

IQWiG-Berichte – Nr. 106

Nutzenbewertung eines HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Abschlussbericht

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang O dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Uwe Siebert, UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health und Health Technology Assessment, Hall i. T.
- Gaby Sroczynski, UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health und Health Technology Assessment, Hall i. T.
- Eva Maria Esteban Guerra, UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health und Health Technology Assessment, Hall i. T.
- Nikolai Mühlberger, UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health und Health Technology Assessment, Hall i. T.
- Petra Schnell-Inderst, UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Department für Public Health und Health Technology Assessment, Hall i. T.

Externes Review des Vorberichts:

- Peter Hillemanns, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hannover
- Stefanie Klug, Universitäts KrebsCentrum, Tumorepidemiologie, Dresden

Das IQWiG dankt den externen Reviewern für ihre Kommentare zum Vorbericht. Die externen Reviewer waren jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Personen wieder.

Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Yvonne Zens
- Annegret Herrmann-Frank
- Klaus Koch
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kurzfassung

Hintergrund

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, eine Nutzenbewertung des HPV²-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms durchzuführen.

Fragestellung

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war

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

Methoden

Die Methoden der vorliegenden Bewertung wurden in einem vorläufigen Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.08.2010 am 23.08.2010 im Internet publiziert und zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 29.11.2010) publiziert.

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum 1990 bis 01.07.2011. Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister und Kongressbände internationaler HPV-Konferenzen durchsucht sowie die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen berücksichtigt. Zudem wurden Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

² HPV = Humanes Papillomavirus

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte verwendet: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben, Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms, Auftreten hochgradiger zervikaler intraepithelialer Dysplasien oder von In-situ-Zervixkarzinomen (CIN 3 / CIS), Auftreten von CIN 3+ (kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten CIN 3 / CIS und invasives Zervixkarzinom), Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte. Darüber hinaus wurden ergänzend erfasst: Auftreten mittelgradiger zervikaler intraepithelialer Dysplasien (CIN 2), Auftreten von CIN 2+ (kombinierter Endpunkt aus den Einzelkomponenten CIN 2, CIN 3 / CIS und invasives Zervixkarzinom), Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Testverfahren, sofern sie in den in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien erfasst wurden und krankheitsbezogener Aufwand für die Screeningteilnehmerinnen nach initial positivem Testbefund. Es wurde a priori festgelegt, dass sich auf Basis dieser ergänzend erfassten Endpunkte allein jedoch kein Nutzen ergeben kann.

Üblicherweise wird für die Bewertung von Methoden zur Krebsfrüherkennung der Nachweis von Effekten auf die krankheitsspezifische Mortalität, idealerweise auch auf die Gesamtsterblichkeit, gefordert. Auch die Inzidenz von fortgeschrittenen Stadien einer Krebserkrankung (nicht dagegen die Stadienverteilung diagnostizierter Tumoren) kann jedoch häufig als patientenrelevantes Zielkriterium angesehen werden, weil die Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität nur durch eine Reduktion fortgeschrittener Stadien erreicht werden bzw. die Reduktion fortgeschrittener Stadien zur Senkung der Morbidität bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen kann.

Der kombinierte Endpunkt CIN 3+ sollte unter der Voraussetzung einer Berichterstattung zu den einzelnen Komponenten (CIN 3 / CIS, invasive Zervixkarzinome) Berücksichtigung finden. Für die Interpretation dieses kombinierten Endpunktes ist von Bedeutung, ob die Effekte der Intervention auf die einzelnen Komponenten gleichgerichtet sind.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 7 zunächst relevant erscheinende Studien die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss (8 Vergleiche). Davon konnten 5 Studien zu 6 Vergleichen in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, die im Folgenden als 6 Studien bezeichnet werden.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen 6 Studien waren jeweils populationsbasierte randomisierte kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen und wurden multi-zentrisch durchgeführt. Insgesamt wurden 235 613 Frauen randomisiert.

In einer Studie wurde eine HPV-Diagnostik mit Zytologie-Triage mit einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren verglichen. 4 Studien untersuchten eine Kombination aus HPV-

Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren. HPV-Diagnostik alleine im Vergleich zu einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren wurde in einer Studie untersucht. Für 4 Studien lagen verwertbare Daten zu einer zweiten Screeningrunde vor, die für die Bewertung von Effekten auf die Inzidenzen herangezogen werden konnten. Für die Daten der ersten Screeningrunde lag keine Differenzierung zwischen prävalenten und inzidenten Fällen vor, sodass auf eine meta-analytische Auswertung kumulativer Ereignisraten über beide Screeningrunden hinweg verzichtet werden musste.

In den für die Schlussfolgerungen dieses Berichts relevanten Studien wurden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ dokumentiert.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom heterogene Ergebnisse ohne erkennbare Richtung der Unterschiede bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den Endpunkt CIN 3 / CIS eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt CIN 3 / CIS ein Anhaltspunkt dafür, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt. Da eine Studie mit einem Gewicht von knapp über 20 % keinen Gruppenunterschied zeigte, wurde das Kriterium für einen gleichgerichteten Effekt knapp verfehlt. Somit liegt für das verminderte Auftreten von CIN 3 / CIS lediglich ein Anhaltspunkt vor.

Keine der für die Schlussfolgerungen dieses Berichts 6 relevanten Studien lieferte auswertbare Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, krankheits-spezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden bereits mittelgradige Dysplasien (CIN 2) therapiert (in einer Studie sogar bereits niedriggradige Dysplasien). CIN 2 bilden sich in den meisten Fällen zurück und entwickeln sich nur selten zu invasiven Zervixkarzinomen weiter. Die Behandlung bedeutet deshalb in sehr vielen Fällen eine Übertherapie.

Für 2 Studien lagen nach Altersclustern differenzierte Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ vor. Die Analyse dieser Daten ergab keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen (p-Wert für Interaktion jeweils $> 0,6$).

Da in den untersuchten Studien sehr unterschiedliche Screeningstrategien eingesetzt wurden, kann auch keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie zum Einsatz der HPV-Diagnostik ausgesprochen werden. Zu den wenigen Gemeinsamkeiten der Studien gehört, dass das Screeningintervall mindestens 3 Jahre betrug und das Screening in einem populationsweit organisierten und qualitätsgesicherten Kontext stattfand.

Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion des kombinierten Endpunkts CIN 3+. Auch bei der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms, einer Komponente dieses kombinierten Endpunkts, zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Für die Komponente CIN 3 / CIS ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Zu beachten ist, dass sich die dargestellten Nutzensaussagen aus Studien ergeben, in denen ab mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) eine Therapie vorgesehen war. Die Behandlung solcher Dysplasien ist in sehr vielen Fällen eine Übertherapie.

Der Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Da in den Studien, auf denen das Fazit beruht, sehr unterschiedliche Screeningstrategien eingesetzt wurden, kann keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie inklusive Abklärungsalgorithmus ausgesprochen werden. Zu den wenigen Gemeinsamkeiten der Studien gehört, dass das Screeningintervall mindestens 3 Jahre betrug und das Screening in einem populationsweit organisierten und qualitätsgesicherten Kontext stattfand.

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

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms, Vaginal Dysplasia, Papillomaviridae, HPV, Pap Smear, Mass Screening, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Abkürzungsverzeichnis	xv
1 Hintergrund	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes	1
1.1.1 Epidemiologie und Krankheitslast.....	1
1.1.2 Die Rolle von humanen Papillomaviren.....	2
1.1.3 Verlauf der Erkrankung	4
1.2 Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen	6
1.3 Bedeutung des Zervixkarzinomscreenings	7
1.3.1 Primärprävention des Zervixkarzinoms durch HPV-Impfung	7
1.3.2 Gegenwärtiges Zervixkarzinomscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland	8
1.3.3 Vergleich internationaler Screeningempfehlungen	9
1.3.4 Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms	10
1.3.5 Management zervikaler intraepithelialer Dysplasien	17
1.3.6 Therapie des invasiven Zervixkarzinoms	18
1.3.7 Psychosoziale Aspekte des Screenings.....	19
1.4 Aktuelle Forschungsfragen	20
2 Ziele der Untersuchung	22
3 Projektbearbeitung	23
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	23
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	24
4 Methoden	26
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	26
4.1.1 Population	26
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	26
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	26
4.1.4 Studientypen	27
4.1.5 Studiendauer	27
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	28
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	28

4.2	Informationsbeschaffung	29
4.2.1	Bibliografische Literaturrecherche	29
4.2.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	29
4.2.2.1	Suche in relevanten systematischen Übersichten	29
4.2.2.2	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern	29
4.2.2.3	Suche in Kongressbänden internationaler HPV-Konferenzen.....	30
4.2.2.4	Anfrage an Experten und Fachgesellschaften.....	30
4.2.3	Selektion relevanter Studien	30
4.2.4	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	31
4.2.5	Nutzung von Informationen aus der Anhörung	31
4.3	Informationsbewertung	31
4.4	Informationssynthese und -analyse	32
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.4.2	Meta-Analysen.....	33
4.4.3	Sensitivitätsanalyse.....	34
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
4.4.5	Generierung von zusammenfassenden Aussagen bzw. Schlussfolgerungen...	35
4.5	Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf	35
5	Ergebnisse	36
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	36
5.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche	36
5.1.2	Weitere publizierte und nicht publizierte Studien	37
5.1.2.1	Systematische Übersichten	37
5.1.2.2	Studienregister	38
5.1.2.3	Kongressbände.....	38
5.1.3	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien	38
5.1.4	Informationen aus dem Anhörungsverfahren	38
5.1.5	Resultierender Studienpool.....	38
5.1.6	Ausschluss von zunächst relevant erscheinenden Studien aus der Nutzenbewertung	40
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	41
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	64
5.3	Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	70
5.3.1	Auftreten von CIN 3+	70
5.3.2	Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms	77
5.3.3	Auftreten von CIN 3 / CIS.....	83
5.3.4	Gesamtüberleben	89
5.3.5	Krankheitsspezifische Mortalität	89

5.3.6	Unerwünschte Folgen der Screeningstrategie	89
5.3.7	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität / psychosozialer Aspekte	89
5.3.8	Sensitivitätsanalyse.....	89
5.3.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	89
5.3.10	Zusammenfassung der Beleglage	90
6	Diskussion	92
6.1	Diskussion des Abschlussberichts	92
6.1.1	Studienpool und Qualität der Daten	92
6.1.2	Ergebnisse der Nutzenbewertung	96
6.1.3	Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer systematischer Übersichten	100
6.1.4	Internationale Empfehlungen.....	104
6.1.5	Vergleich verschiedener Screeningstrategien und Empfehlungen zu Screeningstrategien.....	105
6.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....	111
6.2.1	Bewertung und Interpretation der in den Vorbericht eingeschlossenen Studien	112
6.2.1.1	Fehlende Datenbasis zur Beurteilung des Endpunkts invasives Zervixkarzinom.....	112
6.2.1.2	Widerspruch zwischen den Daten aus ARTISTIC und dem Fazit des Vorberichts.....	112
6.2.1.3	Übertragbarkeit der Daten aus Sankaranarayanan 2009.....	112
6.2.1.4	Sicherheit der Nutzaussagen	113
6.2.1.5	Unzureichende Beobachtungsdauer.....	114
6.2.1.6	Fehlen von Daten zur Überdiagnose und Übertherapie aufgrund zu kurzer Studiendauer	114
6.2.1.7	Fehlen einer evidenzbasierten Follow-up-Strategie für Frauen mit Zytologie-negativem aber HPV-positivem Screeningtestergebnis.....	115
6.2.2	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik.....	115
6.2.2.1	Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien	115
6.2.2.2	Ausschluss von Ergebnissen auf Basis von weniger als 70 % der auszuwertenden Patientendaten	116
6.2.2.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf neue HPV-Tests	117
6.2.3	Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien	117
6.2.4	Sonstiges	119
6.2.4.1	Diagnostische Testgüte Zytologie vs. HPV-Test.....	119
6.2.4.2	„Methodisch korrekte“ zytologische Klassifikation	120
6.2.4.3	Nichteignung des HPV-Tests für die Entdeckung der Zielerkrankung	121
6.2.4.4	Auswirkungen der Qualitätssicherungsmaßnahmen gem. § 135 Abs. 2 SGB V	122

6.2.4.5	Vollständigkeit der im Hintergrund berichteten Daten zu HPV- und zytologiebasierten Testverfahren	122
7	Fazit	124
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	125
9	Literatur	129
	Anhang A – Suchstrategien	145
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	152
	Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	162
	Anhang D – Dokumentation der Suche in Kongressbänden internationaler HPV-Konferenzen.....	164
	Anhang E – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen an die Autoren.....	165
	Anhang F – Liste der gesichteten Publikationen aus dem Anhörungsverfahren.....	171
	Anhang G – Grafische Übersicht zu den untersuchten Screeningstrategien in den eingeschlossenen Studien	179
	Anhang H – Qualitätssicherungsmaßnahmen im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien	185
	Anhang I – Ergänzende Darstellung: Auftreten von CIN 2 und CIN 2+	191
	Anhang J – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen nach Altersclustern I.....	204
	Anhang K – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen nach Altersclustern II.....	209
	Anhang L – Ergänzende Darstellung: Diagnostische Testgüte.....	213
	Anhang M – Ergänzende Darstellung: Krankheitsbezogener Aufwand	216
	Anhang N – Ergänzende Darstellung der Studie Sankaranarayanan 2009	217
	Anhang O – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	229

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit der Rückbildung, Persistenz oder Progression von intraepithelialen Neoplasien der Cervix uteri.....	4
Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Klassifikationen / Nomenklaturen.....	12
Tabelle 3: Vorgehensweise nach initialem zytologischem und virologischem Befund im Primärscreening nach der interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales von 2008.....	17
Tabelle 4: Behandlung von zervikalen Dysplasien.....	18
Tabelle 5: Klassifikation und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms.....	19
Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	28
Tabelle 7: Liste der zunächst relevant erscheinenden Studien.....	39
Tabelle 8: Übersicht über die eingeschlossenen Studien.....	46
Tabelle 9: Basisdaten zu Charakteristika der Screeningteilnehmerinnen.....	49
Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen.....	51
Tabelle 11: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss.....	59
Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	66
Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.....	68
Tabelle 14: CIN 3+.....	73
Tabelle 15: Invasives Zervixkarzinom.....	79
Tabelle 16: CIN 3 / CIS.....	85
Tabelle 17: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	90
Tabelle 18: Zusammenfassende Ergebnisübersicht über die Suche in Kongressbänden.....	164
Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen.....	165
Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien.....	185
Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte „CIN 2 und CIN 2+“.....	194
Tabelle 22: CIN 2.....	196
Tabelle 23: CIN 2+.....	200
Tabelle 24: CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ nach Altersclustern.....	204
Tabelle 25: CIN 2 und CIN 2+ nach Altersclustern.....	209

Tabelle 26: Diagnostische Testgüte CIN 3+	214
Tabelle 27: Übersicht Sankaranarayanan 2009	218
Tabelle 28: Basisdaten zu Charakteristika der Screeningteilnehmerinnen (Sankaranarayanan 2009)	219
Tabelle 29: Beschreibung der Screeningstrategie und der Intervention (Sankaranarayanan 2009).....	220
Tabelle 30: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (Sankaranarayanan 2009).....	221
Tabelle 31: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Sankaranarayanan 2009).....	222
Tabelle 32: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (Sankaranarayanan 2009)	223
Tabelle 33: CIN 3 / CIS / invasives Zervixkarzinom / CIN 3+ / krankheitsspezifische Mortalität (Sankaranarayanan 2009)	225
Tabelle 34: Ergänzende Darstellung CIN 2 und CIN 2+ (Sankaranarayanan 2009)	228

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen.....	6
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	37
Abbildung 3: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3+ (RR)	72
Abbildung 4: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit invasivem Zervixkarzinom (RR)	78
Abbildung 5: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3 / CIS (RR)	84
Abbildung 6: Screeningstrategieübersicht Anttila 2010	179
Abbildung 7: Screeningstrategieübersicht ARTISTIC	180
Abbildung 8: Screeningstrategieübersicht NTCC 1	181
Abbildung 9: Screeningstrategieübersicht NTCC 2	182
Abbildung 10: Screeningstrategieübersicht POBASCAM	183
Abbildung 11: Screeningstrategieübersicht SWEDESCREEN	184
Abbildung 12: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2 (RR)	192
Abbildung 13: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2+ (RR)	193

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIS	Adenocarcinoma in situ
ARTISTIC	A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology
ASC-H	Atypical squamous cells – cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesions
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance
BD	Borderline dyskaryosis
BMD	Borderline to mild dyskaryosis
BSCC	British Society for Clinical Cytology
CCCaST	Canadian Cervical Cancer Screening Trial
CE	Conformité Européenne
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
CISOE-A	National Proforma reporting on Composition, Inflammation, Squamous, Other and endometrium, and Endocervical cylindrical epithelium, and Adequacy
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EU	Europäische Union
EUROGIN	European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GP	General Practitioner
HC2-Test	Hybrid Capture II-Test
HPV	Humanes Papillomavirus
hrHPV	Hochrisiko-HPV
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
I	Interventionsgruppe
IARC	International Agency for Research on Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
K	Kontrollgruppe
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
MARCH	Mexican Appraisal of Routine Cytology versus vaginal HPV screening
MiD	Milde Dyskaryose
MoD	Moderate Dyskaryose
mRNA	Messenger ribonucleic acid (Messenger-Ribonukleinsäure)
NPW	negativer prädiktiver Wert
n. g.	nicht genannt
NTCC	New Technologies for Cervical Cancer screening
Pap-Test	Testverfahren nach Papanicolaou
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
POBASCAM	Population Based Screening Study Amsterdam
PPW	Positiver prädiktiver Wert
QALE	Quality-adjusted life expectancy (qualitätsadjustierte Lebenserwartung)
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RLU	Relative light unit
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumor, nodes, metastases (Tumor, Lymphknoten, Metastasen)
UE	Unerwünschte Ereignisse

Abkürzung	Bedeutung
UK	United Kingdom
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VLP	Virus-like particle (virusähnliches Partikel)
vs.	versus
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 zwölfter Stelle [2]. Das Lebenszeitrisko, jemals an einem Zervixkarzinom zu erkranken bzw. zu versterben, beträgt nach Angaben des Robert Koch-Instituts – basierend auf Daten aus dem Jahr 2006 – 1,0 % bzw. 0,3 %. Dies bedeutet, dass von 1000 Frauen in Deutschland etwa 10 im Laufe ihres Lebens an einem Zervixkarzinom erkranken bzw. 3 an einem Zervixkarzinom versterben. Das Risiko sinkt mit zunehmendem Alter. Bei jeder fünften an Krebs erkrankten Frau im Alter von 25 bis 35 Jahren wird ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Demgegenüber liegt dieser Anteil bei den über 65-Jährigen bei unter 5 %. Die höchsten Erkrankungsraten liegen zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren. Im Jahr 2006 verstarben etwa 1500 Frauen an einem Zervixkarzinom [2].

Die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate beim invasiven Zervixkarzinom beträgt zwischen 63 und 71 % [2]. Die Überlebensrate ist jedoch vom Schweregrad des Tumors abhängig. Das Tumorregister München [4] gibt eine relative 5-Jahres-Überlebensrate für ein invasives Zervixkarzinom des Stadiums FIGO³ IA und FIGO IB von 99,2 % und 87,1 % an, während die 5-Jahres-Überlebensraten ab dem Stadium FIGO III bereits unter 25 % liegen.

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

³ Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Plattenepithelkarzinom. Im aktuellen weltweiten Vergleich ausgewählter Staaten liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland im oberen Drittel [2].

1.1.2 Die Rolle von humanen Papillomaviren

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 [10]. 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 von Sexualpartnern hatte bzw. hat [9,11]. Eine Übertragung durch kontaminierte Gegenstände und durch Schmierinfektionen ist nicht ausgeschlossen [12], wird jedoch als eher selten eingeschätzt. Ebenso selten ist eine Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene durch den direkten Kontakt während der Geburt [11]. 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 [11].

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 [13,14]. Diese können das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms oder seiner Vorstufen bis zum Dreifachen erhöhen [3,15-17].

Epidemiologie der humanen Papillomaviren

Die HPV-Prävalenz bei gesunden Frauen wird auf 2 % bis 44 % geschätzt [18]. 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 [11]. 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 [11].

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 % [19]. Die Prävalenz von hrHPV-Typ 16 lag in diesem Kollektiv bei 5,2 %. Eine Screeningstudie [20] aus Thüringen berichtete eine hrHPV-Prävalenz von 7,8 %, eine weitere Screeningstudie in Hannover und Tübingen eine Prävalenz von 6,4 % [21]. 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) [22]. 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 [23]. Mit zunehmendem Alter nimmt die HPV-Prävalenz wieder ab [23].

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 [24]. 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 und 58. Der Anteil des hrHPV-Typs 18 ist in hochgradigen Dysplasien nur halb so hoch wie in invasiven Zervixkarzinomen [24]. 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 nachgewiesen (22 von 34 Fällen) [22], davon 2 Fälle positiv für den hrHPV-Typ 18.

Die HPV-Inzidenz ist altersabhängig mit einer hohen Inzidenz bei jungen Frauen unter 20 Jahren und einer geringeren HPV-Inzidenz im höheren Alter [11].

Eine Koinfektion mit mehreren HPV-Typen gleichzeitig oder eine sequenzielle Infektion mit mehreren HPV-Typen nacheinander ist relativ häufig anzutreffen [11]. Eine Infektion mit einem neuen HPV-Typ ist unabhängig von früheren bzw. bestehenden Infektionen mit anderen HPV-Typen [11]. 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 [25].

Die meisten HPV-Infektionen werden innerhalb von 1 bis 2 Jahren vom Immunsystem eliminiert bzw. durch eine zellvermittelte Immunantwort unterdrückt [3,26]. 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 [27]. 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 [28].

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 [29] unter Berücksichtigung von mehr als 70 verschiedenen Studien wieder.

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit der Rückbildung, Persistenz oder Progression von intraepithelialen Neoplasien der Cervix uteri (nach Östör et al. [29])

	Rückbildung	Persistenz	Weiterentwicklung zum 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 % der Fälle zurück, gehen aber in 12 % der Fälle in ein invasives Karzinom über [29]. 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 [29]. 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 [30,31]. Das mittlere Alter bei der 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 [32]. 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 der 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 [32].

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 [26]. 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 [26]. Die Persistenz von hrHPV-Infektionen über eine längere Zeit ist mit einem erhöhten Risiko für hochgradige intraepitheliale Neoplasien und ein invasives Zervixkarzinom verbunden [26]. 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 [3,33]. Die Wahrscheinlichkeit, eine hochgradige Dysplasie bei einer persistenten hrHPV-Infektion zu entwickeln, ist – abgesehen vom Alter der Frau – wahrscheinlich auch abhängig vom HPV-Typ [26]. 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 [26]. Eine dänische Studie berichtete, dass von den 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 [34]. 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 im Krankheitsverlauf der HPV-Infektion daher unklar [3,26].

1.2 Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen

Üblicherweise wird für die Bewertung von Methoden zur Krebsfrüherkennung der Nachweis von Effekten auf die krankheitsspezifische Mortalität, idealerweise auch auf die Gesamtsterblichkeit gefordert [35]. Wie in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt resultiert eine frühe Identifikation und Therapie einer Tumorerkrankung und / oder ggf. ihrer Vorstufen nicht zwangsläufig in einer Reduktion der betreffenden Morbidität und / oder krankheitsspezifischen Mortalität. Im Rahmen von Krebsfrüherkennungsprogrammen an symptomfreien Personen werden auch solche frühen Krankheitsstadien identifiziert und therapiert, die sich ohne Screening entweder zurückgebildet hätten oder klinisch niemals auffällig geworden wären [36]. Eine Intervention ist in solchen Fällen also überflüssig und führt folglich weder zu einer Reduktion der Inzidenz von fortgeschrittenen und damit therapieintensiveren Krankheitsstadien mit i. d. R. schlechterer Prognose, noch zu einer Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität. Prinzipiell kann auch die Reduktion der inzidenten krankheitsspezifischen Morbidität nicht als ausreichend akzeptiert werden, um auf einen Nutzen eines Screeningprogramms schließen zu können. Eine Reduktion der Inzidenz von Tumoren, die keine klinische Auswirkung gehabt hätten, bewirkt weder eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität noch der Gesamtsterblichkeit. Damit sind die vorgenommenen Interventionen zum Erreichen dieses Effekts überflüssig. Demgegenüber stehen stattdessen Risiken durch Schäden wie Nebenwirkungen der Intervention.

