur Zytologie eine verbesserte Sensitivität sowie einen höheren negativen Vorhersagewert, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, durch ein risikoadaptiertes Vorgehen bei Screening und Therapie die Effektivität und Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung zu verbessern [61,69,70]. In der Mehrzahl der Fälle, insbesondere bei jungen Frauen, ist eine HPV-Infektion jedoch transient und bildet sich häufig spontan zurück, ohne dass sich hochgradige Dysplasien oder Karzinome entwickeln. Eine sehr hohe Sensitivität eines Screeningtests insbesondere für die frühen Dysplasien, die eine relativ hohe Rückbildungswahrscheinlichkeit haben (z. B. CIN 1, CIN 2), führt zu Überdiagnosen mit unerwünschten Effekten wie z. B. vermehrt unnötigen diagnostischen Abklärungen von positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) oder sogar unnötigen Behandlungen (Übertherapie). Übersichten klinisch-diagnostischer Studien zeigten außerdem, dass die höhere Sensitivität mit einer niedrigeren Spezifität und einem niedrigeren positiven Vorhersagewert des HPV-Tests im Vergleich zur Zytologie einhergeht [61,69,70]. Verluste in der Spezifität eines Screeningtests können auf Populationsebene einen Verlust von Lebensqualität bedeuten und zu höherem medizinischen Aufwand und höheren medizinischen Kosten durch diagnostische Abklärung von falsch positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) führen [71].

In den aktuellen Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des Zervixkrebscreenings [50,69] wird darauf hingewiesen, dass die niedrigere Spezifität des HPV-Tests durch verschiedene Maßnahmen wie die Beschränkung auf ein Screening ab einem Alter von 30 bis 35 Jahren, eine Triage HPV-positiver Frauen mit einem zytologischen Test, eine Wiederholung des HPV-Tests nach 6 bis 12 Monaten sowie HPV-Typ-spezifischen Tests und weitere Methoden jedoch verbessert werden könnte.

Bei einer Bewertung des Nutzens eines HPV-Tests zum Primärscreening sollten verschiedene Modalitäten des Screenings wie Altersgrenzen, Screeningintervall, Kombinationen von Testverfahren, weitere diagnostische Vorgehensweisen nach Screeningbefund (z. B. Abklärungs- / Kontrollalgorithmus) und eingeleitete Therapien berücksichtigt werden. Kurzzeiteffektmaße wie die diagnostische Testgüte sind allein keine ausreichenden Kriterien

zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung. Die kardinale Frage ist, ob durch den Einsatz des Screeningverfahrens die Zervixkarzinominzidenz und die Langzeitmortalität durch die Vermeidung von zervixkarzinombedingten Todesfällen reduziert werden können.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19.12.2006 in seinem Beschluss eine Einbeziehung der HPV-Diagnostik in die Früherkennungsuntersuchung für das Zervixkarzinom abgelehnt. In seiner Begründung hatte er auf noch offene Fragen verwiesen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm mit einem HPV-Test derzeit nicht sinnvoll ausgestaltet werden könne. Er hat insbesondere darauf hingewiesen, dass ein Nachweis dafür gegeben sein müsse, dass die Zervixkarzinominzidenz bzw. -mortalität durch einen HPV-Test als primäre Früherkennungsuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Zytologie) gesenkt werden könne [72]. Es ist demnach nachzuweisen, ob der Einsatz eines HPV-Tests als Primärscreeningverfahren dieses Ziel erfüllt.

Eine Bewertung des Nutzens des HPV-Tests im Primärscreening sollte daher die Effektivität der HPV-Diagnostik im Vergleich zur Zytologie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte betrachten, unter Berücksichtigung verschiedener Modalitäten des Screenings wie Altersgrenzen, Screeningintervall, Kombinationen von Testverfahren, weitere diagnostische Vorgehensweisen nach Screeningbefund (z. B. Abklärungs- / Kontrollalgorithmus) und eingeleitete Therapien.

2 Ziele der Untersuchung

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die vergleichende Nutzenbewertung der HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Primärscreening gegenüber einer Strategie, die ausschließlich zytologiebasierte diagnostische Testverfahren im Primärscreening einsetzt,

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Darüber hinaus zielt die Untersuchung darauf ab, verschiedene Screeningstrategien, welche zytologische und HPV-basierte diagnostische Verfahren im Primärscreening miteinander kombinieren, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untereinander zu vergleichen.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.02.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Nutzens des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 30.03.2010 Patientenvertreter des Deutschen Behindertenrats zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden Frauen, denen ein Primärscreening zur Zervixkarzinomfrüherkennung angeboten wird. Ausgeschlossen werden sogenannte Hochrisikogruppen, die sich durch ein besonderes Risiko für eine HPV-Infektion auszeichnen, z. B. immunsupprimierte Frauen. Weitere Einschränkungen hinsichtlich der in den Studien untersuchten Frauen werden nicht vorgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening dar. Die primäre Vergleichsintervention ist ein ausschließlich zytologie-basiertes Verfahren als alleiniger Test im Primärscreening.