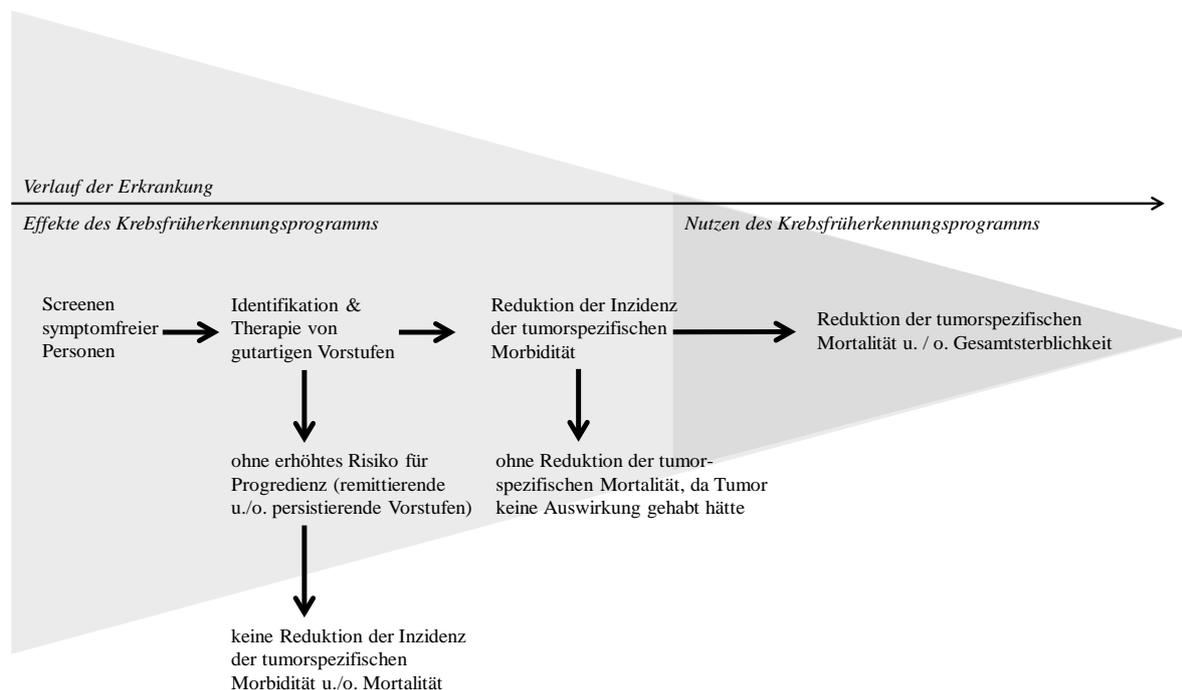


Abbildung 1: Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen

1.3 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 Mortalität (insbesondere die krankheitsspezifische) und / oder die Morbidität reduziert werden. Idealerweise soll durch ein Zervixkarzinomscreening die Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms verhindert werden, indem hochgradige Dysplasien, die mit einem erhöhten Risiko für ein Zervixkarzinom einhergehen, identifiziert und operativ entfernt werden. Hierdurch würde also 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 meist auch eine psychosoziale Belastung der Frau, die in den Fällen einer Überdiagnose eine Beeinträchtigung darstellt, der kein Nutzen gegenüber steht. Wenn in solchen Fällen eine Intervention stattfindet, ist das zudem als eine Übertherapie zu betrachten, von der die Frau keinen Nutzen hat, die aber Schäden wie Nebenwirkungen der Therapien zur Folge haben kann [37].

1.3.1 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 Transsudation in die Schichten des Epithels des Gebärmutterhalses, an den Wirkort, gelangen [38].

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 [39] und verfügbar [38]. Der Impfstoff soll Immunität gegen die HPV-Typen 6 und 11, die Erreger von Genitalwarzen (Condylomata acuminata), 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 [40] 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 [41] 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-Schaden-Bilanz der Zervixkarzinomfrüherkennung 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 [38]. 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 [27].

1.3.2 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). Dieses Krebsfrüherkennungsprogramm wurde 1991 auch auf die neuen Bundesländer ausgedehnt [42]. 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 zur Früherkennungsuntersuchung auf ein Zervixkarzinom beraten zu lassen. Andernfalls müssen sie im Fall einer Krebserkrankung bis zu 2 % statt bis zu 1 % ihres Einkommens als Zuzahlung zu Arzneimitteln und anderen Maßnahmen leisten. Die Durchführung der Untersuchung selbst ist jedoch keine Pflicht [43].

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 [12]. Die Diagnose in der Zytologie (Papanicolaou-Verfahren) erfolgt 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. Für die Diagnosesicherung auffälliger zytologischer Befunde wird der Einsatz einer erneuten Zytologie bzw. Kolposkopie in Verbindung mit einer Gewebeknipsbiopsie empfohlen [12,44]. 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 Zervikalkanals, 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 [42]. Die durchschnittlichen Teilnahmeraten des jährlichen Screenings wurden für das Jahr 1997 für Deutschland auf 36 % bis 51 % geschätzt [45]. 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 [46]. Die regelhafte jährliche Teilnahme war hingegen niedrig und lag für die oben genannten Altersgruppen bei etwa 27 %, 25 %, 25 % und 3 %.

1.3.3 Vergleich internationaler Screeningempfehlungen

Zytologisches Screening

In den Leitlinien der Europäischen Union (EU) zur Qualitätssicherung des Zervixkarzinomscreenings wird ein populationsweites, organisiertes, zytologiebasiertes Screeningprogramm mit einem Einladungs- und Qualitätssicherungssystem auf allen Stufen des Programms empfohlen, verbunden mit einem Screeningintervall von 3 bis 5 Jahren [47]. 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 [48].

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 [48].

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 [42,48,49]. In Finnland, Estland, den Niederlanden und Rumänien sowie in bestimmten Regionen Spaniens wird ein 5-Jahres-Screeningintervall für negativ befundete Frauen empfohlen [49]. In den meisten Ländern startet das Screening zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und endet zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [49].

In Deutschland, Griechenland, Luxemburg, auf Malta, in Österreich und der Slowakischen Republik gibt es keine definitive obere Altersbeschränkung [42,49].

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 einer Qualitätssicherung bei der Programmimplementierung wird nicht empfohlen [47,50]. 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 als erfolgreich in Bezug auf die Effektivität und Kosteneffektivität erwiesen habe und wenn zentrale organisatorische Probleme adäquat gelöst worden seien.

1.3.4 Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Zytologische Testverfahren

Der Zervixabstrich zur frühzeitigen Erkennung von Zelldysplasien 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 [51]. 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 [52].

Verschiedene Verfahren der Dünnschichtzytologie werden in dem HTA-Bericht Siebert et al. 2003 [53] 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 automatisiert in einer dünnen 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 [53].

Mehrere Übersichtsarbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass die Dünnschichtzytologie dem konventionellen Pap-Test hinsichtlich der diagnostischen Testgüte nicht überlegen ist [53,54].

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 über diese Nomenklaturen. Zusätzlich zeigt die Tabelle die verwendeten Nomenklaturen der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Klassifikationen / Nomenklaturen (zusammengefasst nach [12,21,55-58])

Zytologie						Histologie
Münchener Nomenklatur II	Bethesda-System	BSCC	CISOE-A	US-Klassifikation	WHO-Nomenklatur	
Pap I	Normales Zellbild			Normal		
Pap II	Entzündliche degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen			Borderline to mild dyskaryosis		
Pap III	Unklarer Befund (Unterscheidung zwischen gut- und bösartig nicht möglich)	ASC-US ^a ASC-H	Borderline nuclear change (includes koilocytosis)		Early borderline lesions / Mild dyskaryosis (includes koilocytosis)	
Pap IIID	Dysplasie leichten bis mittleren Grades	LSIL	Mild dyskaryosis		CIN 1	
		HSIL	Moderate dyskaryosis	≥ Moderate dyskaryosis	Moderate dyskaryosis CIN 2	
Pap IVa	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ		Severe dyskaryosis	Glandular neoplasia	Severe dyskaryosis CIN 3	
Pap IVb	Schwere Dysplasie oder CIS, invasives Karzinom nicht auszuschließen	CIS / Mikroinvasives Karzinom			CIS / Mikroinvasives Karzinom	
Pap V	Invasives Zervixkarzinom oder anderer maligner Tumor	Mikroinvasives Karzinom / Invasives Karzinom			Mikroinvasives Karzinom / Invasives Karzinom	

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Klassifikationen / Nomenklaturen (Fortsetzung)

ASC-H = Atypical squamous cells – cannot rule out a high-grade lesion; ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance; BSCC = British Society for Clinical Cytology; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia / zervikale intraepitheliale Neoplasie; CIN 1 = geringgradige Dysplasie; CIN 2 = mäßiggradige Dysplasie; CIN 3 = hochgradige Dysplasie / CIS; CIS = Carcinoma in situ; CISOE-A = National Proforma reporting on Composition, Inflammation, Squamous, Other and endometrium, and Endocervical cylindrical epithelium, and Adequacy; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion

a: Die hier dokumentierte Übersicht entspricht den Angaben der zitierten Leitlinie [12]; gemäß Petry et al. [21] ist der Befund ASCUS dem hier nicht dokumentierten Befund Pap IIW zuzuordnen.

Diagnostische Testgüte von zytologischen Tests

Die aktuell eingesetzte zytologische Diagnostik nach Papanicolaou zeigte in einer systematischen Übersicht eine mediane Sensitivität⁴ von 53 % [18 %; 92 %]⁵ 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 %]⁵ bzw. 77 % [6 %; 99 %]⁵ [55]. 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+ [20,21].

Vorgehen nach zytologischem Befund

Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales 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) [59]. Im Fall eines unklaren Befunds (Pap III) wird entweder eine kurzfristige zytologische Kontrolle oder eine histologische Abklärung empfohlen, für den Befund Pap IIID eine zeitnahe kolposkopisch-zytologische Kontrolle nach 3 Monaten [59]. Bei höhergradigen zytologischen Befunden ist eine kolposkopisch-zytologische Kontrolle und eine histologische Abklärung vorgesehen [59].

HPV-Testverfahren

Die etablierte Methode zum 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 direkte HPV-DNA-Nachweis erfolgt entweder mittels

- einer auf DNA- / RNA-Hybridisierung mit anschließender Signalverstärkung basierenden Methode [60] oder
- einer Vervielfältigung (Amplifikation) viraler DNA durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) und anschließender Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden [60].

Der HC2-Test (Qiagen, früher Digene), der in den 1990er-Jahren als Nachfolger des HC1-Tests entwickelt wurde, folgt erstgenanntem Prinzip. Der HC2-Test ist der erste von der FDA in den USA zugelassene 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 empfohlene Test zum HPV-DNA-Nachweis [61]. Der HC2-Test ist ein semiquantitativer Test und kann 5 verschiedene Niedrigrisiko- und 13 nach

⁴ Der Publikation ist die genaue Art der Berechnung nicht zu entnehmen. Vermutlich ist der Median dargestellt.

⁵ Spannweite

Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) 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 [47].

Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. Anschließend erfolgt mittels Hybridisierung eine HPV-Erkennung. 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 [47]. Für die HPV-Typisierung stehen inzwischen mehrere kommerziell erhältliche Kits zur Verfügung: Als Beispiele seien das INNO-LiPA HPV Genotyping Kit (Innogenetics) genannt, das 25 verschiedene HPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) unterscheiden kann, der Linear Array HPV Genotyping Test (Roche Molecular Diagnostics), der 37 verschiedene HPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) unterscheiden kann, sowie der PapilloCheck[®] Assay (Greiner-Bio-One), der 6 verschiedene Niedrigrisiko- und 18 nach Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) nachweisen und individuell unterscheiden kann [47].

Darüber hinaus existieren HPV-Testverfahren, die Transkripte (Messenger-Ribonukleinsäure [mRNA]) bestimmter DNA-Abschnitte des HPV-Genoms nachweisen. Bspw. ermöglicht der APTIMA[®] HPV-Test (Gen-Probe Incorporated) mittels Hybridisierung und anschließender Amplifikation den qualitativen Nachweis von HPV-mRNA 14 verschiedener nach Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) [62,63]. Eine Unterscheidung einzelner HPV-Typen innerhalb dieser Gruppen ist jedoch nicht möglich. Selbiges gilt für den PreTect[™] HPV-Proofer (NorChip AS), der 5 der in Abschnitt 1.1.2 genannten hrHPV-Typen identifiziert [64].

Diagnostische Testgüte von HPV-Tests

In die Meta-Analyse Cuzick et al. 2008 [65] wurden 22 Studien eingeschlossen, die den HPV-Test mit zytologischen Verfahren im Primärscreening mit dem Zielparameter CIN 2+ verglichen. Insgesamt war die Sensitivität im Vergleich zur Zytologie um 33 % (95 %-KI: [20 %; 47 %]) höher. Der gepoolte Schätzer der Spezifität war hingegen um 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 der Therapie von Zervixkarzinomen und ihren Vorstufen [12]. Entsprechend existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine verbindlichen Empfehlungen zum Vorgehen nach einem initialen HPV-Befund im Primärscreening auf Zervixkarzinome.

Die aktuelle deutsche interdisziplinäre S2k-Leitlinie [12] gibt jedoch eine Empfehlung zum Einsatz des HPV-Tests in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. In der Leitlinie wird empfohlen, den Pap-Test grundsätzlich als Primärscreeningtest 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 könnte 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 [66] – 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 für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales von 2008 [12]

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 IIW	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 / IIID erstmalig	hrHPV-negativ	6 Monate	+ Erneute HPV-Testung
	hrHPV-positiv	3 bis 6 Monate	Falls erneut hrHPV-positiv: Dysplasiesprechstunde ^b
Pap III ^c / IIID 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

1.3.5 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 Endozervikalkanals und dem Wunsch der Patientin [12] (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 Laser-vaporisation, eine Gewebedestruktion mit koagulatorischem Lasereffekt oder durch eine Konisation. Unter Konisation versteht man das Ausschneiden eines Gewebekegels aus der Portio vaginalis der Cervix 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 [12]

Histologie	Management	Konservatives Management	Therapieverfahren
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei hrHPV-Positivität)	Bis zu 24 Monate (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 Monate (nur bei hrHPV-Positivität relevant)	Schlingenkonisation, Laserkonisation / Vaporisation (bei Befundpersistenz über 12 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; hrHPV = Hochrisiko-HPV a: während der Schwangerschaft			

1.3.6 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 [44] 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 vierten und fünften Jahr halbjährlich und danach jährlich empfohlen.

Tabelle 5: Klassifikation und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms [67]

TNM-Kategorien	Beurteilung	FIGO-Stadien
Tis	Carcinoma in situ	–
T1	Begrenzt auf Uterus	I
T1a	Diagnose nur durch Mikroskopie	IA
T1a1	Tiefe \leq 3 mm, horizontale Ausbreitung $<$ 7 mm	IA1
T1a2	Tiefe $>$ 3–5 mm, horizontale Ausbreitung \geq 7 mm	IA2
T1b	Klinisch sichtbar / nur mikroskopisch diagnostiziert / größer als T1a2	IB
T1b1	\leq 4 cm	IB1
T1b2	\geq 4 cm	IB2
T2	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zum unteren Vaginaldrittel	II
T2a	Parametrium frei	IIA
T2a1	\leq 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

1.3.7 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 Sexualleben haben können [68]. Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden zeigten im Vergleich zu 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 [69,70]. 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 [71,72].

1.4 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 beim Screening und bei der Therapie die Effektivität und Effizienz der Zervixkarzinomfrüherkennung zu verbessern [50,65,73]. 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 [50,65,73]. Verluste in der Spezifität eines Screeningtests können auf Populationsebene einen Verlust von Lebensqualität bedeuten und zu höherem medizinischen Aufwand und höheren medizinischen Kosten durch die diagnostische Abklärung von falsch positiven Befunden (Kolposkopie und Biopsie) führen [74].

In den aktuellen europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des Zervixkrebscreenings [47,50] 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-spezifische Tests und weitere Methoden jedoch verbessert werden könnte.

Bei einer Bewertung des Nutzens eines HPV-Tests im 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 für die 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 hat 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 [75]. 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 war

- 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 zielte 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 wurden externe Sachverständige eingebunden.

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

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.08.2010 wurde am 23.08.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.09.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 29.11.2010) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.06.2011, wurde am 14.06.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 12.07.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 13.09.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen im Kapitel „Hintergrund“ ergeben:

- Ergänzung der Daten zum Erkrankungs- und Sterberisiko für das Zervixkarzinom in Deutschland (siehe Abschnitt 1.1.1, „Epidemiologie und Krankheitslast“)
- Kürzung der Information zur Inzidenz von HPV-Infektionen (siehe Abschnitt 1.1.2, Abschnitt „Epidemiologie der humanen Papillomaviren“)
- Überarbeitung des Abschnitts „HPV-Testverfahren“ hinsichtlich existierender Nachweismethoden (siehe Abschnitt 1.2.4, „Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms“)
- Redaktionelle Anpassung der o. g. Abschnitte

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Ergänzungen bzw. Konkretisierungen ergeben:

- Ergänzung des Abschnitts 1.2, „Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen“
- Konkretisierung der Ausführungen zur „Bedeutung des Zervixkarzinomscreenings“ im Hintergrund (siehe Abschnitt 1.3, „Bedeutung des Zervixkarzinomscreenings“)
- Ergänzung in Tabelle 1 um solche Klassifikationen / Nomenklaturen, die Verwendung in den Studien fanden, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 1.3.4, „Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms“)
- Konkretisierung der Methodik zur Informationssynthese und -analyse durch Ergänzung des Abschnitts 4.4.5 „Generierung von zusammenfassenden Aussagen bzw. Schlussfolgerungen“

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Anhörung, die externen Reviews und die sich daraus ergebenden internen Diskussionen sowie durch während der Erstellung des Abschlussberichts aufgefallene Aspekte, ergaben sich im Abschlussbericht die nachfolgend dokumentierten Änderungen im Vergleich zum Vorbericht. Änderungen, die die Methodik betreffen finden sich in Abschnitt 4.5..

- Redaktionelle Änderungen in Abschnitt 1.1.2, 1.3, 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4, 3.1, Tabelle 10, Tabelle 13, Abschnitt 5.3.9, Kapitel 6 und Anhang G

- Berücksichtigung der Ergebnisse der Nachrecherche zur Informationsbeschaffung
- Verschiebung der Ergebnisse aus Sankaranarayanan 2009 in den Anhang N und entsprechende Anpassung des Abschnitts 5.1.6, 5.2 und 5.3
- Aus Konsistenzgründen wurde die Reihenfolge der Berichterstattung der patientenrelevanten Endpunkte an den Berichtsplan angepasst. Gleichmaßen wurden die Nutzensaussagen im Abschnitt 5.3.10 „Zusammenfassung der Beleglage“, Kapitel 6 „Diskussion“, im Fazit sowie in der Kurzfassung angepasst. Eine inhaltliche Änderung hinsichtlich der Bewertung des Nutzens einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ergab sich dabei nicht.
- Alle Abschnitte, die sich auf die Ergebnisse aus den betrachteten Screeningrunden beziehen, wurden redaktionell überarbeitet, um eine klarere Unterscheidung von prävalenten und inzidenten Fällen und damit die Identifikation der für die Nutzenbewertung relevanten Daten zu gewährleisten.
- Berücksichtigung der im Zusammenhang mit dem Anhörungsverfahren vorgebrachten Argumente in der Diskussion
- Aktualisierung der Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Anhang B bzw. Anhang F)
- Überarbeitung der Kurzfassung mit Konkretisierung des Abschnitts „Methoden“ und unter Berücksichtigung der vorgenommenen Änderungen im Abschlussbericht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bildeten Frauen, denen ein Primärscreening zur Zervixkarzinomfrüherkennung angeboten wurde. Ausgeschlossen wurden 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 wurden nicht vorgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

Darüber hinaus sollten 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 wurden 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 wurden 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

Es wurde a priori festgelegt, dass sich auf Basis dieser ergänzend erfassten Endpunkte allein jedoch kein Nutzen ergeben kann.

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 wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.1.5 Studiendauer

Die einzuschließenden Studien sollten, der Pathophysiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen folgend, insbesondere im Hinblick auf die Mortalität und Morbidität längerfristig angelegt sein. Für die Beurteilung sämtlicher Endpunkte wurden 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 [76] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. b: Das Testverfahren wurde durch den 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) war es ausreichend, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen der in E1 definierten Population vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (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 wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie 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 wurde 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 [77].

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 01.07.2011 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf zusätzliche relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3, „Selektion relevanter Studien“).

Autorenanfragen und Informationen aus der Anhörung werden in den Abschnitten 4.2.4 und 4.2.5 dokumentiert.

4.2.2.1 Suche in relevanten systematischen Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. -studien gesichtet.

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

- National Cancer Institute. Clinical Trials [online]. URL: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
- Current Controlled Trials. International Standard Randomised Controlled Trial Number Register [online]. URL: <http://www.controlled-trials.com/>

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 29.07.2011 statt.

4.2.2.3 Suche in Kongressbänden internationaler HPV-Konferenzen

Es wurde eine Suche in den Abstractbänden bzw. auf den Websites folgender Kongresse durchgeführt:

- Internationale Papillomavirus Konferenz für die Jahre 2009 und 2010
- European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) für das Jahr 2010

4.2.2.4 Anfrage an Experten und Fachgesellschaften

Gegebenenfalls sollten Informationen von Sachverständigen, Experten und Fachgesellschaften herangezogen werden. Eine solche Anfrage nach Studien erfolgte nicht.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss“) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus systematischen Übersichten

Die im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Nicht in der bibliografischen Recherche identifizierte potenziell relevante Referenzen wurden anhand ihres Volltextes von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion der beiden Reviewer aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Sowohl die resultierenden Dokumente aus den Studienregistern als auch diejenigen aus den Kongressbänden wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertete. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Bewertungen.

Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden jeweils durch Diskussion der beiden Reviewer aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Es wurden Autoren von Publikationen zu relevanten Studien angeschrieben, wenn relevante Informationen den vorliegenden Dokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

4.2.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

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 wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden 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
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. 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 wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse gingen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [78].

Ausnahmen von dieser Regel konnten 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 [79].

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

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [80]. In begründeten Ausnahmefällen konnten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Es zeigte sich bei der Extraktion der Studienergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, dass in allen Studien das relative Risiko (Quotient der Ereignisanteile) als Effektmaß gewählt worden war. Daher wurde aus Konsistenzgründen für die Meta-Analysen ebenfalls das relative Risiko als Effektmaß verwendet. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden [81].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [82]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde 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). Aus heterogenen Ergebnissen, für deren Heterogenität keine Erklärung identifiziert werden kann, lassen sich ggf. trotzdem Aussagen zur Beleglage hinsichtlich des Nutzens und Schadens ableiten. Falls die heterogenen Studienergebnisse in einer deutlichen Mehrzahl (Gesamtgewicht aus einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten mindestens 80 %) gleichgerichtet zugunsten einer der Interventionen und in der Mehrzahl (Gesamtgewicht mindestens 50 %) statistisch signifikant ausfielen, konnte in Abhängigkeit von der Ergebnissicherheit ein Beleg für oder ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden ausgesprochen werden. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, kann allenfalls ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Hierzu sei auch auf die Ausführungen in den Methoden 4.0 des IQWiG hingewiesen [83].

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten 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“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

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

4.4.5 Generierung von zusammenfassenden Aussagen bzw. Schlussfolgerungen

Üblicherweise wird für die Bewertung von Methoden zur Krebsfrüherkennung der Nachweis von Effekten auf die krankheitsspezifische Mortalität, idealerweise auch auf die Gesamtsterblichkeit, gefordert (siehe Abschnitt 1.2). Auch die Inzidenz von fortgeschrittenen Stadien einer Krebserkrankung (nicht dagegen die Stadienverteilung diagnostizierter Tumoren) kann jedoch häufig als patientenrelevantes Zielkriterium angesehen werden, weil die Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität nur durch eine Reduktion fortgeschrittener Stadien erreicht werden bzw. die Reduktion fortgeschrittener Stadien zur Senkung der Morbidität bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen kann.

Im Berichtsplan wurde festgelegt, dass der kombinierte Endpunkt CIN 3+ Berücksichtigung findet, sofern seine Einzelkomponenten berichtet werden. Der kombinierte Endpunkt CIN 3+ umfasst den patientenrelevanten Endpunkt invasives Zervixkarzinom sowie den ebenfalls zu betrachtenden patientenrelevanten Endpunkt CIN 3 / CIS.

Für die Interpretation dieses kombinierten Endpunktes ist von Bedeutung, ob die Effekte der Intervention auf die einzelnen Komponenten (invasives Zervixkarzinom und CIN 3 / CIS) gleichgerichtet sind.

Zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens können ausschließlich Daten zu Neuerkrankungen (Inzidenz) zurate gezogen werden.

4.5 Dokumentation der Änderungen der Methodik im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Während der Erstellung des Vorberichts wurden keine Änderungen der Methodik vorgenommen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach Ausschluss von 1425 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1829 zu screenenden Treffern.

1694 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 135 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 89 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 17 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1, „Systematische Übersichten“).

Die verbliebenen 29 Publikationen zu 7 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

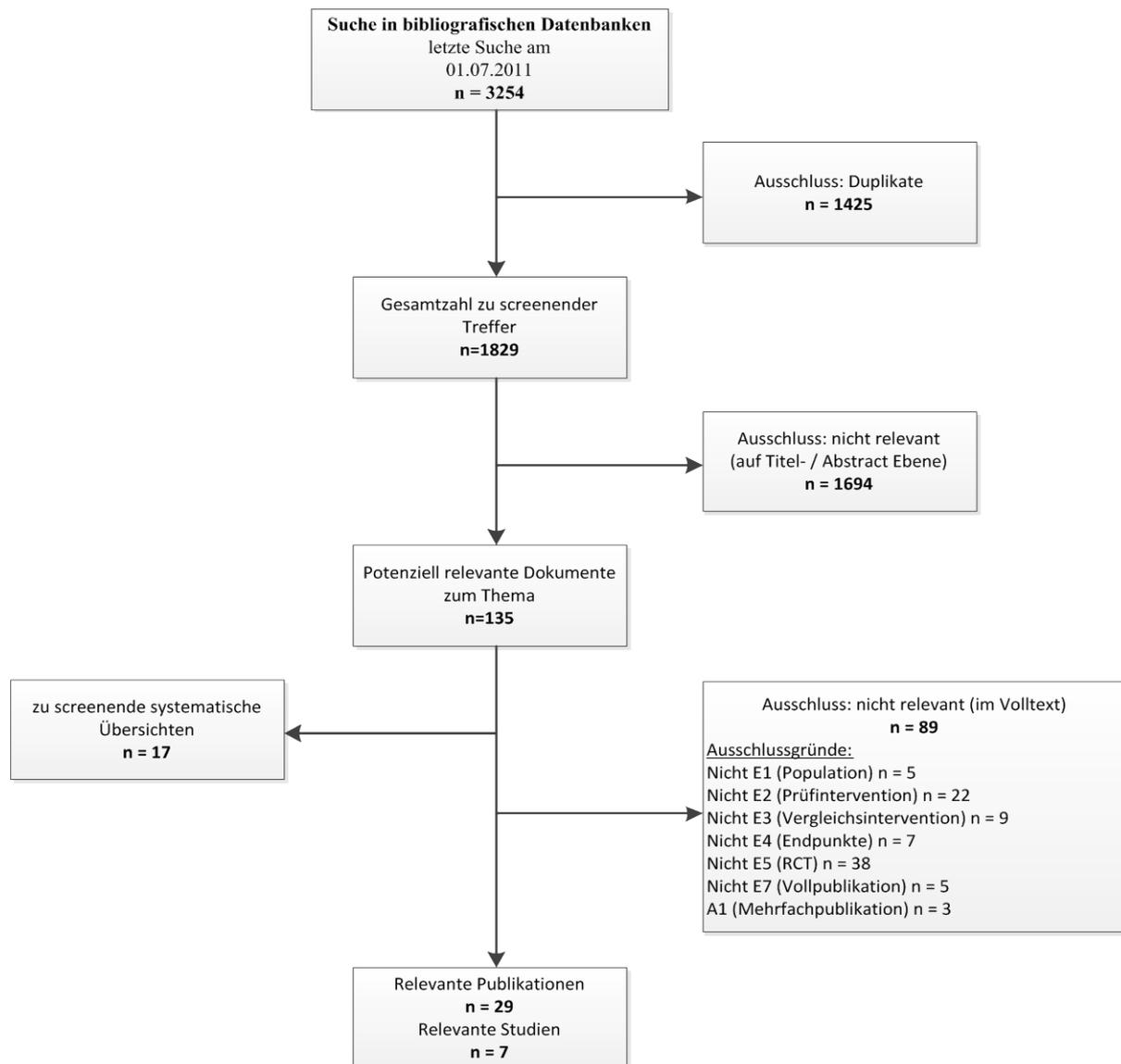


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 17 relevante systematische Übersichten identifiziert. Jeweils eine weitere relevante systematische Übersicht wurde in den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan bzw. Vorbericht genannt. Deren Sichtung ergab keine weitere relevante Publikation bzw. Studie. Eine Liste der gesichteten systematischen Übersichten findet sich in Anhang C.

5.1.2.2 Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

5.1.2.3 Kongressbände

Die Suche in Kongressbänden internationaler HPV-Konferenzen ergab keine Hinweise auf weitere relevante Studien, die die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Suche in Kongressbänden findet sich in Anhang D.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

Zur Klärung wesentlicher Fragen wurden die Autoren folgender Studien angeschrieben: ARTISTIC; Anttila 2010; NTCC 1 bzw. NTCC 2; POBASCAM; Sankaranarayanan 2009; SWEDESCREEN. Die Anfragen und Antworten sind in Anhang E dokumentiert. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.4 Informationen aus dem Anhörungsverfahren

In mehreren Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan und Vorbericht wurden insgesamt 71 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Fragestellung des Berichts relevante Publikationen genannt. Durch die Sichtung dieser Publikationen konnten 2 zusätzliche relevante systematische Übersichten und keine weitere relevante Studie identifiziert werden. Die Zitate der als Volltext geprüften Publikationen finden sich mit Angabe der jeweiligen Einschätzung in Anhang F.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 7 zunächst relevant erscheinende Studien (35 Publikationen inklusive 6 Studienregistereinträge) identifiziert werden (siehe Tabelle 7: Liste der zunächst relevant erscheinenden Studien). Die 7 zunächst relevant erscheinenden Studien sind insgesamt 8 Vergleichen zuzuordnen. Ronco 2010 untersuchte 2 verschiedene Screeningstrategien im Vergleich zu je einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie, die im Folgenden als NTCC 1 und NTCC 2 getrennt voneinander berichtet werden.

Wenn kein Studienakronym vorlag, wurden als Studienbezeichnung der Name des Erstautors und das Jahr der jüngsten Veröffentlichung verwendet.

Tabelle 7: Liste der zunächst relevant erscheinenden Studien

Studienname	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Nutzenbewertung
Anttila 2010	Anttila A et al. BMJ 2010; 340: c1804.	[84]	ja
	Antilla A. Alternative technologies in cervical cancer screening [online]; 29.04.2010.	[85]	
	Anttila A et al. BMC Public Health 2006; 6: 252.	[86]	
	Kotaniemi-Talonen L et al. Eur J Cancer 2008; 44(4): 565-571.	[87]	
	Kotaniemi-Talonen L et al. Int J Cancer 2008; 123(12): 2902-2906.	[88]	
	Kotaniemi-Talonen L et al. Br J Cancer 2005; 93(8): 862-867.	[89]	
	Leinonen M et al. J Natl Cancer Inst 2009; 101(23): 1612-1623.	[90]	
ARTISTIC	Kitchener HC et al. Health Technol Assess 2009; 13(51): 1-150.	[56]	ja
	Kitchener HC. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]; 02.02.2010.	[91]	
	Kitchener HC et al. Eur J Cancer 2011; 47(6): 864-871.	[92]	
	Kitchener HC et al. Lancet Oncol 2009; 10(7): 672-682.	[93]	
	Kitchener HC et al. Int J Gynecol Cancer 2008; 18(4): 743-748.	[94]	
	Kitchener HC et al. Br J Cancer 2006; 95(1): 56-61.	[95]	
CCCaST	Mayrand MH et al. N Engl J Med 2007; 357(16): 1579-1588.	[96]	nein
	Franco ELF. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus Pap cytology [online]; 05.01.2010.	[97]	
	Mayrand M-H et al. Int J Cancer 2006; 119(3): 615-623.	[98]	
NTCC 1, NTCC 2	Ronco G et al. Lancet Oncol 2010; 11(3): 249-257.	[99]	Ja
	Ronco G. New technologies for cervical cancer screening [online]; 14.07.2010.	[100]	
	Carozzi F et al. Lancet Oncol 2008; 9(10): 937-945.	[101]	
	Ronco G et al. J Natl Cancer Inst 2008; 100(7): 492-501.	[102]	
	Ronco G et al. Gynecol Oncol 2007; 107(1 Suppl 1): S230-232.	[103]	
	Ronco G et al. Eur J Cancer 2007; 43 (3): 476-480.	[104]	
	Ronco G et al. Lancet Oncol 2006; 7(7): 547-555.	[105]	
	Ronco G et al. J Natl Cancer Inst 2006; 98(11): 765-774.	[106]	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Liste der zunächst relevant erscheinenden Studien (Fortsetzung)

Studiename	Zugeordnete Referenz	Referenz	In Nutzenbewertung
POBASCAM	Bulkmans NWJ et al. Lancet 2007; 370(9601): 1764-1772.	[107]	ja
	Bulkmans NWJ. High-risk human papillomavirus (HrHPV) in the population research on cervical cancer [online]; 10.03.2008.	[108]	
	Bulk S et al. Int J Cancer 2007; 121(2): 361-367.	[109]	
	Bulkmans NWJ et al. J Clin Pathol 2006; 59(11): 1218-1220.	[110]	
	Bulkmans NWJ et al. Int J Cancer 2004; 110(1): 94-101.	[111]	
Sankaranarayanan 2009	Sankaranarayanan R et al. N Engl J Med 2009; 360(14): 1385-1394.	[112]	nein
	Sankaranarayanan R et al. Int J Cancer 2005; 116(4): 617-623.	[113]	
SWEDESCREEN	Naucler P et al. N Engl J Med 2007; 357(16): 1589-1597.	[114]	ja
	Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]; 25.05.2007.	[115]	
	Elfgren K et al. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.	[116]	
	Naucler P et al. J Natl Cancer Inst 2009; 101(2): 88-99.	[117]	
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CCCaST = Canadian Cervical Cancer Screening Trial; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam			

5.1.6 Ausschluss von zunächst relevant erscheinenden Studien aus der Nutzenbewertung

In der aus der Nutzenbewertung ausgeschlossenen CCCaST-Studie unterzogen sich die 30- bis 69-jährigen Screeningteilnehmerinnen beider Untersuchungsgruppen jeweils einem Pap- und einem HPV-Test. Dabei unterschied sich die Reihenfolge der Testdurchführung in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit. Da in beiden Gruppen beide Screening-testergebnisse für das weitere Management der Studienteilnehmerinnen herangezogen wurden, konnten hinsichtlich der Fragestellung des Berichts keine Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden. Zudem wurden neben der lediglich ergänzend darzustellenden Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Testverfahren keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet.

Die Studie Sankaranarayanan 2009 erfüllte grundsätzlich die Kriterien zum Einschluss in die Nutzenbewertung. Aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Population (screeningnaiv) und des Screeningkontextes (einmalige Intervention in einem Schwellenland) ist jedoch keine Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext gegeben. Deshalb werden die Studie und die darin berichteten Daten lediglich der Vollständigkeit halber in Anhang N dargestellt.

Die Studie wurde nicht bei der Generierung von Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen berücksichtigt.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 8 bis Tabelle 11 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der 6 eingeschlossenen Vergleiche, die im Folgenden als Studien bezeichnet werden, zusammengefasst.

Diese Tabellen enthalten zum Teil sehr viele und umfangreiche Fußnoten. Diese Fußnoten stellen vertiefende Detailinformationen zur Verfügung, die zum Beispiel spezifizieren, wie ein Tabelleneintrag abgeleitet wurde. Die Fußnoten enthalten jedoch keine Informationen, die für die Interpretation der Tabellen notwendig sind.

Die eingeschlossenen Studien waren jeweils populationsbasierte, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen und wurden multizentrisch durchgeführt. Alle Studien fanden im Rahmen eines organisierten Screenings mit einem Screeningintervall von 3 oder 5 Jahren und innerhalb Europas statt. Die Anzahl der randomisierten Frauen lag zwischen 12 527 und 58 282 insgesamt wurden 235 613 Frauen randomisiert. Das mittlere Alter der Frauen war nicht für alle Studien angegeben. Gemäß den Einschlusskriterien waren die Frauen zwischen 20 und 60 Jahre alt. Die untere Altersgrenze zum Einschluss in die Studie lag in 3 Studien bei 20 Jahren, für die übrigen Studien bei 30 bzw. 32 Jahren. Der Erhebungszeitraum der hier berichteten Daten erstreckt sich von Mai 1997 bis November 2008.

Der primäre Endpunkt war in 2 der 6 Studien CIN 3+. In 3 Studien wurde CIN 2+ als primärer Endpunkt definiert. Bei Anttila differierte die Definition des primären Endpunktes zwischen den Dokumenten. Die Endpunkte wurden maßgeblich über Register erhoben.

In einer Studie wurde eine HPV-Diagnostik mit Zytologie-Triage mit einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren verglichen. 4 Studien untersuchten eine Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren. HPV-Diagnostik alleine im Vergleich zu einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren wurde in einer Studie untersucht. Die Datenerhebung in der zweiten Screeningrunde erfolgte für 4 der 6 Vergleiche jeweils im Rahmen einer zytologiebasierten Screeningstrategie; in einer Studie (POBASCAM) kam stattdessen die untersuchte Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren zum Einsatz. Für Anttila 2010 liegen noch keine Daten über die erste Screeningrunde hinaus vor.

Die Studien werden nachfolgend getrennt voneinander beschrieben. Ausführliche Details bzw. ein zusammenfassender Überblick zu den jeweiligen Strategien findet sich in Tabelle 10 bzw. Anhang G. In Anhang H sind die berichteten Qualitätssicherungsmaßnahmen im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien dokumentiert.

Anttila 2010

Anttila 2010 berichtete über den in 8 finnischen Zentren durchgeführten randomisierten Vergleich einer Screeningstrategie basierend auf einer HPV-Diagnostik gefolgt von einer Zytologie-Triage versus einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie. Insgesamt wurden 58 282 Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren über das Einladungssystem des organisierten Screeningprogramms vor der Einladung zur nächsten offiziellen Screeninguntersuchung randomisiert. Der primäre Studienendpunkt gemäß Studienregistereintrag ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms, sekundär werden die Zervixkarzinom-assoziierte Mortalität sowie die Identifikations- und Inzidenzrate von hochgradigen Zervixzell dysplasien betrachtet. Die Datenerhebung erfolgt über die Verknüpfung von Einträgen im nationalen Screening- und Krebsregister. Diese Studie ist bei einem Screeningintervall von 5 Jahren auf einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 15 Jahren angelegt. Die in dieser Nutzenbewertung berücksichtigten Daten beziehen sich auf die bisher verfügbaren Informationen der ersten Screeningrunde mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 3,3 Jahren.

ARTISTIC

Diese Studie untersuchte den im Einzugsgebiet von 4 britischen Gesundheitsämtern durchgeführten randomisierten Vergleich einer Screeningstrategie basierend auf einer Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren versus einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie. Insgesamt wurden 25 078 Frauen im Alter von 20 bis 64 Jahren, die zum organisierten Screening erschienen und sich einer Testentnahme gemäß Studie unterzogen, im Verhältnis 3:1 randomisiert. Allen Frauen wurde Testmaterial für beide Verfahren entnommen. Für die Interventionsgruppe wurden beide Tests ausgewertet, für die Kontrollgruppe lediglich der zytologiebasierte Test. Das Management erfolgte wie im Protokoll für die jeweilige Untersuchungsgruppe vorgesehen. Der primäre Studienendpunkt war die Inzidenz von CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde, sekundär wurden CIN 2+ und die Unterschiede hinsichtlich psychologischer sowie psychosexueller Aspekte betrachtet. Die Studiendaten wurden in regelmäßigen Abständen aus den Datenbanken der teilnehmenden Zytologie- und Virologielabore sowie der Kliniken für Kolposkopie im Großraum Manchester zusammengetragen. Die Verknüpfung basierte auf einer persönlichen Identifikationsnummer des nationalen Gesundheitsdienstes. Um alle verstorbenen Frauen oder solche mit der Diagnose Zervixkarzinom zu erfassen, wurden alle Studienteilnehmerinnen im zentralen Krebsregister des nationalen Gesundheitsdienstes gekennzeichnet. Diese Studie war bei einem Screeningintervall von 3 Jahren ursprünglich auf einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 2 Screeningrunden angelegt. Bei der Datenerhebung der zweiten Screeningrunde wurden lediglich diejenigen Frauen berücksichtigt, für die im Zeitfenster 30 bis 48 Monate nach dem ersten Screeningtest ein zytologisches Testergebnis registriert worden war bzw. die kein CIN-2+-Ereignis innerhalb der ersten 30 Monate in der Studie hatten. Da infolgedessen weniger als 60 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigt wurden, beschränken sich die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten auf die verfügbaren Informationen der ersten Screeningrunde. Auch die im Rahmen einer nachträglich beschlossenen Fortführung der Studie erhobenen Daten [92] beziehen sich auf weniger als 60 % der ursprünglich randomisierten Frauen und werden somit nicht in diese Nutzenbewertung eingeschlossen.

NTCC 1 / NTCC 2

NTCC 1 und NTCC 2 wurden im Rahmen von 2 aufeinanderfolgenden Rekrutierungsphasen von einer Studiengruppe in 9 italienischen Zentren durchgeführt und unterschieden sich lediglich hinsichtlich der untersuchten Vergleiche sowie hinsichtlich des Rekrutierungszeitraums.

In NTCC 1 wurde eine Screeningstrategie basierend auf einer Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren mit einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie verglichen. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von Februar 2002 bis Juni 2003. Insgesamt wurden 45 307 Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren, die zum organisierten Screening erschienen, randomisiert.

NTCC 2 untersuchte eine Screeningstrategie basierend auf HPV-Diagnostik alleine im Vergleich zu einem zytologiebasierten Verfahren. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von Juni 2003 bis Dezember 2004. Insgesamt wurden 49 481 Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren, die zum organisierten Screening erschienen, randomisiert.

Schwangere sowie Frauen, die sich jemals einer Hysterektomie bzw. einer CIN-Behandlung in den vorausgegangenen 5 Jahren unterzogen hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Der primäre Studienendpunkt gemäß Studienregistereintrag war CIN 2+; es sollte die Identifikations- und Inzidenzrate von Screeningrunde 1 und Screeningrunde 2 bzw. über beide Screeningrunden hinweg untersucht werden. Sekundär wurden die relativen Häufigkeiten von CIN 2, CIN 3 und dem invasiven Zervixkarzinom für die 3 Zeiträume Screeningrunde 1, Screeningrunde 2 sowie Screeningrunde 1 + 2 zusammen betrachtet. Endpunkte, die außerhalb der Studie erhoben wurden, wurden über die Verknüpfung der Studiendatenbank mit denen von Krebsregistern und Pathologiezentren erfasst. Diese Studien waren bei einem Screeningintervall von 3 Jahren auf einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 2 Screeningrunden angelegt. Die berichteten Daten beziehen sich jeweils auf die verfügbaren Informationen beider Screeningrunden. Die mediane Beobachtungsdauer in der zweiten Screeningrunde betrug 3,5 Jahre.

POBASCAM

Diese niederländische Studie untersuchte den in einem Einzugsgebiet im Südwesten Amsterdams durchgeführten randomisierten Vergleich einer Screeningstrategie basierend auf einer Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren versus einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie. Insgesamt wurden 44 938 Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren, die zum organisierten Screening erschienen und einer Testentnahme zustimmten, randomisiert. Allen Frauen wurde Testmaterial für beide Verfahren entnommen. Für die Interventionsgruppe wurden beide Tests ausgewertet, für die Kontrollgruppe lediglich der zytologiebasierte Test. Das Management erfolgte wie im Protokoll für die jeweilige Untersuchungsgruppe vorgesehen. Frauen, die sich jemals einer Hysterektomie unterzogen hatten oder in den vorangegangenen 2 Jahren eine CIN 2+ Diagnose bzw. einen positiven Zytologiebefund erhalten hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Der primäre Studienendpunkt war das Auftreten von CIN 3+ bis zur bzw.

inklusive der zweiten Screeningrunde, sekundär wurden mittelgradige Dysplasien betrachtet. Die Studiendaten wurden über das nationale Netzwerk und Register für Histopathologie und Zytopathologie der Niederlande erhoben. Diese Studie ist bei einem Screeningintervall von 5 Jahren auf einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 2 Screeningrunden angelegt. Die in dieser Nutzenbewertung berücksichtigten Daten beziehen sich auf die bisher verfügbare Interimsanalyse von 17 155 Studienteilnehmerinnen mit einem Follow-up von wenigstens 6,5 Jahren seit Einschluss in die Studie. Die mediane Beobachtungsdauer für diese Population betrug 7,2 Jahre.

SWEDESCREEN

Diese Studie untersuchte den im Einzugsgebiet von 5 schwedischen Städten durchgeführten randomisierten Vergleich einer Screeningstrategie basierend auf einer Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren versus einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie. Insgesamt wurden 12 527 Frauen im Alter von 32 bis 38 Jahren, die zum organisierten Screening erschienen und der Teilnahme zustimmten, randomisiert. Allen Frauen wurde Testmaterial für beide Verfahren entnommen. Die Auswertung und das ggf. anschließend notwendige Management erfolgten gemäß Randomisierung. Der primäre Studienendpunkt war die Inzidenz von CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde, sekundär wurden die Identifikationsraten von CIN 2, CIN 3 und dem invasiven Zervixkarzinom in der ersten Screeningrunde betrachtet. Die Studiendaten wurden über die regionalen zytologischen und pathologischen Register sowie das nationale Zytologieregister erhoben. Diese Studie war bei einem Screeningintervall von 3 Jahren auf einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 2 Screeningrunden angelegt. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 4,1 Jahre.

Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss

In Tabelle 11 sind die Details zum Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss je Studie dargestellt. Bedingt durch den Zeitpunkt der Randomisierung war der Anteil der Screeningteilnehmerinnen der ersten Screeningrunde in allen Studien außer Anttila 2010 nahezu 100 % je Untersuchungsgruppe. In Anttila 2010 betrug dieser Anteil weniger als 70 % in jeweils beiden Untersuchungsgruppen. In dieser Studie erfolgte die Randomisierung vor dem Erscheinen der Frau zur ersten Screeningrunde. Hinsichtlich des Anteils der Screeningtestpositiven in der ersten Screeningrunde wurden jeweils höhere Werte für die Interventionsgruppe dokumentiert. Der höchste Anteil (21,9 %) wurde für ARTISTIC berichtet, der niedrigste (4,7 %) für Anttila 2010. In der Kontrollgruppe lag der höchste berichtete Anteil Screeningtestpositiver bei 12,8 % (ARTISTIC), der niedrigste bei 2,4 % (SWEDESCREEN).

Auch die dokumentierten Daten zur Kolposkopie zeigten einen jeweils höheren Anteil für diejenigen Frauen, die sich einer Screeningstrategie mit HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren unterzogen. Der höchste Anteil (10,3 %) wurde für NTCC 1 berichtet, der niedrigste (0,7 %) für Anttila 2010. In der Kontrollgruppe lag der höchste berichtete Anteil kolposkopierter Frauen bei 5,2 % (ARTISTIC), der niedrigste bei 0,5 % (Anttila 2010). Jeweils höher war auch der Anteil der berichteten Biopsien bei den Frauen der Interventionsgruppen. Der höchste Anteil unter den 3

Studien, die hierzu Daten dokumentierten, wurde für ARTISTIC berichtet (5,4 %), der niedrigste (1,6 %) für POBASCAM. In der Kontrollgruppe lag der höchste berichtete Anteil biopsierter Frauen bei 4,6 % (ARTISTIC), der niedrigste bei 1,0 % (POBASCAM). Die in 2 Studien (Anttila 2010 und ARTISTIC) dokumentierten Daten zur Therapie zeigten ebenfalls einen jeweils höheren Anteil für diejenigen Frauen, die sich einer Screeningstrategie mit HPV-Diagnostik unterzogen.