Darüber hinaus sollen auch verschiedene Screeningstrategien, die zytologische und HPV-basierte diagnostische Verfahren miteinander kombinieren, untereinander verglichen werden (z. B. hinsichtlich der Aufeinanderfolge der eingesetzten Testkombination oder der Screeningintervalle).

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben
- Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms
- Auftreten hochgradiger zervikaler intraepithelialer Dysplasien (CIN 3 oder ein vergleichbarer Schweregrad) und von In-situ-Zervixkarzinomen (CIS)
- Auftreten von CIN 3+ (gemeinsam berichteter Endpunkt bestehend aus CIN 3 / CIS und invasivem Zervixkarzinom) – unter der Voraussetzung, dass die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten jeweils getrennt berichtet werden.
- 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)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (z. B. Folgen für persönliche Beziehungen), sofern diese mit validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst worden sind

Ergänzend werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Auftreten mittelgradiger zervikaler intraepithelialer Dysplasien (CIN 2 oder ein vergleichbarer Schweregrad)
- Auftreten von CIN 2+ (gemeinsam berichteter Endpunkt bestehend aus CIN 2 und CIN 3 / CIS und invasivem Zervixkarzinom) – unter der Voraussetzung, dass die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten jeweils getrennt berichtet werden
- Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Testverfahren, soweit sie im Rahmen der in Abschnitt 4.1.4 beschriebenen und in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien erfasst werden
- Krankheitsbezogener Aufwand für die Screeningteilnehmerinnen nach initial positivem Testbefund, z. B. Häufigkeit von weiteren Untersuchungen wie Kolposkopien, Biopsien und Interventionen wie Konisationen

Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser ergänzend erfassten Endpunkte jedoch nicht ergeben.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Die einzuschließenden Studien sollten, der Pathophysiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen folgend, insbesondere im Hinblick auf Mortalität und Morbidität, längerfristig angelegt sein. Zur Beurteilung sämtlicher Endpunkte werden daher nur Analysen auf der Basis von Primärstudien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr berücksichtigt.

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Frauen ohne besondere Risikofaktoren, denen ein Primärscreening zur Zervixkarzinomfrüherkennung angeboten wird (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Primärscreening zur Zervixkarzinomfrüherkennung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Zytologiebasiertes Verfahren als alleiniger Test im Primärscreening zur Zervixkarzinomfrüherkennung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	Beobachtungsdauer mindestens 1 Jahr
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
A2	HPV-Test Hybrid Capture I ^b
A3	Publikationsdatum vor 1990 ^c
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [73] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. b: Testverfahren wurde durch Hybrid Capture II-Test ersetzt und ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt. c: Die Markteinführung des Hybrid Capture II-Tests erfolgte in den 1990er-Jahren.	

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen der in E1 definierten Population vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTAs): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategie wird auf den Zeitraum ab 1990 eingeschränkt, da in den 1990er-Jahren die Markteinführung des HPV-Tests Hybrid Capture II (Nachfolger des ersten kommerziellen HPV-Tests Hybrid Capture I) erfolgte [74].

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften
- Kongressbände internationaler HPV-Konferenzen
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer

Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [75].

Ausnahmen von dieser Regel können z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [76].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [77]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [78].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [79]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Interventionen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Interventionsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Risiko für eine HPV-Infektion
- Hysterektomierte Frauen

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Goerke K, Bock K (Ed). Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. München: Urban und Fischer; 2006.
2. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K et al. Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. URL: http://www.rki.de/cln_151/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf.
3. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007; 370(9590): 890-907.
4. Tumorzentrum München. Überleben C53: Zervixkarzinom [online]. In: Tumorregister München. 28.12.2009 [Zugriff: 04.01.2010]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C53_G.pdf.
5. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6): 518-527.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1): 12-19.
7. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324(1): 17-27.
8. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F et al. A review of human carcinogens; part B: biological agents. Lancet Oncol 2009; 10(4): 321-322.
9. Jenkins D. Human papillomaviruses in cervical screening. Current Diagnostic Pathology 2001; 7(2): 96-112.
10. Burchell AN, Winer RL, De Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006; 24(Suppl 3). S3/52-S3/61.
11. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, Berufsverband der Frauenärzte, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft et al. Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale: AWMF 015/027 (S2k) [online]. 08.2008 [Zugriff: 12.07.2010]. URL: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/g_01_04_04_praevention_diagnostik_therapie_hpvinfektion.pdf.

12. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A, Frisch M, Soren P, Ponten J et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer* 1999; 81(3): 357-365.
13. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82(7): 1332-1338.
14. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364): 1159-1167.
15. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1108-1124.
16. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118(5): 1481-1495.
17. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1): S1-S15.
18. Koch J, Kirschner W, Schäfer A. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. *Infektionsepidemiologische Forschung* 1997; (II): 1-85.
19. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89(6): 529-534.
20. Petry KU, Menton S, Menton M, Van Loenen-Frosch F, De Carvalho Gomes H, Holz B et al. 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(10): 1570-1577.
21. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Duzenli N, Schopp B, Petry KU et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79(5): 616-625.
22. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996; 23(4): 333-341.

23. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3). S3/26-S3/34.
24. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
25. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3): 218-226.
26. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186(4): 462-469.
27. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285(23): 2995-3002.
28. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180(5): 1415-1423.
29. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003; 168(4): 421-425.
30. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271): 1831-1836.
31. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191(11): 1796-1807.
32. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3). S3/42-S3/51.
33. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *WHO weekly epidemiological record* 2009; 84(15): 118-131.
34. Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Urban und Fischer; 2007.
35. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.

36. Chang AR. Carcinoma in situ of the cervix and its malignant potential: a lesson from New Zealand. *Cytopathology* 1990; 1(6): 321-328.
37. Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention: a follow-up study. *Lancet* 1978; 2(8087): 463-465.
38. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 425-434.
39. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, Van den Brule A, Svare E et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66(21): 10630-10636.
40. Mühlhauser I, Filz M. Screening auf Zervixkarzinom: Informationen zur Beratung von Frauen. *Arznei-telegramm* 2008; 39(3): 29-38.
41. Robert Koch-Institut. Mitteilung der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren; Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; (12): 97-103.
42. Sanofi Pasteur MSD. Gardasil: Fachinformation [online]. 05.2010 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. GlaxoSmithKline. Cervarix: Fachinformation [online]. 11.2009 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich SN, Greiner W. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen [online]. 2009 [Zugriff: 05.07.2010]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment in der Bundesrepublik Deutschland; Band 83). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta234_bericht_de.pdf.
45. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2685-2708.
46. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Merkblatt Zervixkarzinomfrüherkennung vom 21. August 2008. *Bundesanzeiger* 2008; 60(174): 4113.
47. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. München: Zuckschwerdt; 2008. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_zervix.pdf.

48. Klug S, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. Dtsch Arztebl 2003; 100(3): A132-A136.
49. 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 Abrechnungsdaten: Abschlussbericht [online]. 05.2009 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: http://www.zi-berlin.de/k_frueh_prog/downloads/Abschlussbericht_090716.pdf.
50. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. URL: [http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf).
51. Breitenecker G. Cervical cancer screening: past, present, future. Pathologe 2009; 30(Suppl 2): 128-135.
52. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. Eur J Cancer 2009; 45(15): 2649-2658.
53. Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kühler-Obbarius C. Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. Pathologe 1999; 20(1): 34-41.
54. Flenker H. Taschenatlas der gynäkologischen Zytologie. Bremen: IDwerk; 2010.
55. Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen: medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. Sankt Augustin: Asgard-Verlag; 2003. (Health Technology Assessment; Band 35). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta067_bericht_de.pdf.
56. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2008; 111(1): 167-177.
57. Nanda K, McCrory DC, Myers E, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 2000; 132(10): 810-819.
58. Hillemanns P. Zervixkarzinom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2004.

59. Friese K, Girardi F, Gissmann L, Gross G, Heinrich J, Hillemanns P et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale [online]. 2007 [Zugriff: 12.07.2010]. URL: http://www.esidog.com/resources/Empf_HPВ_2007.pdf.
60. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(6): 342-362.
61. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 10): K29-K41.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) [online]. 01.05.2010 [Zugriff: 28.07.2010]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-424/RL_KFE_2010-02-18.pdf.
63. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
64. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998; 48(433): 1509-1514.
65. Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, Fisher P, Mann E. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995; 24(6): 610-616.
66. Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S, Smith D. Adverse psychological consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(3): 658-662.
67. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG* 2004; 111(12): 1437-1443.
68. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ* 2004; 328(7451): 29.
69. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening second edition: summary document. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 448-458.
70. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1095-1101.

71. Gesellschaft für Virologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Gesellschaft für Medizinische Biometrie e.V., Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie. Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften GfV, DGGG, GMDS, DAE zum Fragenkatalog mit dem Thema "Früherkennung des Zervixkarzinoms" für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss "Prävention" [online]. 17.01.2004 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: http://www.gmds.de/publikationen/8_Gemeinsame_stell_zervixkarzinom_2004.pdf.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss zu den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms [online]. 19.12.2006 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-107/2006-12-19_-KFU-HPV-Zervix_TGr.pdf.
73. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Br Med J* 2010; 340: c869.
74. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M et al. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80(9): 1306-1311.
75. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
76. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
77. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
78. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analysis. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243 - 296.
79. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 327(7414): 557-560.