In 3 der 6 Studien wurden für die zweite Screeningrunde nicht die Daten von allen ursprünglich randomisierten Frauen berichtet, sondern nur von solchen Frauen, die spezifischen, a priori definierten Kriterien entsprachen (NTCC 1, NTCC 2 und SWEDESCREEN). Für Anttila 2010 liegen noch keine Daten über die erste Screeningrunde hinaus vor. In NTCC 1 und SWEDESCREEN wurden, abgesehen von der Anzahl einzuschließender Frauen je Untersuchungsgruppe, keine Daten zum Teilnehmerinnenfluss in der zweiten Screeningrunde berichtet. Für NTCC 2 lagen zusätzlich Daten zur Kolposkopie vor. Für ARTISTIC wurden Daten zur Screeningteilnahme, Kolposkopie und Therapie dokumentiert, für POBASCAM zur Screeningteilnahme, zu den Screeningtestpositiven, zur Kolposkopie und zur Biopsie. Diese beiden Studien, in denen in der zweiten Screeningrunde jeweils in beiden Untersuchungsgruppen identische Screeningstrategien eingesetzt wurden, berichteten jeweils vergleichbare Testpositiven- und Nachuntersuchungsanteile.

Tabelle 8: Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Design	Vergleich	Anzahl Rando- miserter N	Land / Screeningkon- text / Rekrutier- ungszeitraum	Screeningintervall / N Screeningrunden / Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien ^a
Anttila 2010	RCT populations- basiert unverblindet ^b multizentrisch ^c	<u>1. Runde:</u> HPV-Test ^d mit Pap-Triage vs. Pap-Test	58 282 ^e	Finnland / organisiertes Screening / Jan 2003 – Dez 2005	5 Jahre / 1 / 3,3 Jahre ^f	Zervixkarzinom- assoziierte Mortalität ^g invasives Zervixkarzinom ^g CIN 3 / AIS ^g CIN 3+
ARTISTIC	RCT populationsbasiert teilverblindet ^b multizentrisch ^h	<u>1. Runde:</u> LBC- / HPV- Test ^d vs. LBC- Test <u>2. Runde:</u> LBC ⁱ <u>3. Runde:</u> LBC ^j	25 078	UK / organisiertes Screening / Jul 2001 – Okt 2003	3 Jahre / 3 / 6,1 Jahre	CIN 3+ psychosoziale Aspekte CIN 2+
NTCC 1	RCT populationsbasiert unverblindet ^b multizentrisch ^k	<u>1. Runde:</u> LBC- / HPV- Test ^d vs. Pap- Test <u>2. Runde:</u> Pap	45 307	Italien / organisiertes Screening / Feb 2002 – Jun 2003	3 Jahre / 2 / n. g. ^l	invasives Zervixkarzinom CIN 3 / AIS CIN 2 CIN 2+
NTCC 2	RCT populationsbasiert unverblindet ^b multizentrisch ^k	<u>1. Runde:</u> HPV-Test ^d vs. Pap-Test <u>2. Runde:</u> Pap	49 481	Italien / organisiertes Screening / Jun 2003 – Dez 2004	3 Jahre / 2 / n. g. ^l	invasives Zervixkarzinom CIN 3 / AIS CIN 2 CIN 2+

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über die eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	Vergleich	Anzahl Rando- misierte N	Land / Screeningkon- text / Rekrutier- ungszeitraum	Screeningintervall / N Screeningrunden / Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien ^a
POBASCAM	RCT populationsbasiert unverblindet ^b multizentrisch ^m	<u>1. Runde:</u> Pap- / HPV ⁿ - Test vs. Pap- Test <u>2. Runde:</u> Pap / HPV-Test	44 938	Niederlande / organisiertes Screening / Jan 1999 – Sep 2002	5 Jahre / 2 / n. g. ^o	invasives Zervixkarzinom ^p CIN 3 / AIS CIN 3+ CIN 2 CIN 2+
SWEDESCREEN	RCT populationsbasiert teilverblindet ^b multizentrisch ^q	<u>1. Runde:</u> Pap- / HPV ^p - Test vs. Pap- Test <u>2. Runde:</u> Pap	12 527	Schweden / organisiertes Screening / Mai 1997 – Nov 2000	3 Jahre / 2 / 4,1 Jahre ^r	CIN 3+ CIN 2 CIN 2+
AIS = Adenocarcinoma in situ; ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; HC2-Test = Hybrid Capture II-Test; HPV = Humanes Papillomavirus; LBC = Liquid based cytology; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; Pap-Test = Testverfahren nach Papanicolaou; PCR = Polymerase chain reaction; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; RCT = Randomised controlled trial; UK = United Kingdom; vs. = versus						

a: Alle Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3. Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck

b: Details siehe Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

c: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass ursprünglich Frauen aus 9 Zentren (Bezirkseinheiten) randomisiert wurden; in der Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten [84] werden ohne Begründung die Daten von 8 Zentren berichtet.

d: hrHC2-Test (Qiagen)

e: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass ursprünglich insgesamt 108 425 Frauen aus 9 Zentren randomisiert wurden: Interventionsgruppe n = 54 207 und Kontrollgruppe n = 54 218. Auf Anfrage berichten die Autoren, dass ein Zentrum aufgrund einer / von Protokollverletzung / en nicht in der Analyse berücksichtigt wurde.

f: Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 3,3 Jahre, die maximale Beobachtungsdauer betrug 5 Jahre.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über die eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

g: Die Designpublikation [86] benennt die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität als primäre Zielkriterien, wohingegen der Studienregistereintrag [85] ausschließlich die Zervixkarzinominzidenz als primäres Zielkriterium benennt. In der Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten [84] wird die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms und von CIN 3 / AIS als primäres Zielkriterium benannt.

h: Die Studienteilnehmerinnen wurden im Einzugsgebiet von 4 Gesundheitsämtern rekrutiert.

i: Die Angaben in den Publikationen sind nicht eindeutig: Kitchener et al, 2009 [56] beinhaltet die Information, dass wieder allen Frauen Testmaterial für beide Verfahren entnommen wurde, das Management jedoch für beide Studienarme gleich, d. h. gemäß den NHSCSP guidelines erfolgte. Gleichzeitig finden sich Hinweise, dass lediglich die Auswertung für Screeningrunde 2 auf zytologiebasierten Ergebnissen erfolgte. In Kitchener et al, 2011 [92] wird jedoch beschrieben, dass das Vorgehen der zweiten Screeningrunde dem der ersten entsprach.

j: Es wird berichtet [92], dass wieder allen Frauen Testmaterial für beide Verfahren entnommen wurde, das Management jedoch für beide Studienarme basierend auf der Zytologie gemäß den nationalen Guidelines erfolgte. Erst ab März 2008 erfolgte für die Frauen beider Studienarme eine HPV-Triage im Fall von Zytologie-Testergebnissen „Borderline-“, oder milde Dyskariose.

k: Die Studienteilnehmerinnen wurden in 9 Studienzentren rekrutiert.

l: Es wird berichtet, dass die mediane Beobachtungsdauer in der zweiten Screeningrunde 1277 Tage (3,5 Jahre) betrug.

m: Die Studienteilnehmerinnen wurden über 242 GPs im Einzugsgebiet des Südwestens Amsterdams rekrutiert.

n: GP5+ / GP6+ PCR-enzyme-immunoassay zum Nachweis derselben hrHPV-Typen wie durch den hrHC2-Test sowie eines weiteren HPV-Typs (HPV-Typ 66)

o: Für die selektionierte Population der Interimsanalyse berichten die Autoren eine mediane Beobachtungsdauer von 7,2 Jahren, die Spannweite betrug 6,5 bis 8,5 Jahre.

p: Neben invasiven Plattenepithelkarzinomen wurden auch invasive Adenokarzinome erhoben.

q: Die Studienteilnehmerinnen wurden im Einzugsgebiet von 5 Städten rekrutiert.

r: Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 4,1 Jahre, die Spannweite betrug < 0,1 bis 7,7 Jahre.

Tabelle 9: Basisdaten zu Charakteristika der Screeningteilnehmerinnen

Studie	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Sonstige Charakteristika ^b	Einschlusskriterien ^c	Ausschlusskriterien
Anttila 2010	I: 29 144 K: 29 138	I: 44,9 (9,61) ^d K: 44,9 (9,62) ^d	n. g.	30 – 60 Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung ^e	frühere Diagnose Zervixkarzinom
ARTISTIC	I: 18 816 K: 6262	n. g.	n. g.	20 – 64 Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung Teilnahme am organisierten Screening	n. g.
NTCC 1	I: 22 760 K: 22 547	n. g. ^f	n. g. ^g	20 – 60 Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung Teilnahme am organisierten Screening sexuell aktiv	schwanger frühere Hysterektomie CIN-Behandlung in den vergangenen 5 Jahren
NTCC 2	I: 24 661 ^h K: 24 535 ^h	n. g. ^f	n. g. ^g	20 – 60 Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung Teilnahme am organisierten Screening sexuell aktiv	schwanger frühere Hysterektomie CIN-Behandlung in den vergangenen 5 Jahren
POBASCAM	I: 22 420 K: 22 518	42,8 Spannweite: 29 - 61 ⁱ	n. g.	30 – 60 ^j Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung Teilnahme am organisierten Screening wohnhafte im Einzugsgebiet der GPs im Südwesten von Amsterdam	frühere Hysterektomie CIN-2+-Diagnose oder positiver Pap-Test in den vergangenen 2 Jahren

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Basisdaten zu Charakteristika der Screeningteilnehmerinnen (Fortsetzung)

Studie	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Sonstige Charakteristika ^b	Einschlusskriterien ^c	Ausschlusskriterien
SWEDSCREEN	I: 6257 K: 6270	I: 35,1 K: 35,1	n. g.	32 – 38 Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung Teilnahme am organisierten Screening	n. g.
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; GP = General Practitioner; K = Kontrolle; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; Pap-Test = Testverfahren nach Papanicolaou; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam					

a: Angabe zu randomisierten Personen, sofern nicht anders vermerkt

b: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt

c: Es werden alle in den Vollpublikationen beschriebenen Einschlusskriterien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültig / selbsterklärend wird gezählt: Interessenbekundung gegenüber Teilnahme.

d: Auf Anfrage berichteten die Autoren die dargestellten Daten.

e: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass in einzelnen Zentren auch Frauen im Alter von 25 bis 65 Jahren eingeschlossen wurden [87]; in der Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten wird das Alterscluster von 30 bis 60 Jahren genannt.

f: Die Autoren berichten ein medianes Alter von 41 Jahren für die Studienteilnehmerinnen von NTCC 1 und NTCC 2 zusammen.

g: Die Autoren berichten für die Studienteilnehmerinnen von NTCC 1 und NTCC 2 zusammen, dass die etwa 50 % aller Studienteilnehmerinnen innerhalb der vergangenen 4 Jahre einen zytologischen Test im Rahmen des organisierten Screenings wahrgenommen hatten.

h: Die Angaben entsprechen den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe.

i: Für die selektionierte Population der Interimsanalyse berichten die Autoren ein medianes Alter von 41 Jahren und eine Spannweite von 29 bis 56 Jahren.

j: Für die in dieser Nutzenbewertung berücksichtigte bisher verfügbare Interimsanalyse galt als obere Altersgrenze für den Studieneinschluss < 57 Jahre.

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen

Studie	Screening-intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
Anttila 2010	5 Jahre	<p>Screeningtest^a HPV-Test^b mit Pap-Triage HPV+ = RLU \geq 1 Pap+ = Pap \geq III^c</p> <p>Screeningstrategie HPV-: nächste Screeningrunde HPV+: Pap-Triage HPV+/Pap-Triage : intensiviertes Screening HPV+/Pap+-Triage: Kolposkopie / Biopsie</p> <p>Follow-up HPV- 12 Monate: nächste Screeningrunde HPV+ 12 Monate: Pap-Triage (s. o.) HPV- 24 Monate: nächste Screeningrunde HPV+ 24 Monate: Kolposkopie / Biopsie</p> <p>Therapie Kolposkopie / Biopsie \geq CIN 1: LEEP Invasives Zervixkarzinom: n. g.</p>	<p>Screeningtest^a Pap-Test Pap+ = Pap \geq II^c</p> <p>Screeningstrategie Pap < II: nächste Screeningrunde Pap = II: intensiviertes Screening Pap \geq III: Kolposkopie / Biopsie</p> <p>Follow-up Pap < II 12 Monate: nächste Screeningrunde Pap \geq II 12 Monate: intensiviertes Screening o. Kolposkopie / Biopsie Pap < II 24 Monate: nächste Screeningrunde Pap \geq II 24 Monate: Kolposkopie / Biopsie</p> <p>Therapie Kolposkopie / Biopsie \geq CIN 1: LEEP Invasives Zervixkarzinom: n. g.</p>
ARTISTIC	3 Jahre	<p>Screeningrunde 1 Screeningtest^d LBC^e- / HPV^b-Test LBC+ = LBC \geq BMD^f HPV+ = RLU \geq 1</p>	<p>Screeningrunde 1 Screeningtest^d LBC-Test^e LBC+ = LBC \geq BMD^f</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Screening-intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
<i>Fortsetzung ARTISTIC</i>			
		<u>Screeningstrategie</u> LBC- / HPV-: nächste Screeningrunde LBC- / HPV+: zweiter HPV-Test 12 M. LBC = BMD: intensiviertes Screening 6 M. LBC ≥ MoD: Kolposkopie	<u>Screeningstrategie</u> LBC-: nächste Screeningrunde LBC = BMD: intensiviertes Screening 6 M. LBC ≥ MoD: Kolposkopie
		<u>Follow-up</u> LBC- 6 M.: intensiviertes Screening 12 M. LBC = BD / HPV- 6 M.: intensiviertes Screening 12 M. LBC = BD / HPV+ 6 M.: Kolposkopie LBC ≥ MiD 6 M.: Kolposkopie	<u>Follow-up</u> LBC- 6 M.: intensiviertes Screening 12 M. LBC = BD 6 M.: intensiviertes Screening 12 M. LBC ≥ MiD 6 M.: Kolposkopie
		HPV- 12 M.: nächste Screeningrunde HPV+ 12 M.: dritter HPV-Test 24 ^g M. LBC- / HPV- 12 M.: vierte LBC 24 M. LBC+ oder HPV+ 12 M.: Kolposkopie	LBC- 12 M.: nächste Screeningrunde LBC+ 12 M.: Kolposkopie
		HPV- 24 M.: nächste Screeningrunde HPV+ 24 M.: Kolposkopie LBC- 24 M.: nächste Screeningrunde LBC+ 24 M.: Kolposkopie	
		<u>Therapie</u> Jede CIN wurde gemäß den lokal gültigen „Guidelines“ beobachtet bzw. therapiert ^h . invasives Zervixkarzinom: n. g.	<u>Therapie</u> Jede CIN wurde gemäß den lokal gültigen „Guidelines“ beobachtet bzw. therapiert ^h . invasives Zervixkarzinom: n. g.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Screening-intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
<i>Fortsetzung ARTISTIC</i>			
		<p>Screeningrunde 2 Tests wie Screeningrunde 1; Management nicht eindeutigⁱ</p> <p>Screeningrunde 3 Test und Management wie Kontrollgruppe</p> <p>ab März 2008 LBC mit HPV-Triage Screeningstrategie Management wie Kontrollgruppe</p>	<p>Screeningrunde 2 Test und Management wie Screeningrunde 1^j</p> <p>Screeningrunde 3 Test und Management wie Screeningrunde 1</p> <p>ab März 2008 LBC mit HPV-Triage Screeningstrategie LBC-: nächste Screeningrunde LBC = BMD / HPV-: nächste Screeningrunde LBC = BMD / HPV+: Kolposkopie LBC ≥ MoD: Kolposkopie</p>
NTCC 1	3 Jahre	<p>Screeningrunde 1 <u>Screeningtest</u>^k LBC^l- / HPV^b-Test LBC+ = LBC ≥ ASCUS^m HPV+ = RLU ≥ 1</p> <p><u>Screeningstrategie</u> LBC- / HPV-: nächste Screeningrunde LBC- / HPV+: ≥35 Jahre Kolposkopie LBC- / HPV+: <35 Jahre intensiviertes Screening LBC+: Kolposkopie</p> <p><u>Follow-up</u> LBC- / HPV- 12 M.: nächste Screeningrunde LBC- / HPV+ 12 M.: Kolposkopie LBC+ 12 M.: Kolposkopie</p>	<p>Screeningrunde 1 <u>Screeningtest</u>^k Pap-Test Pap+ = Pap ≥ ASCUS^m</p> <p><u>Screeningstrategie</u> Pap-: nächste Screeningrunde Pap ≥ ASCUS (7 Zentren): Kolposkopie Pap = ASCUS (2 Zentren): intensiviertes Screening bzw. Pap > ASCUS (in diesen beiden Zentren): Kolposkopie</p> <p><u>Follow-up in 2 Zentren</u> Pap ≥ LSIL: Kolposkopie Pap < LSIL: nächste Screeningrunde</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Screening-intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
<i>Fortsetzung NTCC 1</i>			
		<u>Therapie</u> Kolposkopie/Biopsie ≤ CIN 1: weitere Beobachtung ⁿ Kolposkopie/Biopsie ≥ CIN 2: „Standardtherapie“ Invasives Zervixkarzinom: n. g. Screeningrunde 2 Test und Management wie Kontrollgruppe	<u>Therapie</u> Kolposkopie/Biopsie ≤ CIN1: weitere Beobachtung ⁿ Kolposkopie/Biopsie ≥ CIN2: „Standardtherapie“ Invasives Zervixkarzinom: n. g. Screeningrunde 2 Test und Management wie in Screeningrunde 1
NTCC 2	3 Jahre	Screeningrunde 1 <u>Screeningtest^k</u> HPV-Test ^b HPV+ = RLU ≥ 1	Screeningrunde 1 <u>Screeningtest^k</u> Pap-Test Pap+ = Pap ≥ ASCUS ^m
		<u>Screeningstrategie</u> HPV-: nächste Screeningrunde HPV+: Kolposkopie <u>Therapie</u> Kolposkopie/Biopsie ≤ CIN 1: weitere Beobachtung ⁿ Kolposkopie/Biopsie ≥ CIN 2: „Standardtherapie“ Invasives Zervixkarzinom: n. g. Screeningrunde 2 Test und Management wie Kontrollgruppe	<u>Screeningstrategie</u> Pap-: nächste Screeningrunde Pap ≥ ASCUS (7 Zentren): Kolposkopie Pap = ASCUS (2 Zentren): intensiviertes Screening bzw. Pap > ASCUS (in diesen beiden Zentren): Kolposkopie <u>Follow-up in 2 Zentren</u> Pap ≥ LSIL: Kolposkopie Pap < LSIL: nächste Screeningrunde <u>Therapie</u> Kolposkopie/Biopsie ≤ CIN1: weitere Beobachtung ⁿ Kolposkopie/Biopsie ≥ CIN2: „Standardtherapie“ Invasives Zervixkarzinom: n. g. Screeningrunde 2 Test und Management wie in Screeningrunde 1

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Screening-intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
POBASCAM	5 Jahre	<p>Screeningrunde 1 <u>Screeningtest^o</u> Pap- / HPV-Test^p Pap+ : Pap \geq BMD^q HPV+ : 3-fache optische Dichte negativer Kontrollen</p> <p><u>Screeningstrategie</u> Pap- / HPV-: nächste Screeningrunde Pap- / HPV+: intensiviertes Screening Pap = BMD: intensiviertes Screening Pap \geq MoD: Kolposkopie</p> <p><u>Follow-up</u> für initial Pap- / HPV+: Pap < MD 6 M.: intensiviertes Screening Pap \geq MD 6 M.: Kolposkopie für initial Pap = BMD: Pap = BMD / HPV+ 6 M.: Kolposkopie Pap = BMD / HPV- 6 M.: intensiviertes Screening Pap \geq MoD 6 M.: Kolposkopie Pap < BMD 6 M.: intensiviertes Screening</p> <p>für initial Pap- / HPV+ bzw. initial Pap = BMD: Pap < MoD / HPV- 18 M.: nächste Screeningrunde Pap < MoD / HPV+ 18 M.: Kolposkopie Pap \geq MoD 18 M.: Kolposkopie</p> <p><u>Therapie</u> „ggf. Therapie gemäß Standardprotokollen“</p> <p>Screeningrunde 2 Tests und Management wie Screeningrunde 1</p>	<p>Screeningrunde 1 <u>Screeningtest^o</u> Pap-Test Pap+ : Pap \geq BMD^q</p> <p><u>Screeningstrategie</u> Pap-: nächste Screeningrunde Pap = BMD: intensiviertes Screening Pap \geq MoD: Kolposkopie</p> <p><u>Follow-up</u> Pap < MoD 6 M.: intensiviertes Screening Pap \geq MoD 6 M.: Kolposkopie</p> <p>Pap < MoD 18 M.: nächste Screeningrunde Pap \geq MoD 18 M.: Kolposkopie</p> <p><u>Therapie</u> „ggf. Therapie gemäß Standardprotokollen“</p> <p>Screeningrunde 2 Tests und Management wie Interventionsgruppe</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

Studie	Screening intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
SWEDESCREEN	5 Jahre	<p>Screeningrunde 1 <u>Screeningtest^f</u> Pap- / HPVp-Test Pap+ : Pap ≥ ASCUS^s (3 Zentren) bzw. Pap = Koilocytosis^s HPV+ : 3-fache optische Dichte negativer Kontrollen</p> <p><u>Screeningstrategie</u> Pap- / HPV-: nächste Screeningrunde Pap- / HPV+: intensiviertes Screening^t Pap+: intensiviertes Screening^u bzw. Kolposkopie / Biopsie (1 Zentrum)^{v, w}</p> <p><u>Follow-up</u> Pap- / HPV- 12 M.: nächste Screeningrunde Pap- / HPV+ 12 M. ident. Typ: Kolposkopie / Biopsie Pap- / HPV+ 12 M. neuer Typ: „Routinepraxis“^y Pap+: „Routinepraxis“</p> <p><u>Therapie</u> Kolposkopie/Biopsie = CIN 1: weitere Beobachtung^z Kolposkopie/Biopsie ≥ CIN 2: Konisation, i. d. R. LEEP invasives Zervixkarzinom: n. g.</p> <p>Screeningrunde 2 Test und Management wie in der Kontrollgruppe</p>	<p>Screeningrunde 1 <u>Screeningtest^f</u> Pap+ : Pap ≥ ASCUSs (3 Zentren) bzw. Pap = Koilocytosis^s</p> <p><u>Screeningstrategie</u> Pap-: nächste Screeningrunde^x Pap+: intensiviertes Screening bzw. Kolposkopie / Biopsie (1 Zentrum)^{v, w}</p> <p><u>Follow-up</u> Pap- 12 M.: nächste Screeningrunde Pap+ 12 M.: „Routinepraxis“</p> <p><u>Therapie</u> Kolposkopie/Biopsie = CIN1: weitere Beobachtung^z Konisation, i. d. R. LEEP Kolposkopie/Biopsie ≥ CIN2: n. g. invasives Zervixkarzinom:</p> <p>Screeningrunde 2 Test und Management wie in der ersten Screeningrunde ohne intensiviertes Screening für weitere, zufällig Ausgewählte</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; ASCUS = Atypical squamous cells of undetermined significance; BD = Borderline Dyskariose; BMD = „Borderline-“ oder milde Dyskaryose; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; HC2-Test = Hybrid Capture II-Test; HPV = Humanes Papillomavirus; I = Interventionsgruppe; i. d. R. = in der Regel; K = Kontrollgruppe; LBC = Liquid based cytology; LEEP = Loop electrosurgical excision procedure; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion; M = Monate; MiD = milde Dyskaryose; MoD = moderate Dyskaryose; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; Pap-Test = Testverfahren nach Papanicolaou; PCR = Polymerase chain reaction; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; RCT = Randomised controlled trial; RLU = relative light unit; UK = United Kingdom; vs. = versus

- a: Grundlage ist ein VCE- (vaginaler, zervikaler und endozervikaler) Abstrich, der mittels Zytobürste und Spatel entnommen wird. Das gewonnene Material wird in der Interventionsgruppe zuerst für die Zytologie aufbereitet und im Anschluss für den HPV-Test weiterverarbeitet.
- b: hrHC2-Test (Qiagen)
- c: Klassifikation nach Papanicolaou
- d: Grundlage ist ein Zervixabstrich mittels Rovers® Cervex-brush® (Rovers Medical Devices) mit anschließender Übertragung in ein ThinPrep-, selten auch ein SurePath-Medium, das für den HPV-Test weiterverarbeitet wird.
- e: ThinPrep-LBC-Test, selten auch SurePath-LBC-Test
- f: Klassifikation der British Society of Cervical Cytology
- g: Auf Wunsch der betroffenen Frau war zu diesem Zeitpunkt stattdessen auch eine Kolposkopie möglich.
- h: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass gemäß den English National Health Service Cervical Screening Programme Management Guidelines bei einem Befund \geq CIN 2 eine Therapie empfohlen wird.
- i: Die Angaben in den Publikationen sind nicht eindeutig, siehe Fußnote i in Tabelle 8.
- j: Im Unterschied zur ersten Screeningrunde wird in der zweiten Screeningrunde beim Befund BMD im Wiederholungstest nach 6 Monaten anstelle eines Wiederholungstests nach weiteren 6 Monaten bereits zu diesem Zeitpunkt eine Kolposkopie angeordnet.
- k: Das Instrument zur Testmaterialgewinnung wird nicht beschrieben.
- l: ThinPrep-LBC-Test (Hologic)
- m: Klassifikation Bethesda 1991
- n: Es wird berichtet, dass Frauen mit dem Befund CIN 0 bzw. CIN 1 durch weitere Wiederholungstests und / oder Kolposkopien im Abstand von vermutlich weiteren 12 Monaten beobachtet wurden. Unklar ist, ob dieses Vorgehen auch für Frauen mit einem Befund CIN 0 und ursprünglich negativem HPV-Testergebnis anzunehmen ist.
- o: Grundlage ist ein Zervixabstrich mittels Rovers® Cervex-brush® (Rovers Medical Devices) oder Zytobürste. Das gewonnene Material wird in der Interventionsgruppe zuerst für die Zytologie aufbereitet und im Anschluss für den HPV-Test mittels Überführung in einen Phosphatpuffer weiterverarbeitet.
- p: GP5+ / GP6+ PCR-enzyme-immunoassay zum Nachweis derselben hrHPV-Typen wie durch den hrHC2-Test sowie eines weiteren HPV-Typs (HPV-Typ 66)
- q: Klassifikation CISOE-A (National Proforma reporting on Composition, Inflammation, Squamous, Other and endometrium, and Endocervical cylindrical epithelium, and Adequacy) der Niederlande

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen (Fortsetzung)

r: Grundlage ist ein endo- und ektozervikaler Abstrich, der mittels Zytobürste entnommen wird. Das gewonnene Material wird in der Interventionsgruppe zuerst für die Zytologie aufbereitet und im Anschluss für den HPV-Test weiterverarbeitet.

s: U.S. zytologische Klassifikation

t: bestehend aus HPV- und Pap-Test

u: bestehend aus Pap-Test

v: Unter Berücksichtigung aller publizierten Informationen ist unklar, ob die Protokolle zur Durchführung einer Kolposkopie für alle Frauen gleich waren.

w: Die Autoren berichten, dass in einem Studienzentrum generell alle Frauen mit einem positiven Zytologieergebnis zur Kolposkopie überwiesen wurden, in den übrigen Zentren wurde Frauen mit dem Testergebnis ASCUS oder CIN 1 ein erneuter Pap-Test nach 12 Monaten angeboten. Folglich wurden die Frauen dieser Zentren bei einem Screeningtestbefund > ASCUS zur Kolposkopie überwiesen.

x: Eine zufällige Auswahl von Frauen erhält ebenfalls einen weiteren Test nach 12 Monaten und wird dem Ergebnis dieses Tests entsprechend gemanagt.

y: Ohne weitere Spezifizierung berichten die Autoren auf Anfrage, dass 2 aufeinanderfolgende HPV-Tests negativ ausfallen mussten, ehe eine Empfehlung für die nächste Screeningrunde ausgesprochen werden sollte.

z: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass nach weiteren 6 Monaten eine erneute Kolposkopie durchgeführt und in Abhängigkeit hiervon entweder therapiert wird oder 12 Monate später ein erneuter zytologischer Test durchgeführt wird.

Tabelle 11: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss

Studie	N eingeschlossen ^a	N (%) gescreeent	N (%) screeningtest- positiv	N (%) Kolposkopie	N (%) Biopsie	N (%) behandelt
Anttila 2010	I: 29 037 ^b K: 29 039 ^c	I: 19 449 ^d (67,0) ^e K: 19 221 ^d (66,2) ^e	I: 1354 (4,7 ^e / 7,0 ^f) K: 1125 (3,9 ^e / 5,9 ^f)	I: 198 ^g (0,7 ^e / 1,0 ^f) K: 152 ^g (0,5 ^e / 0,8 ^f)	n. g. ^h	I: 110 ⁱ (0,4 ^e / 0,6 ^f) K: 72 ⁱ (0,2 ^e / 0,4 ^f)
ARTISTIC	Screeningrunde 1 I: 18 386 ^j K: 6124 ^j	Screeningrunde 1 I: 18 386(100) ^e K: 6124 (100) ^e	Screeningrunde 1 I: 4019 ^m (21,9) ^e K: 786 ⁿ (12,8) ^e	Screeningrunde 1 I: 1247 (6,8) ^e K: 320 (5,2) ^e	Screeningrunde 1 I: 996 (5,4) ^e K: 283 (4,6) ^e	Screeningrunde 1 I: 632 (3,4) ^e K: 193 (3,2) ^e
	Screeningrunde 2 I: 10 716 ^k K: 3514 ^k	Screeningrunde 2 I: 10 716 (100) ^e K: 3514 (100) ^e	Screeningrunde 2^p I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: 284 (2,7) ^e K: 74 (2,1) ^e	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: 68 (0,6) ^e K: 26 (0,7) ^e
	Screeningrunde 3 I: 6665 ^l K: 2208 ^l	Screeningrunde 3 I: 6665 (100) ^e K: 2208 (100) ^e	Screeningrunde 3 I: n. g. K: n. g.	Screeningrunde 3 I: n. g. K: n. g.	Screeningrunde 3 I: n. g. K: n. g.	Screeningrunde 3 I: n. g. K: n. g.
NTCC 1	Screeningrunde 1 I: 22 708 ^q K: 22 466 ^q	Screeningrunde 1 I: 22 658 ^t (99,8) ^e K: 22 421 ^t (99,8) ^e	Screeningrunde 1 I: 2775 ^t (12,2) ^e K: 855 ^t (3,8) ^e	Screeningrunde 1 I: 2337 ^t (10,3) ^e K: 674 ^t (3,0) ^e	Screeningrunde 1 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 1 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
	Screeningrunde 2^{r, s} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
NTCC 2	Screeningrunde 1 I: 24 661 ^u K: 24 535 ^u	Screeningrunde 1 I: 24 638 ^v (99,9) ^e K: 24 504 ^v (99,9) ^e	Screeningrunde 1 I: 1938 ^w (7,9) ^e K: 825 ^x (3,4) ^e	Screeningrunde 1 I: 1813 ^y (7,4) ^e K: 617 ^z (2,5) ^e	Screeningrunde 1 I: 788 ^{aa} (3,2) ^e K: 323 ^{aa} (1,3) ^e	Screeningrunde 1 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
	Screeningrunde 2^{r, s} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: 702 (2,9) ^e K: 625 (2,6) ^e	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (Fortsetzung)

Studie	N eingeschlossena	N (%) gescreent	N (%) screeningtest-positiv	N (%) Kolposkopie	N (%) Biopsie	N (%) behandelt
POBASCAM	Screeningrunde 1 I: 8575 ^{bb, cc} K: 8580 ^{bb, cc}	Screeningrunde 1 I: 8575 (100) ^e K: 8580 (100) ^e	Screeningrunde 1 I: 515 ^{ff} (6,0) ^e K: 238 ^{gg} (2,8) ^e	Screeningrunde 1 I: 201 (2,3) ^e K: 115 (1,3) ^e	Screeningrunde 1 I: 136 (1,6) ^e K: 83 (1,0) ^e	Screeningrunde 1 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
	Screeningrunde 2^{dd, ee} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 6887 (81,9) ^e K: 6838 (80,9) ^e	Screeningrunde 2 I: 275 ^{hh} (3,3) ^e K: 293 ⁱⁱ (3,5) ^e	Screeningrunde 2 I: 87 (1,0) ^e K: 129 (1,5) ^e	Screeningrunde 2 I: 59 (0,7) ^e K: 90 (1,1) ^e	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
SWEDESCREEN	Screeningrunde 1^{jj} I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 6257 (100) ^e K: 6270 (100) ^e	Screeningrunde 1 I: 475 ^{ll} (7,6) ^e K: 150 (2,4) ^e	Screeningrunde 1^{mmm} I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 1ⁿⁿ I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 1 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
	Screeningrunde 2^{jj, kk} I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p	Screeningrunde 2 I: n. g. ^p K: n. g. ^p
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam						

a: Angabe zu randomisierten Personen, sofern nicht anders vermerkt

b: Von den 29 144 randomisierten Frauen der Interventionsgruppe werden wegen Tod vor Einladung (n = 31) / Wegzug vor Einladung (n = 41) / früherem Zervixkarzinom (n = 35) insgesamt 107 nicht in der Analyse berücksichtigt.

c: Von den 29 138 randomisierten Frauen der Kontrollgruppe werden wegen Tod vor Einladung (n = 37) / Wegzug vor Einladung (n = 34) / früherem Zervixkarzinom (n = 28) insgesamt 99 Frauen nicht in der Analyse berücksichtigt.

d: Randomisierung erfolgte vor Einladung der Teilnehmerinnen zum Screening

e: Eigene Berechnung: Prozentwert

f: bezogen auf die Zahl der gescreenten Studienteilnehmerinnen

g: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Zahlen und erläutern, dass sich diese Werte ausschließlich auf die Frauen beziehen, die in der Interventionsgruppe HPV- und zytologiepositiv bzw. in der Kontrollgruppe Pap-positiv waren (siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen). Die Anzahl durchgeführter Kolposkopien infolge eines positiven Testergebnisses im Rahmen des intensivierten Screenings ist nicht verfügbar.

h: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass die Daten zur Anzahl der tatsächlich durchgeführten Biopsien nicht verfügbar sind.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (Fortsetzung)

- i: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Zahlen und erläutern, dass sich diese Werte ausschließlich auf die Frauen beziehen, die in der Interventionsgruppe HPV- und zytologiepositiv bzw. in der Kontrollgruppe Pap-positiv waren (siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen). Die Anzahl durchgeführter Therapien infolge eines positiven Testergebnisses im Rahmen des intensivierten Screenings ist nicht verfügbar.
- j: Die als ITT-Analyse bezeichnete Auswertung berücksichtigt nur Frauen, die dem Einschlusskriterium Alter entsprachen und für die ein auswertbarer Screeningtest vorlag, und nicht N = 18 816 (Interventionsgruppe) bzw. N = 6262 (Kontrollgruppe). Aufgrund des Alters wurden 171 bzw. 51 und aufgrund eines inadäquaten oder fehlenden Tests 259 bzw. 87 Frauen (Interventions- bzw. Kontrollgruppe) von der Analyse ausgeschlossen.
- k: Für die Datenerhebung der zweiten Screeningrunde wurden Frauen ausgeschlossen, die im Zeitfenster 30 bis 48 Monate nach dem ersten Screeningtest kein zytologisches Testergebnis aufwiesen oder die während der ersten Screeningrunde ein CIN-2+-Ereignis hatten: 7350 bzw. 320 (Interventionsgruppe) und 2521 bzw. 89 (Kontrollgruppe). Infolgedessen werden weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigt: Interventionsgruppe 57 % und Kontrollgruppe 56,1 %.
- l: In die dritte Screeningrunde wurden auch Frauen eingeschlossen, die wenigstens ein zytologisches Testergebnis aufwiesen, das mindestens 54 Monate nach dem ersten Screeningtest erhoben worden war oder – sofern zutreffend – das mindestens 24 Monate nach dem Test der zweiten Screeningrunde erhoben worden war. Frauen, die während der ersten oder zweiten Screeningrunde ein CIN-2+-Ereignis hatten, wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen. Infolgedessen werden weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigt.
- m: Die Autoren berichten unter Nennung aller Ergebniskonstellationen, dass in der Interventionsgruppe von 18 386 Frauen 14 367 screeningtestnegativ waren (HPV- und zytologienegativ siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen).
- n: Die Autoren berichten unter Nennung aller Ergebniskonstellationen, dass in der Kontrollgruppe von 6124 Frauen 5338 screeningtestnegativ waren (zytologienegativ siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen).
- o: für alle Auswertung und Management wie Kontrollgruppe in Screeningrunde 1 (siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen)
- p: Die Autoren berichten auf Anfrage keine Daten für die interessierende Population.
- q: Die Autoren berichten, dass von den ursprünglich Randomisierten 52 bzw. 81 (Interventions- bzw. Kontrollgruppe) fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren und aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden.
- r: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.
- s: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test (siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen).
- t: Summe der in altersspezifischen Analysen [105,106] berichteten Daten
- u: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (Fortsetzung)

v: Die Autoren berichten, dass für 23 Frauen in der Interventionsgruppe bzw. für 31 Frauen in der Kontrollgruppe kein Test zur Auswertung vorlag. Unter den gescreenten Frauen befinden sich 0 (Interventionsgruppe) bzw. weitere 411 (Kontrollgruppe) Frauen, zu denen lediglich nicht zufriedenstellende / unauswertbare Tests vorlagen.

w: Die Autoren berichten, dass in der Interventionsgruppe von 24 638 Frauen mit vollständiger Baselinetestung 22 629 screeningtestnegativ waren (HPV-negativ siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen). Von den 73 Frauen in der Interventionsgruppe, die den HPV-Test ablehnten und sich stattdessen einem Pap-Test unterzogen, waren 71 Screeningtest-negativ (zytologienegativ siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen). Das Alter dieser Frauen ist unbekannt.

x: Die Autoren berichten dass in der Kontrollgruppe von 24 093 Frauen mit vollständiger Baselinetestung 23 268 screeningtestnegativ waren (zytologienegativ siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen).

y: Die Gesamtzahl der durchgeführten Kolposkopien in der Interventionsgruppe ist die Summe aus 1813 Frauen mit Kolposkopie infolge eines positiven Screeningtests (1812 der HPV-positiven und 1 der zytologiepositiven Frauen), 0 Frauen trotz negativem Screeningtest und 0 Frauen mit einem ursprünglich nicht zufriedenstellenden / unauswertbaren Test.

z: Die Gesamtzahl der durchgeführten Kolposkopien in der Kontrollgruppe ist die Summe aus 614 Frauen mit Kolposkopie infolge eines positiven Screeningtests, 1 Frau trotz negativem Screeningtest und 2 Frauen mit einem nicht zufriedenstellenden / unauswertbaren Test.

aa: Summe der altersspezifischen Daten.

bb: Die ITT-Population umfasste weniger als 38,2 % der ursprünglich Randomisierten: Interventionsgruppe 38,2 % und Kontrollgruppe 38,1 %. Es werden lediglich Daten von Frauen berichtet, die zum Zeitpunkt Februar 2007 ein Follow-up von wenigstens 6,5 Jahren seit Einschluss in die Studie hatten.

cc: Unter Berücksichtigung des Auswahlkriteriums der Autoren für die berichteten Daten (6,5-Jahre-Regel) erfüllen 9196 Frauen in der Interventionsgruppe bzw. 9207 in der Kontrollgruppe dieses Kriterium. Von den Analysen ausgeschlossen werden hiervon wegen zurückliegender Hysterektomie / positivem Zytologiebefund innerhalb der vergangenen 2 Jahre vor Studieneinschluss / Alter ≥ 57 Jahre zu Studieneinschluss: Interventionsgruppe 3 / 89 / 529 Frauen und Kontrollgruppe 4 / 89 / 534 Frauen.

dd: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124).

ee: Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

ff: Summe der insgesamt 235 Frauen mit einem positiven zytologischen Screeningtest und der 280 Frauen mit einem negativen zytologischen, aber positiven HPV-Test (screeningtestpositiv Interventionsgruppe siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen). Die Autoren berichten allerdings an einer anderen Stelle in der Publikation [107], dass 7980 Frauen screeningtestnegativ waren; unter Berücksichtigung von 9 Frauen mit dem Testergebnis „inadäquat“ ergibt sich hieraus eine Summe von 586 Screeningtestpositiven.

gg: Zudem hatten 12 Frauen das Testergebnis „inadäquat“; die übrigen 8330 Frauen waren screeningtestnegativ.

hh: Summe der insgesamt 166 Frauen mit einem positiven zytologischen Screeningtest und der 109 Frauen mit einem negativen zytologischen, aber positiven HPV-Test (screeningtestpositiv Interventionsgruppe siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (Fortsetzung)

ii: Summe der insgesamt 181 Frauen mit einem positiven zytologischen Screeningtest und der 112 Frauen mit einem negativen zytologischen, aber positiven HPV-Test (screeningtestpositiv Kontrollgruppe siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen)

jj: Die Autoren berichten, dass nur Frauen in die Analyse eingeschlossen werden sollten, die wenigstens einen Pap-Abstrich oder eine Biopsie nach dem Test zum Studienbeginn hatten. Die berichteten Daten beziehen sich stets auf die dargestellten Populationen. Es wird jedoch berichtet, dass 1568 das genannte Kriterium nicht erfüllten (8 dieser Frauen waren verstorben und 82 weggezogen). Es werden keine gruppenspezifischen Angaben gemacht.

kk: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

ll: Summe der 104 Frauen mit der Screeningtestkonstellation HPV+ / Pap+ bzw. 328 HPV+ / Pap- bzw. 41 HPV- / Pap+ ergänzt um insgesamt 2 Fälle aus insgesamt 227 nicht zufriedenstellenden Tests (screeningtestpositiv Interventionsgruppe siehe Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen)

mm: Die berichteten Daten gelten ausschließlich für die ursprünglich HPV-Positiven in der Interventionsgruppe (N = 433) und die zufällig ausgewählten Frauen in der Kontrollgruppe, die ursprünglich ein negatives Screeningtestergebnis hatten (N = 409).

nn: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass die Anzahl der Kolposkopien der Anzahl der erfolgten Biopsien entspricht.

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Von den 6 eingeschlossenen Studien wurde ARTISTIC mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene eingestuft. Die verbleibenden 5 Studien (Anttila 2010, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM, SWEDESCREEN) wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Die Datenerhebung für diese Studien erfolgte zumindest für den primären Endpunkt über eine Abfrage und Verknüpfung von verschiedenen regionalen und überregionalen Registerdaten. Die Qualität und insbesondere die Vollständigkeit dieser Registerdaten blieb unklar, da hierzu keine (Anttila 2010, POBASCAM, SWEDESCREEN) bzw. keine adäquaten Informationen (NTCC 1, NTCC 2) gegeben wurden (siehe „Diskussion“). Das Fehlen dieser Informationen führte zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Zudem wurden alle diese Studien außer SWEDESCREEN unverblindet durchgeführt, wobei bei den zu vergleichenden Screeningstrategien eine Verblindung der Screeningteilnehmerinnen als auch des medizinischen Personals möglich war. Die vollständigen studienspezifischen Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sind in Tabelle 12 dargestellt.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für alle in den 6 Studien berichteten Endpunkte wurde ein hohes Verzerrungspotenzial ermittelt (Tabelle 13).

Bei Anttila 2010 wurde das Verzerrungspotenzial aller berichteten Endpunkte als „hoch“ eingestuft, da zum einen das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits als „hoch“ eingestuft wurde und zudem die Kolposkopisten und Histologen / Pathologen nicht verblindet waren.

Bei ARTISTIC wurden in der zweiten Screeningrunde insgesamt von weniger als 60 % der randomisierten Frauen Daten erhoben, da nur solche Frauen eingeschlossen wurden, die im Zeitfenster 30 bis 48 Monate nach dem ersten Screeningtest ein registriertes zytologisches Testergebnis aufwiesen oder die während der ersten Screeningrunde kein CIN 2+-Ereignis hatten. Da infolgedessen weniger als 70 % der ursprünglich Randomisierten berücksichtigt werden, beziehen sich die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten auf die verfügbaren Informationen der ersten Screeningrunde. Auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene beschränkt sich deshalb nur auf die Daten der ersten Screeningrunde. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle berichteten Endpunkte als „hoch“ eingestuft, da neben der fehlenden Verblindung der Kolposkopisten vermutlich ausschließlich Ereignisse berichtet wurden, die infolge eines positiven Screeningtests identifiziert wurden. Die Autoren schreiben „CIN 2, CIN 2+ (CIN 2 or worse) and CIN 3+ (CIN 3 or worse) in round 1 were defined as the worst histology within 30 months of an abnormal round 1 sample“ [56]. Eine Anfrage an die Autoren, ob sie tatsächlich lediglich Ereignisse von Frauen mit initial positivem Screeningtestergebnis berichtet haben, blieb bis

Redaktionsschluss unbeantwortet (siehe Anhang E). Die berichteten Daten unterstützen jedoch diese Annahme, da die Anzahl der Ereignisse für Testnegative jeweils mit $N = 0$ angegeben wurde. Es blieb also unklar, wie viele Ereignisse insgesamt für die Studienteilnehmerinnen diagnostiziert wurden.

Für die beiden NTCC-Studien wurde das Verzerrungspotenzial aller berichteten Endpunkte als „hoch“ eingestuft, da zum einen das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits als „hoch“ eingestuft wurde und zudem die Kolposkopisten und Histologen / Pathologen nicht verblindet waren. Außerdem blieb trotz Anfrage an die Autoren unklar, wie viele der berichteten Ereignisse im Rahmen der untersuchten Screeningstrategie identifiziert wurden bzw. wie viele außerhalb dieser.

Aus denselben Gründen wurde auch in POBASCAM das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als „hoch“ bewertet. Hinzu kommt, dass zur zweiten Screeningrunde lediglich Frauen eingeladen wurden, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2 hatten. Hieraus resultierte eine weitere Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen Anzahl von Ereignissen in der zweiten Screeningrunde.

Bei SWEDESCREEN wurde das Verzerrungspotenzial aller berichteten Endpunkte als „hoch“ eingestuft, da zum einen das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits als „hoch“ eingestuft wurde und zudem, bestätigt durch die Antwort der Autoren, unklar blieb, wie viele der berichteten Ereignisse im Rahmen der untersuchten Screeningstrategie identifiziert wurden bzw. wie viele außerhalb dieser.

Für die Studien Anttila 2010, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN war zusätzlich unklar, ob die Endpunkterhebung über die jeweiligen Register verblindet erfolgte.

Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat	Zuteilungsverdeckung adäquat	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Screeningteilnehmerinnen	Med. Personal			
Anttila 2010	unklar ^a	ja	nein ^b	nein ^c	ja	nein ^{d,e}	hoch ^f
ARTISTIC	ja	ja	nein ^b	unklar ^g	ja	ja	niedrig
NTCC 1, NTCC 2	unklar ^h	ja ⁱ	nein ^b	nein ^j	ja	nein ^k	hoch ^l
POBASCAM	ja	ja	nein ^b	nein ^j	nein ^m	nein ⁿ	hoch ^o
SWEDESCREEN	ja	ja	(ja) ^p	(ja) ^p	ja	nein ^q	hoch ^r
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam							

a: Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird nicht beschrieben. Auch nach einer Antwort der Autoren auf eine Anfrage bleibt die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar.

b: Die Studienteilnehmerinnen waren gegenüber der Gruppenzuteilung nicht verblindet.

c: Die Testerheber, die Testauswerter sowie die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet.

d: Alle patientenrelevanten Endpunkte werden über das nationale Krebsregister erhoben. Die Vollständigkeit dieses Registers ist unklar.

e: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass ursprünglich 108 425 Frauen aus 9 Zentren (Bezirkseinheiten) randomisiert wurden [87]; in der Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten [84] werden zunächst ohne Begründung die Daten von 58 282 Frauen aus 8 Zentren berichtet. Auf Anfrage berichten die Autoren, dass im besagten Zentrum Protokollverletzungen vorlagen, die möglicherweise die Teilnahme der Frauen am Screening beeinflussten und deshalb zum Ausschluss des Zentrums aus der Analyse führten. Die Autoren berichten zudem, dass dies nicht zu einer Veränderung der statistischen Signifikanz der publizierten Ergebnisse führe. Daten hierzu wurden nicht zur Verfügung gestellt.

f: aufgrund fehlender Verblindung sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflussen

g: Die Verblindung der Testerheber ist unklar. Die Testauswerter waren sowohl gegenüber der Gruppenzugehörigkeit als auch gegenüber den Testergebnissen verblindet. Die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet.

h: Für 7 der 9 Zentren fehlen Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

i: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass die in den 7 Zentren für die Gruppenzuteilung verwendeten versiegelten, nummerierten Umschläge zudem blickdicht waren.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Fortsetzung)

j: Die Testerheber und die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet. Die Testauswerter in der Interventionsgruppe waren gegenüber dem zytologischen bzw. virologischen Testergebnis verblindet.

k: Alle patientenrelevanten Endpunkte, die außerhalb der Studie erhoben wurden, werden über Register erfasst. Neben Unklarheiten hinsichtlich der generellen Vollständigkeit dieser Register ist bekannt, dass ein Studienzentrum hiervon nicht erfasst wird.

l: aufgrund fehlender Verblindung sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflussen

m: Es finden sich keine Hinweise auf eine a priori geplante Interimsanalyse, die eine Auswertung der in der aktuellsten Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten [107] definierten Population begründet. Alle berichteten Daten beziehen sich auf weniger als 40 % der ursprünglich Randomisierten.

n: Die Testergebnisse der Zytologie sowie alle patientenrelevanten Endpunkte werden über das nationale Netzwerk und Register für Histopathologie und Zytopathologie der Niederlande erhoben. Die Vollständigkeit dieses Registers ist nicht bekannt.

o: aufgrund fehlender Verblindung, von Anhaltspunkten für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflussen

p: Die Verblindung der Studienteilnehmerinnen sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen wurde 3 Jahre nach Finalisierung der Rekrutierung aufgehoben.

q: Die Datenerhebung nach der Testerhebung erfolgte über die regionalen zytologischen und pathologischen Register sowie das nationale Zytologieregister. Die Autoren berichten, dass diese Register Daten zu allen durchgeführten Pap-Abstrichen und zervikalen Biopsien führen, unabhängig davon, ob sie im Rahmen des organisierten Screenings erhoben wurden oder nicht. Die Vollständigkeit dieser Register ist nicht bekannt.

r: aufgrund „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

Studie	Endpunkt	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Anttila 2010	iZK, CIN 3, CIN 3+	nein ^{a, b}	(ja) ^c	ja	ja	hoch ^d
ARTISTIC ^e	iZK, CIN 3, CIN 3+	z. T. ^f	ja	ja	nein ^g	hoch ^h
NTCC 1, NTCC 2	iZK, CIN 3, CIN 3+	nein ^{a, b}	ja	ja	nein ⁱ	hoch ^j
POBASCAM	iZK, CIN 3, CIN 3+	nein ^{a, b}	(ja) ^k	ja	nein ^{l, i}	hoch ^m
SWEDESCREEN	iZK, CIN 3, CIN 3+	ja ^b	(ja) ⁿ	ja	nein ⁱ	hoch ^o
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; ITT = Intention-to-Treat; iZK = invasives Zervixkarzinom; kM = krankheitsspezifische Mortalität; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam						

- a: Die Kolposkopisten und die Histologen / Pathologen waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet.
- b: Ob die Endpunkterhebung über die jeweiligen Register verblindet gegenüber der Gruppenzugehörigkeit bzw. dem Testergebnis erfolgte, wurde nicht adressiert.
- c: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass ursprünglich insgesamt 108 425 Frauen aus 9 Zentren randomisiert wurden: Interventionsgruppe n = 54 207 und Kontrollgruppe n = 54 218. Auf Anfrage berichten die Autoren, dass 1 Zentrum aufgrund von Protokollverletzung(en) nicht in der Analyse berücksichtigt wurde.
- d: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie fehlender Verblindung der Endpunkterheber
- e: Diese Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der ersten Screeningrunde. Für die Datenerhebung in der zweiten Screeningrunde werden weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigt, Interventionsgruppe 57 % und Kontrollgruppe 56,1 %, und werden deshalb nicht dargestellt.
- f: Die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet. Die Histologen / Pathologen waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen verblindet.
- g: Es wurden vermutlich ausschließlich Ereignisse berichtet, die infolge eines positiven Screeningtests identifiziert wurden. Wie viele Ereignisse insgesamt diagnostiziert wurden, wird nicht berichtet. Siehe Erläuterung im Text.
- h: aufgrund fehlender Verblindung der Kolposkopisten und „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (Fortsetzung)

i: Trotz Anfrage an die Autoren bleibt unklar, wie viele der berichteten Ereignisse im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien identifiziert wurden bzw. wie viele außerhalb dieser.

j: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlender Verblindung der Endpunkterheber sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

k: abgesehen davon, dass generell nur ca. 38 % der randomisierten Teilnehmerinnen in die Analyse eingeschlossen wurden (siehe Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene)

l: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2 hatten (Interventionsgruppe n = 162 und Kontrollgruppe n = 124). Aufgrund der fehlenden Daten zum Follow-up dieser Frauen bleiben mögliche positive und negative Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte unklar.

m: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlender Verblindung der Endpunkterheber sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

n: Die Autoren berichten, dass nur Frauen in die Analyse eingeschlossen werden sollten, die wenigstens einen Pap-Abstrich oder eine Biopsie nach dem Test zum Studienbeginn hatten. Die berichteten Daten beziehen sich stets auf die dargestellten Populationen. Es wird jedoch berichtet, dass 1568 das genannte Kriterium nicht erfüllten (8 dieser Frauen waren verstorben und 82 weggezogen). Es werden keine gruppenspezifischen Angaben gemacht. Wie mit diesen Fällen in der Analyse umgegangen wird, ist unklar.

o: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

5.3 Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

In den eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu hochgradigen Dysplasien (CIN 3 / CIS) und zum invasiven Zervixkarzinom dokumentiert. Darüber hinaus berichteten die Studien Ergebnisse zu mittelgradigen Dysplasien (CIN 2). Diese finden sich in Anhang I, da diese gemäß Berichtsplan nur ergänzend darzustellen waren. Im vorliegenden Bericht werden zunächst die Ergebnisse je patientenrelevantem Endpunkt und Screeningrunde berichtet. Anschließend werden diese in Abschnitt 5.3.10 „Zusammenfassung der Beleglage“ gemeinsam betrachtet.

Für die Bewertung von Effekten auf die Inzidenzen wurden nur die Daten der zweiten Screeningrunde herangezogen. Die Daten aus der ersten Screeningrunde wurden zusätzlich dokumentiert und meta-analytisch ausgewertet, um eine vollständige Abbildung aller beobachteten Unterschiede / Effekte infolge der jeweils untersuchten Screeningstrategie zu ermöglichen.

In den eingeschlossenen Studien wurden die Ergebnisse jeweils als Personen mit Ereignis je Gruppe berichtet.

5.3.1 Auftreten von CIN 3+

Aus allen 6 eingeschlossenen Studien (Anttila 2010, ARTISTIC, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM, SWEDESCREEN) konnten Daten zur Identifikation von CIN 3+ dokumentiert werden. Lediglich 4 dieser Studien lieferten auswertbare Daten zur zweiten Screeningrunde, die für die Bewertung von Effekten auf die Inzidenzen herangezogen werden konnten. Für die Daten der ersten Screeningrunde lag keine Differenzierung zwischen prävalenten und inzidenten Fällen vor, sodass auf eine meta-analytische Auswertung kumulativer Ereignisraten über beide Screeningrunden hinweg verzichtet werden musste. Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten von CIN 3+ finden sich in Tabelle 14. Aufgrund der Zusammensetzung dieses Endpunkts spiegeln die Ergebnisse maßgeblich diejenigen zum Endpunkt CIN 3 / CIS wider.

Für den Endpunkt CIN 3+ ergab sich in der Meta-Analyse eine heterogene Datenlage für die betrachtete Screeningrunde 1, weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 3). Anhand des Forest Plots zeigten sich für alle Studien außer ARTISTIC numerisch gleichgerichtete Unterschiede im Sinne einer höheren Identifikationsrate von CIN 3+ unter Anwendung einer HPV-Diagnostik allein (NTCC 2) oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren (Anttila 2010, NTCC 1, POBASCAM und SWEDESCREEN). Das Gesamtgewicht dieser gleichgerichteten Studien betrug mehr als 80 %. Numerisch zeigte ARTISTIC keinen Gruppenunterschied. Anttila 2010, NTCC 2 und POBASCAM wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied auf und hatten unter den gleichgerichteten Studien ein Gesamtgewicht von über 50 %. Worauf die Heterogenität zwischen den Studien basiert, ist unklar. Einen möglichen Erklärungsansatz könnten die Unterschiede hinsichtlich der Altersspanne der eingeschlossenen Populationen, der Ausschlusskriterien sowie des Managements nach positivem Screeningtestergebnis liefern.

Die zahlreichen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich Design und Durchführung ließen eine valide Identifikation heterogenitätserzeugender Faktoren jedoch nicht zu.

Die quantitative Zusammenfassung zur Screeningrunde 2 basierte lediglich auf den berichteten Daten aus NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN, da für Antilla 2010 bisher keine Informationen zur zweiten Screeningrunde verfügbar sind und die dokumentierten Daten für ARTISTIC weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigten und deshalb nicht in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Für Screeningrunde 2 ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention (siehe Abbildung 3: RR 0,47 [0,33; 0,68], $p < 0,001$). Nach Anwendung einer HPV-Diagnostik allein (NTCC 2) oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren (POBASCAM und SWEDESCREEN) wurden in der Interventionsgruppe statistisch signifikant weniger Frauen mit CIN 3+ identifiziert als in der Gruppe derjenigen, die in der ersten Screeningrunde unter Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein standen. NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der ersten Screeningrunde für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ aufgrund der gleichgerichteten Unterschiede eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren.

In der Nutzenbewertung ergibt sich für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ ein Hinweis auf verminderte Inzidenzen in der zweiten Screeningrunde nach Anwendung einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening in der ersten Screeningrunde. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wurde der Effekt lediglich als Hinweis gewertet.

HPV vs. Zytologie

Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3+
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

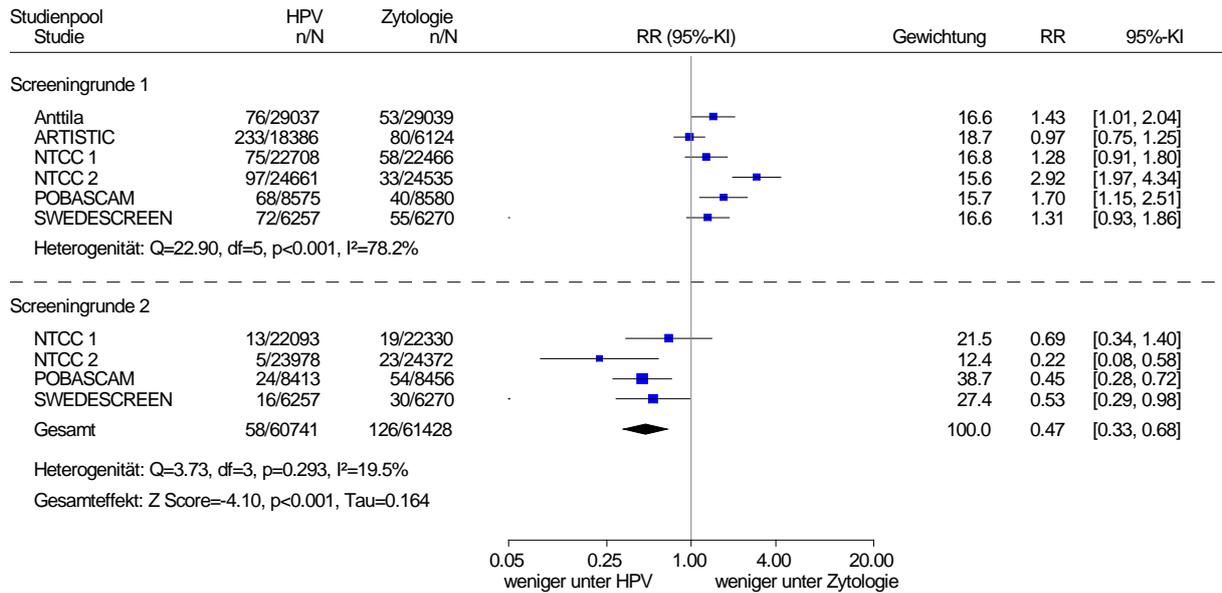


Abbildung 3: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3+ (RR)

Tabelle 14: CIN 3+

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Anttila 2010	Jan 2003 – Dez 2007 ^b	I: 29 037 K: 29 039	I: 76 ^c (0,26) ^d K: 53 ^c (0,18) ^d	1,44 [1,01; 2,05] p = n. g.	hoch
ARTISTIC ^e	Jul 2001 – Apr 2007 / Jul 2008 ^f	Screeningrunde 1 I: 18 386 K: 6124	Screeningrunde 1 I: 233 (1,27) ^d K: 80 ^h (1,31) ^d	Odds Ratio: 0,97 [0,75; 1,25] p > 0,2	hoch
		Screeningrunde 2 entfällt ^g	Screeningrunde 2 entfällt ^g		
		Screeningrunde 3 entfällt ^g	Screeningrunde 3 entfällt ^g		
NTCC 1 ⁱ	Feb 2002 – Nov 2008 ^j	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1^m I: 75 (0,33) ^d K: 58 (0,26) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{k, l} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2^m I: 13 (0,06) ^d K: 19 (0,09) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1+2^m I: 88 (0,39) ^d K: 77 (0,34) ^d		

(Fortsetzung)

Tabelle 14: CIN 3+ (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 2 ⁱ	Jun 2003 – Nov 2008 ^j	Screeningrunde 1 I: 24 661 ⁿ K: 24 535 ⁿ	Screeningrunde 1^m I: 97 (0,39) ^d K: 33 (0,13) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{k,1} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2^m I: 5 (0,02) ^d K: 23 (0,09) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1+2^m I: 102 (0,41) ^d K: 56 (0,23) ^d		
POBASCAM ^o	Jan 1999 – Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 68 (0,79) ^d K: 40 (0,47) ^d	1,70 [1,15; 2,51] p = 0,007	hoch
		Screeningrunde 2^{p, q} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 24 (0,29) ^d K: 54 (0,64) ^d	0,45 [0,28; 0,72] p = 0,001	
		Screeningrunde 1+2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1+2 I: 92 (1,07) ^d K: 94 (1,10) ^d	n. g. p = 0,89	

(Fortsetzung)

Tabelle 14: CIN 3+ (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN	Mai 1997 – Dez 2004 / Aug 2005 ^f	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 72 (1,15) ^d K: 55 (0,88) ^d	1,31 [0,92; 1,87] p = n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^s I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: 16 (0,26) ^d K: 30 (0,48) ^d	0,53 [0,29; 0,98] p = n. g.	
		Screeningrunde 1+2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1+2 I: 88 (1,41) ^d K: 85 (1,36) ^d		
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; VzP = Verzerrungspotenzial					

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Das Follow-up beginnt mit der Einladung und endet für die berichtete Screeningrunde bei Wegzug, Tod, der Diagnose einer CIN 3 / AIS oder der eines invasiven Zervixkarzinoms oder zum 31. Dezember 2007, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt.

c: Berücksichtigt man ausschließlich die Teilnehmer am Screening, berichten die Autoren n = 59 für die Interventionsgruppe und n = 33 für die Kontrollgruppe.

d: Eigene Berechnung: Prozentwert

e: Die Autoren fassen hierunter zusammen: CIN 3, In-situ-Karzinome, zervikale glanduläre intraepitheliale Neoplasien (CGIN), In-situ-Adenokarzinome, mikroinvasive Karzinome sowie invasive Plattenepithel- und Adenokarzinome.

f: Die Autoren berichten, dass für alle Frauen Daten zur Zytologie und Histologie bis April 2007 erhoben wurden. Für Frauen, die an der zweiten Screeningrunde teilnahmen, wurden die Histologiedaten bis einschließlich 31. Juli 2008 zusätzlich aktualisiert, nicht jedoch für alle anderen Studienteilnehmerinnen.

g: Die Darstellung der Daten entfällt, da weniger als 70 % der einzuschließenden Screeningteilnehmerinnen in die Analyse einbezogen wurden.

h: Die Autoren berichten, dass 2 CIN-3+-Ereignisse zusätzlich bekannt waren, aufgrund der definierten Kriterien für den Einschluss in die Analyse aber nicht berücksichtigt wurden.

i: Unter Berücksichtigung der von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Karzinomdaten werden hierunter zusammengefasst: CIN 3, In-situ-Karzinome, In-situ-Adenokarzinome sowie invasive Plattenepithel- und Adenokarzinome.

(Fortsetzung)

Tabelle 14: CIN 3+ (Fortsetzung)

j: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

k: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

l: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

m: Selbst berechnet aus den berichteten Daten zu „Aufreten von Zervixkarzinom“ und „Aufreten von CIN 3“. Möglicherweise hatten Frauen vereinzelt in beiden Runden ein Ereignis und gingen somit mehrfach in die Summen ein. Diese mögliche Ungenauigkeit wurde als unbedeutend eingestuft.

n: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

o: Die Autoren berichten CIN 3, AIS, Plattenepithel- und Adenokarzinome.

p: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe $n = 162$ und in der Kontrollgruppe $n = 124$). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

q: Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

r: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

s: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

5.3.2 Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms

In allen 6 eingeschlossenen Studien (Anttila 2010, ARTISTIC, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM, SWEDESCREEN) wurden Daten zur Identifikation des invasiven Zervixkarzinoms berichtet. Lediglich 4 dieser Studien lieferten auswertbare Daten zur zweiten Screeningrunde, die für die Bewertung von Effekten auf die Inzidenzen herangezogen werden konnten. Für die Daten der ersten Screeningrunde lag keine Differenzierung zwischen prävalenten und inzidenten Fällen vor, sodass auf eine meta-analytische Auswertung kumulativer Ereignisraten über beide Screeningrunden hinweg verzichtet werden musste. Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms finden sich in Tabelle 15.

Für den Endpunkt invasive Zervixkarzinom ergab sich in der Meta-Analyse eine heterogene Datenlage für den betrachteten Zeitraum Screeningrunde 1, weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 4). Anhand des Forest Plots zeigten sich bei niedrigen Ereignisraten keine gleichgerichteten Unterschiede, wobei keine der Studien einen statistisch signifikanten Unterschied aufwies. Worauf die Heterogenität zwischen den Studien basiert, ist unklar. Einen möglichen Erklärungsansatz könnten die Unterschiede hinsichtlich der Altersspanne der eingeschlossenen Populationen, der Ausschlusskriterien sowie des Managements nach positivem Screeningtestergebnis liefern. Die zahlreichen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich Design und Durchführung ließen eine valide Identifikation heterogenitätserzeugender Faktoren jedoch nicht zu.

Die quantitative Zusammenfassung zur Screeningrunde 2 basierte lediglich auf den berichteten Daten aus NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN, da für Anttila 2010 bisher keine Informationen zur zweiten Screeningrunde verfügbar sind und die dokumentierten Daten für ARTISTIC weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigten und deshalb nicht in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Für Screeningrunde 2 ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention (siehe Abbildung 4: RR 0,22 [0,08; 0,67], $p = 0,007$). Nach 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. Keine der eingeschlossenen Studien wies einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der ersten Screeningrunde für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom heterogene Ergebnisse ohne erkennbare Richtung der Unterschiede bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren.

In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom ein Hinweis auf verminderte Inzidenzen in der zweiten Screeningrunde nach Anwendung einer HPV-

Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening in der ersten Screeningrunde. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse wurde der Effekt lediglich als Hinweis gewertet.

HPV vs. Zytologie

Anzahl der Teilnehmerinnen mit invasivem Zervixkarzinom
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

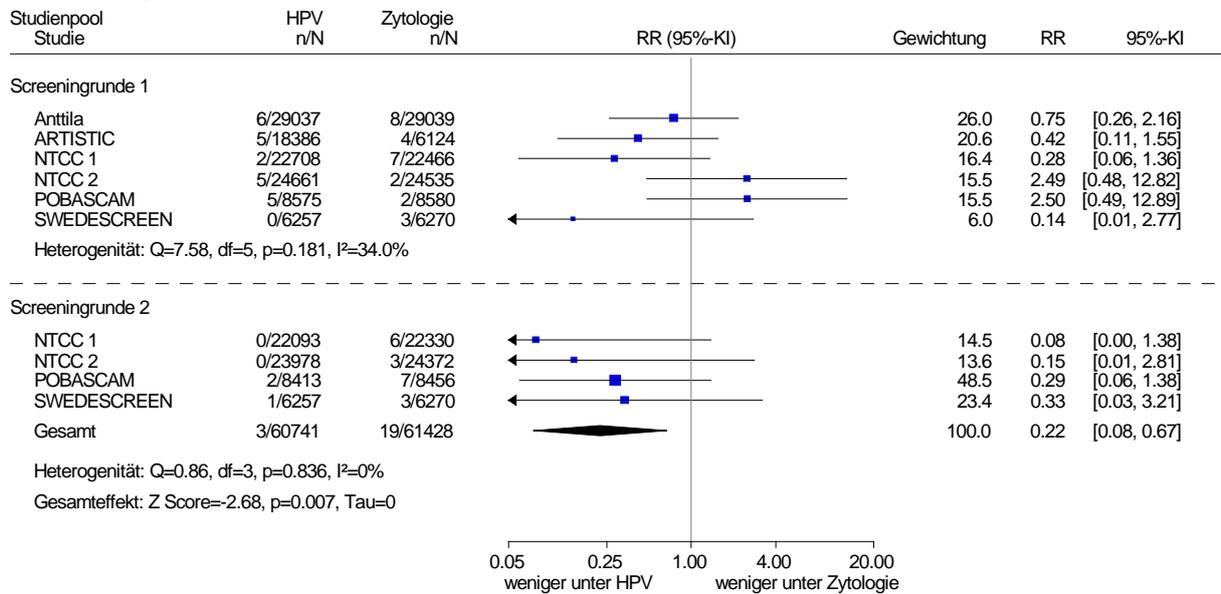


Abbildung 4: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit invasivem Zervixkarzinom (RR)

Tabelle 15: Invasives Zervixkarzinom

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Anttila 2010	Jan 2003 – Dez 2007 ^b	I: 29 037 K: 29 039	I: 6 ^c (0,02) ^d K: 8 ^c (0,03) ^d	0,75 [0,25; 2,16] p = n. g.	hoch
ARTISTIC	Jul 2001 – Apr 2007 / Jul 2008 ^e	Screeningrunde 1 I: 18 386 K: 6124	Screeningrunde 1 I: 5 ^g (0,03) ^d K: 4 ^h (0,07) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 entfällt ^f	Screeningrunde 2 entfällt ^f		
		Screeningrunde 3 entfällt ^f	Screeningrunde 3 entfällt ^f		
NTCC 1	Feb 2002 – Nov 2008 ⁱ	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1^l I: 2 (0,01) ^d K: 7 (0,03) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{j, k} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2^l I: 0 (0) ^d K: 6 (0,03) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1+2^m I: 2 (0,01) ^d K: 13 (0,06) ^d		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Invasives Zervixkarzinom (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 2	Jun 2003 – Nov 2008 ⁱ	Screeningrunde 1 I: 24 661 ⁿ K: 24 535 ⁿ	Screeningrunde 1^l I: 5 (0,02) ^d K: 2 (0,01) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{j, k} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2^l I: 0 (0) ^d K: 3 (0,01) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1+2^m I: 5 (0,02) ^d K: 5 (0,02) ^d		
POBASCAM ^o	Jan 1999 – Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 5 ^r (0,06) ^d K: 2 ^s (0,02) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{p, q} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 2 ^t (0,02) ^d K: 7 ^u (0,08) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1+2 I: 7 (0,08) ^d K: 9 (0,11) ^d		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Invasives Zervixkarzinom (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN	Mai 1997 – Dez 2004 / Aug 2005 ^v	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1^x I: 0 (0) ^d K: 3 (0,05) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^w I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2^x I: 1 (0,02) ^d K: 3 (0,05) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1+2 I: 1 (0,02) ^d K: 6 (0,10) ^d		
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; VzP = Verzerrungspotenzial					

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Das Follow-up beginnt mit der Einladung und endet für die berichtete Screeningrunde bei Wegzug, Tod, der Diagnose einer CIN 3 / AIS oder der eines invasiven Zervixkarzinoms oder zum 31. Dezember 2007, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt.

c: Berücksichtigt man ausschließlich die Teilnehmer am Screening (Interventionsgruppe n = 19 449 bzw. Kontrollgruppe n = 19 221), berichten die Autoren n = 6 für die Interventionsgruppe und n = 3 für die Kontrollgruppe.

d: Eigene Berechnung: Prozentwert

e: Die Autoren berichten, dass für alle Frauen Daten zur Zytologie und Histologie bis April 2007 erhoben wurden. Für Frauen, die an der zweiten Screeningrunde teilnahmen, wurden die Histologiedaten bis einschließlich 31. Juli 2008 zusätzlich aktualisiert, nicht jedoch für alle anderen Studienteilnehmerinnen.

f: Die Darstellung entfällt, da weniger als 70 % der einzuschließenden Screeningteilnehmerinnen in die Analyse einbezogen wurden.

g: invasives Karzinom n = 4; Adenokarzinom n = 1

h: invasives Karzinom n = 2; mikroinvasives Karzinom n = 1; Adenokarzinom n = 1

i: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Invasives Zervixkarzinom (Fortsetzung)

j: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

k: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

l: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Daten.

m: selbst berechnet

n: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

o: Die Autoren berichten Plattenepithel- und Adenokarzinome.

p: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

q: Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

r: Plattenepithelkarzinom n = 4; Adenokarzinom n = 1

s: Plattenepithelkarzinom n = 1; Adenokarzinom n = 1

t: Plattenepithelkarzinom n = 2; Adenokarzinom n = 0

u: Plattenepithelkarzinom n = 5; Adenokarzinom n = 2

v: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

w: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

x: auf Anfrage von den Autoren berichtet

5.3.3 Auftreten von CIN 3 / CIS

In allen 6 eingeschlossenen Studien (Anttila 2010, ARTISTIC, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM, SWEDESCREEN) wurden Daten zur Identifikation von CIN 3 / CIS berichtet. Lediglich 4 dieser Studien lieferten auswertbare Daten zur zweiten Screeningrunde, die für die Bewertung von Effekten auf die Inzidenzen herangezogen werden konnten. Für die Daten der ersten Screeningrunde lag keine Differenzierung zwischen prävalenten und inzidenten Fällen vor, sodass auf eine meta-analytische Auswertung kumulativer Ereignisraten über beide Screeningrunden hinweg verzichtet werden musste. Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten von CIN 3 / CIS finden sich in Tabelle 16.

Für den Endpunkt CIN 3 / CIS ergab die Meta-Analyse eine heterogene Datenlage für beide betrachteten Screeningrunden, weshalb jeweils kein gepoolter Schätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 5). Anhand des Forest Plots zeigten sich für beide Screeningrunden jeweils qualitativ vergleichbare Richtungen für Unterschiede. Für Screeningrunde 1 zeigten sich für alle Studien außer ARTISTIC numerisch gleichgerichtete Unterschiede im Sinne einer höheren Identifikationsrate von CIN 3 / CIS unter Anwendung einer HPV-Diagnostik allein (NTCC 2) oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren (Anttila 2010, NTCC 1, POBASCAM und SWEDESCREEN). Das Gesamtgewicht dieser gleichgerichteten Studien betrug mehr als 80 %. Numerisch zeigte ARTISTIC keinen Gruppenunterschied. Anttila 2010, NTCC 2 und POBASCAM wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied auf und hatten unter den gleichgerichteten Studien ein Gesamtgewicht von über 50 %.

Die Zusammenfassung zur Screeningrunde 2 basierte lediglich auf den berichteten Daten aus NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN, da für Anttila 2010 bisher keine Informationen zur zweiten Screeningrunde verfügbar sind und die dokumentierten Daten für ARTISTIC weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigten und deshalb nicht in diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Für Screeningrunde 2 zeigten sich für alle 4 in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien außer NTCC 1 numerisch gleichgerichtete Effekte im Sinne verminderter Inzidenzen von CIN 3 / CIS nach Anwendung einer HPV-Diagnostik allein (NTCC 2) oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren (POBASCAM und SWEDESCREEN) in Screeningrunde 1. Das Gesamtgewicht dieser 3 Studien betrug etwas weniger als 80 %. Numerisch zeigte NTCC 1 keinen Gruppenunterschied. NTCC 2 und POBASCAM wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Worauf die Heterogenität zwischen den Studien basiert, ist unklar. Einen möglichen Erklärungsansatz könnten die Unterschiede hinsichtlich der Altersspanne der eingeschlossenen Populationen, der Ausschlusskriterien sowie des Managements nach positivem Screeningtestergebnis liefern. Die zahlreichen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich Design und Durchführung ließen eine valide Identifikation heterogenitätserzeugender Faktoren jedoch nicht zu.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der ersten Screeningrunde für den Endpunkt CIN 3 / CIS aufgrund der gleichgerichteten Unterschiede eine Zunahme der Diagnosen bei

Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren.

In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt CIN 3 / CIS ein Anhaltspunkt für verminderte Inzidenzen in der zweiten Screeningrunde nach Anwendung einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening in der ersten Screeningrunde. Da eine Studie mit einem Gewicht von knapp über 20 % keinen Gruppenunterschied zeigte, wurde das Kriterium für einen gleichgerichteten Effekt knapp verfehlt. Somit liegt für das verminderte Auftreten von CIN 3 / CIS lediglich ein Anhaltspunkt vor.

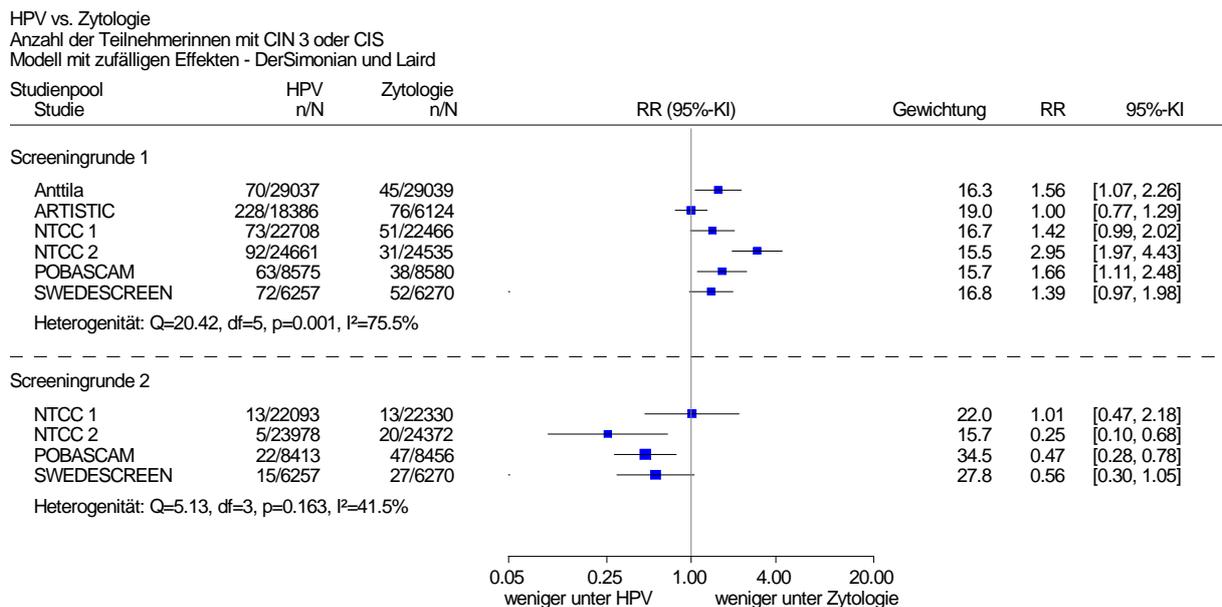


Abbildung 5: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3 / CIS (RR)

Tabelle 16: CIN 3 / CIS

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
Anttila 2010	Jan 2003 – Dez 2007 ^b	Screeningrunde 1 I: 29 037 K: 29 039	Screeningrunde 1 I: 70 ^{c, d} (0,24) ^e K: 45 ^{c, d} (0,15) ^e	n. g.	hoch
ARTISTIC	Jul 2001 – Apr 2007 / Jul 2008 ^f	Screeningrunde 1 I: 18 386 K: 6124	Screeningrunde 1 I: 228 ^h (1,24) ^e K: 76 ⁱ (1,24) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 entfällt ^g	Screeningrunde 2 entfällt ^g		
		Screeningrunde 3 entfällt ^g	Screeningrunde 3 entfällt ^g		
NTCC 1 ^j	Feb 2002 – Nov 2008 ^k	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1ⁿ I: 73 (0,32) ^e K: 51 (0,23) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{l, m} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2ⁿ I: 13 (0,06) ^e K: 13 (0,06) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1+2ⁿ I: 86 (0,38) ^e K: 64 (0,28) ^e		

(Fortsetzung)

Tabelle 16: CIN 3 / CIS (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 2 ^j	Jun 2003 – Nov 2008 ^k	Screeningrunde 1 I: 24 661 ^o K: 24 535 ^o	Screeningrunde 1ⁿ I: 92 (0,37) ^e K: 31 (0,13) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{l, m} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2ⁿ I: 5 (0,02) ^e K: 20 (0,08) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1+2ⁿ I: 97 (0,39) ^e K: 51 (0,21) ^e		
POBASCAM ^p	Jan 1999 – Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 63 ^s (0,73) ^e K: 38 ^t (0,44) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{q, r} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 22 ^u (0,26) ^e K: 47 ^v (0,56) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1+2 I: 85 (0,96) ^e K: 85 (0,94) ^e		

(Fortsetzung)

Tabelle 16: CIN 3 / CIS (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN ^w	Mai 1997 – Dez 2004 / Aug 2005 ^x	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 72 ^z (1,15) ^e K: 52 ^{aa} (0,83) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^y I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: 15 ^{bb} (0,24) ^e K: 27 ^{cc} (0,43) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1+2 I: 87 (1,39) ^e K: 79 (1,26) ^e		
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; VzP = Verzerrungspotenzial					

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Das Follow-up beginnt mit der Einladung und endet für die berichtete Screeningrunde bei Wegzug, Tod, der Diagnose einer CIN 3 / AIS oder der eines invasiven Zervixkarzinoms oder zum 31. Dezember 2007, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt.

c: CIN 3 und In-situ-Adenokarzinome werden getrennt berichtet: Interventionsgruppe n = 63 bzw. n = 7 und Kontrollgruppe n = 40 bzw. n = 5.

d: Berücksichtigt man ausschließlich die Teilnehmer am Screening (Interventionsgruppe n = 19 449 bzw. Kontrollgruppe n = 19 221), berichten die Autoren n = 48 bzw. n = 5 (Interventionsgruppe) und n = 27 bzw. n = 3 (Kontrollgruppe) CIN 3 und In-situ-Adenokarzinome.

e: Eigene Berechnung: Prozentwert

f: Die Autoren berichten, dass für alle Frauen Daten zur Zytologie und Histologie bis April 2007 erhoben wurden. Für Frauen, die an der zweiten Screeningrunde teilnahmen, wurden die Histologiedaten bis einschließlich 31. Juli 2008 zusätzlich aktualisiert, nicht jedoch für alle anderen Studienteilnehmerinnen.

g: Die Darstellung der Daten entfällt, da weniger als 70 % der einzuschließenden Screeningteilnehmerinnen in die Analyse einbezogen wurden.

h: 233 CIN-3+-Ereignisse abzüglich 5 Karzinomereignisse

i: 80 CIN-3+-Ereignisse abzüglich 4 Karzinomereignisse

j: Die Autoren definieren CIN 3 als CIN 3 und AIS, ohne diese getrennt zu berichten.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: CIN 3 / CIS (Fortsetzung)

k: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

l: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

m: Test und Management wurden durchgeführt wie in der Kontrollgruppe: Pap-Test.

n: selbst berechnet

o: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

p: Die Autoren berichten CIN 3 und AIS.

q: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

r: Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

s: CIN 3 n = 60; AIS n = 3

t: CIN 3 n = 37; AIS n = 1

u: CIN 3 n = 22; AIS n = 0

v: CIN 3 n = 44; AIS n = 3

w: Die Autoren berichten CIN 3 und AIS.

x: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

y: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

z: Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 69; AIS n = 3.

aa: Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 49; AIS n = 2 ; CIN 3 / AIS n = 1.

bb: Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 14; AIS n = 1.

cc: Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 26; AIS n = 1.

5.3.4 Gesamtüberleben

Für diesen Endpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten.

5.3.5 Krankheitsspezifische Mortalität

Für diesen Endpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten.

5.3.6 Unerwünschte Folgen der Screeningstrategie

Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine auswertbaren Daten berichtet.

5.3.7 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität / psychosozialer Aspekte

Für diesen Endpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten.

Im Rahmen von ARTISTIC wurden für eine Auswahl von Frauen mit einem Zytologietestergebnis \leq BMD (Borderline to mild dyskaryosis) mittels postalischer Versendung von 3 Fragebögen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu psychosozialen Aspekten erhoben. Insgesamt wurden etwa 15 % der ursprünglich randomisierten Frauen angeschrieben. Die berichteten Ergebnisse bezogen sich jeweils ausschließlich auf diejenigen Frauen, die den betreffenden Fragebogen ausgefüllt zurückgesendet hatten (69 %). Darüber hinaus handelte es sich ausschließlich um einmalig erhobene Daten, die kurz nach Bekanntgabe des initialen Screeningtestergebnisses abgefragt wurden. Aufgrund des niedrigen Rücklaufanteils sowie der fehlenden langfristigen Erhebung eignen sich diese Daten nicht für eine Analyse der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. psychosozialer Aspekte.

5.3.8 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen zur Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ waren nicht durchführbar, da alle Ergebnisse der Kategorie „hoch“ zugeordnet wurden.

Die Ereignisanteile für die patientenrelevanten Endpunkte waren regelhaft sehr niedrig (< 1 %). Die Meta-Analysen wurden in einem sekundären Schritt mit einem alternativen Effektmaß (Peto Odds Ratio) erstellt, da dieses Maß bei kleinen Anteilen aus statistischen Gründen empfohlen wird [118]. Der Vergleich dieser Meta-Analysen mit den primären und in diesem Bericht dargestellten Meta-Analysen ergab keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Heterogenitäts- und Effektstatistiken, sodass auf eine Darstellung der sekundären Analysen verzichtet wurde.

5.3.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Interventionsspezifika

aufzudecken. Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$).

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Risiko für eine HPV-Infektion und hysterektomierte Frauen lagen keine verwertbaren Daten vor.

Nur die Studien NTCC 1 und NTCC 2 berichteten jeweils nach den Alterclustern 25 bis 34 bzw. 35 bis 64 Jahre differenzierte Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten CIN 3+, invasives Zervixkarzinom sowie CIN 3 / CIS. Es zeigte sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen (p -Werte für Interaktion jeweils $> 0,6$), sodass die entsprechenden Daten lediglich ergänzend dargestellt werden (siehe Anhang J und Anhang K). Für die anderen Studien fanden sich keine relevanten Subgruppenanalysen (siehe auch Abschnitt 4.4.4).

5.3.10 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 17 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage zu den verfügbaren patientenrelevanten Endpunkten für die HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening. Die Ergebnisse aus Sankaranarayanan 2009 wurden wegen der offensichtlich fehlenden Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext nicht im Rahmen der Generierung von zusammenfassenden Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen berücksichtigt und sind folglich nicht in der nachfolgenden Tabelle berücksichtigt.

Tabelle 17: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Auftreten von CIN 3+	Auftreten von Zervixkarzinom	Auftreten von CIN 3 / CIS	Krankheits-spezifische Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	UE
↓↓	↓↓	↓	-	-	-
↓↓: Hinweis auf ein vermindertes Auftreten unter HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren ↓: Anhaltspunkt für ein vermindertes Auftreten unter HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren -: Dieses Zielkriterium wurde nicht untersucht bzw. es lagen keine verwertbaren Daten vor. UE: unerwünschte Ereignisse					

Zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens können ausschließlich Daten zu Neuerkrankungen zurate gezogen werden. Diese entsprechen in den eingeschlossenen Studien denen der zweiten Screeningrunde.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom heterogene Ergebnisse ohne erkennbare Richtung der Unterschiede bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den Endpunkt CIN 3 / CIS eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt CIN 3 / CIS ein Anhaltspunkt dafür, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt. Da eine Studie mit einem Gewicht von knapp über 20 % keinen Gruppenunterschied zeigte, wurde das Kriterium für einen gleichgerichteten Effekt knapp verfehlt. Somit liegt für das verminderte Auftreten von CIN 3 / CIS lediglich ein Anhaltspunkt vor.

Zusammenfassende Bewertung

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion des kombinierten Endpunkts CIN 3+. Auch bei der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms, einer Komponente dieses kombinierten Endpunkts, zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Für die Komponente CIN 3 / CIS ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Zu beachten ist, dass sich die dargestellten Nutzensaussagen aus Studien ergeben, in denen ab mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) eine Therapie vorgesehen war. Die Behandlung solcher Dysplasien ist in sehr vielen Fällen eine Übertherapie.

Der Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

6 Diskussion

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war 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 zielte die Untersuchung darauf ab, verschiedene Screeningstrategien, welche zytologische und HPV-basierte diagnostische Verfahren im Primärscreening miteinander kombinieren, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untereinander zu vergleichen. Nachfolgend werden die wesentlichen Aspekte, die sich aus der Nutzenbewertung ergeben haben, diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.2. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in Abschnitt 6.1 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Diskussion des Abschlussberichts

6.1.1 Studienpool und Qualität der Daten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 35 Publikationen identifiziert, die Daten aus 7 zunächst potenziell relevanten Studien zu insgesamt 8 potenziell relevanten Vergleichen berichteten. Hiervon konnte eine Studie nicht eingeschlossen werden (CCCast-Studie), da die Screeningteilnehmerinnen beider Untersuchungsgruppen jeweils einen Pap- und einen HPV-Test erhielten und unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit beide Screeningtestergebnisse für das weitere Management der Studienteilnehmerinnen herangezogen wurden. Folglich konnten hinsichtlich der Fragestellung des vorliegenden Berichts keine Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden.

Die Ergebnisse aus Sankaranarayanan 2009 wurden aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Population (Screening-naiv) und des Screeningkontextes (einmalige Intervention in einem Schwellenland) lediglich der Vollständigkeit halber in Anhang N dargestellt, da die Studie die Kriterien für den Einschluss in die Nutzenbewertung grundsätzlich erfüllte. Die berichteten Daten wurden aber wegen der offensichtlich fehlenden Übertragbarkeit auf den hiesigen Kontext nicht im Rahmen der Generierung von Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen berücksichtigt.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen 6 Studien waren jeweils populationsbasierte randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen und wurden multizentrisch durchgeführt. Insgesamt wurden 235 613 Frauen randomisiert.

Ein Verzerrungspotenzial unklaren Ausmaßes aller in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien ergibt sich aus der Tatsache, dass die Datenerhebung für diese Studien mehr oder weniger über eine Abfrage und Verknüpfung von verschiedenen regionalen und überregionalen Registerdaten erfolgte. Die Qualität und insbesondere die Vollständigkeit dieser Registerdaten ist unklar, da für keines der verwendeten Register die

nach einer Empfehlung der Agency for Healthcare Research and Quality [119] zu erwartenden Angaben zur methodischen Qualität oder Ergebnisvalidität berichtet oder mit Referenzen belegt wurden. Auch die Möglichkeit, eine Stichprobe von zufällig ausgewählten Studienteilnehmerinnen zu Studienende noch einmal zu kontaktieren, um die Übereinstimmung der spezifisch in den Studien erhobenen Daten mit den Registerdaten zu überprüfen, wurde leider in keiner der Studien wahrgenommen.

Diese Einschätzung des Instituts wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens insbesondere im Hinblick auf die Einschätzungen zu SWEDESCREEN kritisiert mit der Begründung, dass „die nordischen Tumorregister weltweit als die verlässlichsten Quellen für epidemiologische Studien der Onkologie“ gelten. Zur Unterstützung dieses Arguments wurden 2 Publikationen zur Verfügung gestellt: Andrae 2008 [120] und Barlow 2009 [121]. Keine der Publikationen befasste sich mit der Evaluation der in SWEDESCREEN zum Einsatz gekommenen Register (siehe Tabelle 12). Beide Publikationen liefern jedoch Hinweise auf eine Unvollständigkeit bzw. mögliche Einschränkungen hinsichtlich der Qualität der berichteten Daten. Barlow 2009 untersuchte die Vollständigkeit des schwedischen Krebsregisters für das Jahr 1998 und identifizierte dabei ein allgemeines Underreporting von 3,7 % über alle Tumorarten hinweg. Angaben zur Vollständigkeit für invasive Zervixkarzinome oder CIN 3 / CIS sind nicht dokumentiert. Die Autoren zeigen auf, dass die Vollständigkeit des Registers unterschiedlichen Einflussfaktoren unterliegt. Hierzu zählen beispielsweise die unterschiedliche Zuverlässigkeit der Bericht erstattenden Zentren, das Alter der erkrankten Person (höhere Vollständigkeit für Ereignisse Älterer) und der Schweregrad der Erkrankung. Bei Andrae 2008 handelt es sich um keine Überprüfung der Vollständigkeit des schwedischen Krebsregisters. In der Arbeit wird jedoch festgestellt, dass im schwedischen Krebsregister auch Neuerkrankungen zum Zervixkarzinom dokumentiert sind, die einer anderen Tumorentität zuzuordnen (45 von 1335 betrachteten Fällen) oder nicht invasiv sind (47 von 1335 betrachteten Fällen).

In der Erörterung wurde von 2 Teilnehmern das Angebot unterbreitet, nochmals Quellen zur Verfügung zu stellen, die die Bedenken des Instituts ausräumen sollten. Es wurden 2 weitere Referenzen genannt. Lönneberg 2011 nahm eine Validierung des finnischen Screeningregisters vor und zog als Goldstandard das finnische Krebsregister heran [122]. Das finnische Krebsregister wurde von Anttila 2010 zur Datenerhebung für invasive Zervixkarzinome sowie hochgradige Dysplasien verwendet. Für die untersuchte Population von ausschließlich Screeningtest-positiven Frauen mit nachfolgender Überweisung zur Kolposkopie identifizierten die Autoren beim Abgleich der Daten aus den verschiedenen Registern eine Vollständigkeit für invasives Zervixkarzinom von 98,5 % und für CIN 3+ von 80 %. Die Übersicht zum finnischen Screeningprogramm für das Jahr 1996 von Anttila und Nieminen [123] liefert keine zusätzlichen Informationen.

Insgesamt genügen die im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellten Informationen nicht, um die Qualität und insbesondere Vollständigkeit der in SWEDESCREEN und Anttila 2010 zum Einsatz gekommenen Register zu belegen. Vielmehr liefern sie Anzeichen für eine Unvollständigkeit. Diese stellt vor dem Hintergrund der niedrigen Ereignisraten in der

vorliegenden Nutzenbewertung ein Verzerrungspotenzial dar. Im Hinblick auf den maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkt invasives Zervixkarzinom wurden in der ersten Screeningrunde bei insgesamt 206 638 berücksichtigten Frauen 49 Ereignisse berichtet, in der zweiten Screeningrunde waren es bei insgesamt 122 169 berücksichtigten Frauen 22 Ereignisse. In diesem Fall könnten schon wenige zusätzliche oder auszuschließende (fälschlicherweise dokumentierte – siehe oben) Ereignisse zu einer anderen Schlussfolgerung führen.

Hinsichtlich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergaben sich somit keine Änderungen.

Weitere Anzeichen für mögliche Einschränkungen hinsichtlich der Zuverlässigkeit der in den Studien berichteten Daten liefern Detailinformationen wie die der Autoren von SWEDESCREEN. Diese berichteten, dass die verwendeten Registerdaten zu allen durchgeführten Pap-Abstrichen und zervikalen Biopsien führen, unabhängig davon, ob diese im Rahmen des organisierten Screenings erhoben wurden oder nicht [114]. Hiervon ausgehend wurden alle Autoren der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien darum gebeten, die berichteten Daten hinsichtlich der tatsächlich im Rahmen der Studie identifizierten Ereignisse zu spezifizieren. In 3 Fällen antworteten die Autoren, dass diese Daten nicht vorliegen, in den verbleibenden 3 Fällen lag bis Redaktionsschluss keine Antwort vor. Damit ist unklar, inwieweit insbesondere Frauen mit initial negativem Screeningtestergebnis Screeningmaßnahmen und/ oder eine weiterführende Diagnostik außerhalb der Studie nachfragen und erhalten (opportunistisches Screening). Außerdem kann aufgrund der unzureichenden Differenzierung der Daten, die für die erste Screeningrunde berichtet werden, keine eindeutige Abgrenzung zwischen den prävalenten Fällen und den inzidenten Fällen vorgenommen werden, welche nach Abschluss des vorgesehenen Follow-ups der jeweiligen Screeningstrategie in der ersten Screeningrunde identifiziert wurden (siehe Ausführungen im Abschnitt „Ergebnisse der Nutzenbewertung“). Hieraus kann eine Beeinflussung der Ereignisraten sowohl in der ersten als auch in der zweiten Screeningrunde resultieren. In welche Richtung diese Form von Kontaminationsbias die Effekte verändert, kann nicht abgeschätzt werden. Auch eine zuverlässige Differenzierung der berichteten Ereignisse in screeningtestpositiv und screeningtestnegativ ist nicht zu erwarten.

In einer Stellungnahme wurde diese Einschätzung kritisiert, zum einen vor dem Hintergrund, dass sich unter Einbeziehung aller Ereignisse ohne Differenzierung des Kontextes, in dem die Daten zustande kamen, eine Vollständigkeit ergebe, und zum anderen mit der Begründung, dass eine Diagnosestellung nicht außerhalb des Screenings und der damit verbundenen Abklärungsdiagnostik erfolgen könne. Das Institut stimmt dem Stellungnehmenden zu, dass sich unter Einbeziehung aller Ereignisse ein vollständiges Bild ergibt. An dieser Stelle bleibt aber die eingangs beschriebene Unklarheit hinsichtlich der Vollständigkeit der zurate gezogenen Register. Dem zweiten Argument kann nicht gefolgt werden. Die berichteten Daten von Anttila 2010 zeigen, dass Fälle von invasiven Zervixkarzinomen und hochgradigen Dysplasien außerhalb der untersuchten Screeningstrategie erhoben wurden: Anttila 2010

berichtet die Daten differenziert nach Screeningteilnehmerinnen und Nichtscreeningteilnehmerinnen (siehe beispielsweise Fußnote c in Tabelle 15).

In diesem Zusammenhang wäre außerdem zu berücksichtigen, ob die Qualität der im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien erhobenen Daten und derer, die außerhalb dieser erhoben wurden, gleich ist. Relevant wäre beispielsweise, ob Daten einer Gruppe zeitlich verzögert Eingang in ein Register finden. Lönneberg 2011 berichtet, dass im Median 2 Monate vergehen, bis ein histologischer Befund aus dem Screeningprogramm Eingang in das finnische Krebsregister findet, und dass 8 % der Befunde erst nach mehr als 6 Monaten registriert werden [122]. Letztere Gruppe von Ereignissen wird von den Autoren nicht weiter analysiert bzw. adressiert, sodass unklar ist, ob es sich dabei um solche Befunde gehandelt hat, die außerhalb des regulären Screeningprogramms erhoben wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich daraus ein Potenzial für eine Fehlzuordnung von in den Studien berichteten Ereignissen zu den prävalenten und inzidenten Fällen bzw. den Fällen der ersten und zweiten Screeningrunde. Die über einen Stellungnehmenden eingeholten Einschätzungen von Experten, dass „alle CIN 3+ Befunde“ in Schweden und Finnland zeitnah über das jeweilige Krebsregister erfasst würden [E-Mail-Kommunikation vom 26.09.2011] genügen nicht für eine Auflösung dieser Unklarheiten.

Zusammenfassend ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

Mit Ausnahme einer Studie (SWEDESCREEN) stellt die fehlende oder lediglich zum Teil erfolgte Verblindung der Screeningteilnehmerinnen, des medizinischen Personals sowie der Endpunkterheber ein weiteres generelles Defizit der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien dar. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit aufseiten der Screeningteilnehmerinnen auf die Befolgung des Screeningprotokolls, beispielsweise im Sinne einer Nachfrage zusätzlicher Tests, kann nicht ausgeschlossen werden. Dabei ist eine Änderung der Effekte interessierender patientenrelevanter Endpunkte in beide Richtungen vorstellbar. Insbesondere individuelle Präferenzen der Screeningteilnehmerinnen könnten hier eine Rolle spielen. Eine Untersuchung von McCaffery et al. zeigte beispielsweise, dass persönliche Präferenzen zum Effekt einer Intervention beitragen können [124]. Das Design der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lässt hierzu jedoch keine Einschätzung zu.

Eine fehlende Verblindung des medizinischen Personals sowie der Endpunkterheber kann die Ergebnissicherheit einschränken, weil verschiedene Entscheidungen (zum Beispiel die Bewertung grenzwertiger Befunde oder der Einsatz weiterführender Diagnostik) im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien von subjektiven Einschätzungen abhängig waren, die durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit möglicherweise beeinflusst wurden. Die Identifikation und insbesondere die Interpretation morphologischer Zell- und Gewebeveränderungen unterliegt beispielsweise einer hohen Subjektivität [90,125].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde an diesen Einschätzungen Kritik geübt. So sei für eine adäquate Kolposkopie die Kenntnis des Screeningtestergebnisses notwendig. Auch wenn für die Güte der Kolposkopie die Kenntnis der Testmethode und / oder des Test-

ergebnisses notwendig ist, bleibt dennoch eine mögliche Verzerrung aufgrund einer ergebnis-abhängigen Durchführung der Kolposkopie bestehen.

Ein weiterer, insbesondere in der Erörterung diskutierter Aspekt zur vorgenommenen Einschätzung des Verzerrungspotenzials war die Forderung nach einer Angabe der Richtung der potenziellen Verzerrung. Argumentiert wurde, dass sich durch die aufgezeigten Potenziale für Verzerrung jeweils ein klarer Nachteil für die zu bewertende HPV-Diagnostik ergebe. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da das Verzerrungspotenzial aus Sicht des Instituts in beide Richtungen vorstellbar ist.

Es ergaben sich keine Änderungen für die Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Über diese Aspekte hinaus bestehen für die Studien ARTISTIC, NTCC 1 und POBASCAM zudem Zweifel an der Fairness des Vergleichs, da hinsichtlich der Ausweitung der Gruppe der Screeningtest-positiven Frauen sowie des betriebenen Aufwandes zur weiterführenden Diagnostik infolge eines initial positiven Screeningtestergebnisses ein Ungleichgewicht zugunsten der Interventionsgruppen zu erkennen war (siehe Anhang G). Frauen mit initial unauffälligem Zytologietestergebnis wurden im Fall eines gleichzeitig positiven HPV-Testergebnisses weiteren diagnostischen Maßnahmen unterzogen (Ausweitung). Mit dieser Zunahme der Anzahl der untersuchten Personen steigt unvermeidlich die Wahrscheinlichkeit, eine Dysplasie zu identifizieren, und dies gilt unabhängig von den Eigenschaften des verwendeten zusätzlichen Tests. SWEDESCREEN begegnete diesem Problem dadurch, dass eine zufällige Auswahl von Frauen mit initial negativem Screeningtestergebnis in der Kontrollgruppe einen erneuten Test nach 12 Monaten erhalten sollte. Der Umfang dieser Auswahl entsprach dem der durch den Einsatz des HPV-Tests in der Interventionsgruppe zusätzlich als screeningtestpositiv identifizierten. Über den HPV-Test hinausgehend war das Management in der Interventionsgruppe der Studien ARTISTIC und POBASCAM generell umfangreicher als in der Kontrollgruppe (Aufwand).

6.1.2 Ergebnisse der Nutzenbewertung

Für das Zervixkarzinom stellen die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms und die Inzidenz von CIN 3 / CIS patientenrelevante Endpunkte dar.

In allen 6 für die abschließende Nutzenbewertung relevanten Studien (Anttila 2010, ARTISTIC, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM, SWEDESCREEN) wurden Daten zum Auftreten von hochgradigen Dysplasien und invasiven Zervixkarzinomen berichtet. Lediglich 4 dieser Studien lieferten auswertbare Daten zur zweiten Screeningrunde. Für die Studien Anttila 2010 und POBASCAM werden in naher Zukunft weitere Daten erwartet.

Im Gegensatz zur Betrachtung der Mortalität muss für die Betrachtung der Krankheitsinzidenz zwischen prävalenten (speziell im ersten Screening entdeckte Fälle) und inzidenten (nach dem ersten Screening auftretende Fälle) unterschieden werden. Die Studien erlaubten diese Differenzierung jedoch nicht, weil alle Neuerkrankungen, die nach dem initialen Screeningtest aber vor Beginn der zweiten Screeningrunde diagnostiziert wurden, der

ersten Screeningrunde zugerechnet wurden. Es fehlte (ausgenommen Anttila 2010) die Information, ob diesen Fällen ein positives Screeningergebnis vorausging, das zu einer Diagnose im vorgesehenen Follow-up führte. Fälle, die bei Screeningteilnehmerinnen ohne positives Screeningergebnis oder nach Abschluss des Follow-up vor der nächsten Screeningrunde identifiziert wurden, sind entweder falsch negative Befunde oder Intervallkarzinome. Davon abzugrenzen sind Fälle, die bei Nichtteilnehmerinnen diagnostiziert wurden.

Für die Bewertung von Effekten auf die Inzidenzen wurden nur die Daten der zweiten Screeningrunde herangezogen. Die Daten aus der ersten Screeningrunde wurden zusätzlich dokumentiert und meta-analytisch ausgewertet, um eine vollständige Abbildung aller beobachteten Unterschiede / Effekte infolge der jeweils untersuchten Screeningstrategie zu ermöglichen. Die in der ersten Screeningrunde beobachteten Unterschiede (insbesondere die Identifikation hochgradiger Dysplasien) sind einerseits von Bedeutung, um die diagnostischen und therapeutischen Folgen der Screeningmaßnahme abschätzen zu können. Andererseits hilft die Betrachtung der Unterschiede der ersten Screeningrunde, die Ergebnisse der zweiten Screeningrunde vor dem Hintergrund des biologischen Modells einordnen zu können.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den kombinierten Endpunkt CIN 3+ ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom heterogene Ergebnisse ohne erkennbare Richtung der Unterschiede bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt.

Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigen in der Meta-Analyse für den Endpunkt CIN 3 / CIS eine Zunahme der Diagnosen bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren. In der Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt CIN 3 / CIS ein Anhaltspunkt dafür, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer Reduktion führt. Da eine Studie mit einem Gewicht von knapp über 20 % keinen Gruppenunterschied zeigte, wurde das Kriterium für einen gleichgerichteten Effekt knapp verfehlt. Somit liegt für das verminderte Auftreten von CIN 3 / CIS lediglich ein Anhaltspunkt vor.

In den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden bereits mittelgradige Dysplasien (CIN 2) therapiert (in Anttila 2010 sogar bereits niedriggradige Dysplasien). CIN 2 bilden sich in den meisten Fällen zurück und entwickeln sich nur selten zu invasiven Zervixkarzinomen weiter. Die Behandlung bedeutet deshalb in sehr vielen Fällen eine

Übertherapie. Deutsche Leitlinien [12] sehen nur in besonderen Fällen eine Therapie von CIN 2 vor (siehe Abschnitt 1.3.5).

Die Analyse der für NTCC 1 und NTCC 2 nach den Altersclustern 25 bis 34 bzw. 35 bis 64 Jahre differenzierten berichteten Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom sowie CIN 3+ ergab keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Möglicherweise liefert die angekündigte Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien [126] aufschlussreichere Ergebnisse.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie sowie Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie psychosozialer Aspekte berichtete keine der relevanten Studien verwertbare Daten. Die hieraus resultierende Unkenntnis in Bezug auf den potenziellen Schaden der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Screeningstrategien ist vor dem Hintergrund, dass es sich beim Primärscreening des Zervixkarzinoms per Definition um eine Untersuchung symptomfreier Gesunder handelt, kritisch. Auch wenn von dem Einsatz eines HPV-Tests kein zusätzliches direktes Risiko durch die Testanwendung im Vergleich zur Zytologie zu erwarten ist, bleiben Schäden infolge von Übertherapie sowie Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unklar.

Um Überdiagnosen handelt es sich bei allen CIN-Befunden, die nicht zu einem Zervixkarzinom fortschreiten würden.

Insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter können Überdiagnosen und die damit verbundenen Übertherapien bedeutsam sein. Eine Meta-Analyse kontrollierter Studien, die Daten zu schwerwiegenden Ereignissen im Verlauf der Schwangerschaft bzw. beim Neugeborenen von Frauen erfassten, die sich zuvor einer Therapie von zervikalen Dysplasien unterzogen hatten, kam zu dem Ergebnis, dass eine vorausgegangene Konisation oder radikale Diathermie (Gewebedestruktion mittels hochfrequentem Strom) zur Entfernung von zervikalen Dysplasien das Risiko für die schwerwiegenden unerwünschten Schwangerschaftsereignisse perinatale Mortalität, Frühgeburtslichkeit sowie schwerwiegendes Untergewicht des Neugeborenen erhöht [127]. Vor diesem Hintergrund ist es als besonders kritisch zu werten, dass die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien keine differenzierten Daten zu Konisationen und anderen möglichen Therapien berichteten.

Generell entstehen den betroffenen Frauen durch die Diagnose und Therapie von Dysplasien, die sich nicht zu einem Karzinom weiterentwickeln würden, unnötiger Aufwand und zeitliche Belastungen. Im Zusammenhang mit falsch positiven Befunden stellt sich zudem die Frage, wie sich die Kommunikation eines positiven HPV-Testergebnisses und das damit verbundene Labeling auf die Frau und ihr Umfeld auswirken; hier sind negative Effekte auf die Lebensqualität generell vorstellbar [128].

Im Rahmen eines Screenings kommt es zudem zu falsch negativen Diagnosen, die dazu führen können, dass Frauen sich zu Unrecht in Sicherheit wähnen. Wenn diese falsche

Sicherheit zu einem inadäquaten Umgang mit gynäkologischen Beschwerden und damit einer Nicht- oder verspäteten Identifikation progredienter hochgradiger Dysplasien oder invasiver Zervixkarzinome führt, ist dies als Schaden zu werten.

Diese Schadensaspekte sind auch für Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms relevant, auf Grundlage der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten können das Ausmaß des Schadens und die Unterschiede zwischen den verschiedenen Teststrategien jedoch nicht bestimmt werden: Da für die geplante ergänzende Darstellung der diagnostischen Testgüte eines Screenings auf ein invasives Zervixkarzinom lediglich eine der eingeschlossenen Studien hinreichende Daten berichtete, um eine vollständige Vierfeldertafel ableiten zu können (siehe Anhang J), sind auch für die zu vergleichenden Häufigkeiten falsch negativer und falsch positiver Befunde keine zuverlässigen Schlussfolgerungen möglich. Angesichts der Komplexität der in den eingeschlossenen Studien eingesetzten Screeningstrategien, ist es nicht sinnvoll Studien zur diagnostischen Testgüte einzelner Komponenten dieser Screeningstrategien zu betrachten. Notwendig wären Studien, die die diagnostische Testgüte der gesamten Screeningstrategie an einer Screeningpopulation bestimmen. Hinsichtlich des krankheitsbezogenen Aufwandes (siehe Anhang M) können lediglich die berichteten Daten zum Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (siehe Abschnitt 5.2.1) herangezogen werden. Diese bestätigen bei zum Teil unvollständigen Daten den zu erwartenden jeweils höheren Anteil von Frauen mit einem positiven Screeningtestergebnis, Kolposkopie und Biopsie, für diejenigen Frauen, die eine Screeningstrategie unter Anwendung einer HPV-Diagnostik wahrnahmen, verglichen mit denjenigen mit einer allein zytologiebasierten Screeningstrategie. Auch die berichteten Daten zu mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) werden im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt (siehe Anhang I). Ergänzend deshalb, weil das Risiko für eine Weiterentwicklung zum invasiven Zervixkarzinom vergleichsweise gering ist (siehe Abschnitt 1.1.3) und CIN 2 damit nicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Aus den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Daten lässt sich eine Number Needed to Screen von etwa 4800⁶ (95 %-Konfidenzintervall: etwa 2700 bis 20 800) berechnen. Dies bedeutet, dass durch die Teilnahme von 4800 symptomfreien Frauen an einem Screening mit einem Screeningintervall von 3 bis 5 Jahren unter Anwendung einer HPV-Diagnostik alleine oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren anstelle einer allein zytologiebasierten Strategie ein zusätzliches invasives Zervixkarzinom verhindert werden kann. Dem steht ein potenzieller Schaden insbesondere durch die Übertherapie von mittelgradigen Dysplasien gegenüber, dessen Ausmaß jedoch nicht bestimmt werden konnte.

In keiner der 6 für die abschließende Nutzenbewertung relevanten Studien wurden Daten zum Gesamtüberleben oder der krankheitsspezifischen Mortalität berichtet. Lediglich Sankaranarayanan 2009 dokumentierten Daten zur krankheitsspezifischen Mortalität. Diese Ergebnisse deuten zwar auf einen Vorteil hin, sie konnten aber, wie eingangs dargelegt, wegen der offensichtlich fehlenden Übertragbarkeit auf den hiesigen Kontext nicht im

6: berechnet aus dem Kehrwert der gepoolten Risikodifferenzen (Meta-Analyse mit zufälligen Effekten)

Rahmen der Generierung von Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen berücksichtigt werden. Inwiefern der im vorliegenden Bericht beobachtete Effekt einer Reduktion des invasiven Zervixkarzinoms tatsächlich in einer Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität resultiert, bleibt daher unklar. Gemäß den Ausführungen in Abschnitt 4.4.5 kann auf Basis der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten dennoch eine Nutzaussage getroffen werden.

Im Rahmen der Zusammenschau der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten ergibt sich für eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion des kombinierten Endpunkts CIN 3+. Auch bei der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms, einer Komponente dieses kombinierten Endpunkts, zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Für die Komponente CIN 3 / CIS ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Zu beachten ist, dass sich die dargestellten Nutzaussagen aus Studien ergeben, in denen ab mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) eine Therapie vorgesehen war. Die Behandlung solcher Dysplasien ist in sehr vielen Fällen eine Übertherapie.

Der Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

6.1.3 Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer systematischer Übersichten

Im Rahmen der Recherche wurden mehrere Übersichtsarbeiten identifiziert, die ähnliche Fragestellungen wie die des vorliegenden Berichts untersuchten (siehe Anhang C). In der Regel untersuchten diese systematischen Übersichten zur Thematik nur die diagnostische Testgüte des HPV-Tests zur Identifikation von CIN 2+ im Vergleich zu einer zytologiebasierten Screeningstrategie (siehe beispielsweise [129-131]). Die ausgewerteten Daten (insbesondere Sensitivität und Spezifität) stammen dabei maßgeblich aus Querschnittsstudien. Anhand dieser Zielgrößen können jedoch keine Schlussfolgerungen für den patientenrelevanten Nutzen abgeleitet werden.

Lynge und Rebolj [132] analysierten im Jahr 2009 die bis dahin verfügbaren Daten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen europäischen Studien. Zu diesem Zeitpunkt waren die vollständigen Daten zur ersten Screeningrunde für Anttila 2010 noch nicht publiziert und lediglich für SWEDESCREEN und POBASCAM waren bereits Daten zur zweiten Screeningrunde verfügbar. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde verzichtet. Auch die nicht berichteten Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Zervixkarzinom wurden nicht für SWEDESCREEN in Erfahrung gebracht. Die Autoren interpretierten die, verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe, statistisch signifikant niedrigere Identifikationsrate von CIN 3+ in Screeningrunde 2 unter den Frauen der Interventionsgruppe nicht als Effekt der Anwendung einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Begründet wurde dies mit der Tatsache, dass in der

zweiten Screeningrunde eine andere Screeningstrategie zum Einsatz kam als zu Studienbeginn (gleiche Screeningstrategie in beiden Untersuchungsgruppen). Dieses Vorgehen hat aus Sicht der Autoren jeweils eine Fehleinschätzung der tatsächlichen Gruppenunterschiede hinsichtlich der Identifikation von CIN 3+ zur Folge. Dass die Anwendung einer identischen Screeningstrategie für beide Gruppen in der zweiten Screeningrunde vor dem Hintergrund einer notwendigen vergleichbaren Endpunkterhebung erfolgt, wird von den Autoren nicht berücksichtigt. Hingegen schließen die Autoren aus diesen Ergebnissen, dass eine Kombination einer HPV-Diagnostik mit einem zytologiebasierten Verfahren eine frühe Identifikation klinisch relevanter CIN 3+ erleichtert und damit eine Verlängerung des Screeningintervalls gegenüber einer allein zytologiebasierten Strategie ermöglicht. Dem gegenüber stünden jedoch eine höhere Rate falsch positiver Screeningtests und eine Übertherapie von möglicherweise nicht progredienten Dysplasien. Wie bereits weiter oben in der Diskussion dargestellt (siehe auch Anhang J), lassen die in den Studien berichteten Daten keine zuverlässige Schätzung der falsch positiven Screeningtests zu. Auch die anzunehmende Rate therapierter, möglicherweise nicht progredienter Dysplasien kann anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten nicht bestimmt werden. Unabhängig von den zunächst kritischen Ausführungen konstatieren die Autoren abschließend, dass die zukünftige Herausforderung darin bestehe, eine optimale Triage-Strategie für HPV-Positive im Primärscreening zu identifizieren.

Zeitgleich zur Veröffentlichung des Vorberichts wurde die von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) des U.S. Department of Health and Human Services beauftragte systematische Übersicht zu 5 relevanten Fragen des Zervixkarzinomscreening betreffend veröffentlicht [133]. Im Fokus der Analyse standen das Startalter für ein Zervixkarzinomscreening, der Vergleich der LBC und der konventionellen Zytologie (Pap-Test), das Schadenspotenzial einer LBC-basierten Screeningstrategie, der Nutzenvergleich einer HPV-basierten Screeningstrategie versus eine Screeningstrategie ohne den Einsatz eines HPV-Tests sowie das Schadenspotenzial einer HPV-basierten Screeningstrategie.

Auf diese systematische Übersicht wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hingewiesen. Die in diesem Zusammenhang getroffenen Anmerkungen werden im Folgenden mit aufgegriffen. Der Lesbarkeit wegen erfolgt jedoch kein expliziter Verweis auf Aussagen der Stellungnehmenden.

Die Auswertung von Vesco und Kollegen basiert auf einer systematischen Literaturrecherche mit letztem Suchdatum im September 2010. Zur Beantwortung der Frage nach dem Nutzen einer HPV-basierten Screeningstrategie wurden zum einen RCTs, zum anderen Studien niedrigerer Evidenzstufen herangezogen, die Ergebnisse für die Identifikation von histologisch bestätigten CIN 2, CIN 3 / CIS und invasiven Zervixkarzinomen berichteten. Die Studien niedrigerer Evidenzstufen wurden primär zur Bestimmung der diagnostischen Testgüte herangezogen.

Abgesehen von den zur Zeit der Erstellung des Vorberichts noch nicht vorliegenden Daten zur Screeningrunde 3 der ARTISTIC-Studie wurden von Vesco und Kollegen keine über die im vorliegenden Bericht hinausgehenden relevanten Daten identifiziert. Im Gegensatz zum

vorliegenden Bericht (siehe auch Abschnitt 6.2.2.2) wurden die ARTISTIC-Daten zur zweiten und dritten Screeningrunde nicht von der Bewertung ausgeschlossen, sondern lediglich vor dem Hintergrund des hohen Anteils fehlender Werte problematisiert. Ein weiterer Unterschied im Hinblick auf die zugrunde liegende Datenbasis ergibt sich für die verfügbaren Daten zum invasiven Zervixkarzinom. Zwar beschreiben Vesco und Kollegen in ihren Methoden, dass Autorenanfragen gestellt werden sollten, allerdings fehlen mindestens die nach Screeningrunde und Untersuchungsgruppe differenzierten Daten für ARTISTIC und SWEDESCREEN. Diese Daten lagen dem Institut jedoch vor. Eine Dokumentation zu den Autorenanfragen konnte bei Vesco et al. nicht identifiziert werden, sodass unklar ist, ob diese Daten angefragt worden waren. Im Gegensatz zum vorliegenden Bericht wurden zudem keine Meta-Analysen durchgeführt, stattdessen wurden die Daten qualitativ beschrieben. Begründet wurde dies mit der Variabilität innerhalb der „Populationen, Settings, Studiendesigns und (verwendeter) Instrumente“. Die große Variabilität der in diesen Studien zum Einsatz gekommenen Screeningstrategien wurde auch im vorliegenden Bericht problematisiert (siehe beispielsweise Abschnitt 6.1.5). In Anbetracht der offenen Berichtsfragestellung hält das Institut eine meta-analytische Zusammenfassung der Einzelergebnisse jedoch für hilfreich.

Im Rahmen der qualitativen Auswertung durch Vesco und Kollegen erfolgte eine Differenzierung nach Screeningstrategie (HPV-Diagnostik alleine, HPV-Diagnostik mit Zytologietriage und HPV-Diagnostik in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren) und Alter (30 oder 35 Jahre und älter bzw. jünger als 30 oder 35 Jahre). Die Ergebnisse der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien wurden wie folgt zugeordnet; die Angabe in Klammern zeigt, für welche Alterscluster tatsächlich Daten berichtet wurden:

	HPV-Diagnostik alleine	HPV-Diagnostik mit Zytologie-Triage	HPV-Diagnostik in Kombination mit Zytologie
> 30 oder 35 Jahre	NTCC 2 (35 – 60 Jahre)	Anttila 2010 (30 – 60 Jahre)	ARTISTIC (20 bis 64 Jahre) NTCC 1 (35 – 60 Jahre) POBASCAM (30 – 60 Jahre) SWEDESCREEN (32 – 38 Jahre)
< 30 oder 35 Jahre	NTCC 2 (25 – 34 Jahre)		NTCC 1 (25 – 34 Jahre)

Die gewählte Zuordnung der ARTISTIC-Daten wird damit begründet, dass sich die berichteten Daten auf eine Population beziehen, in der mehr als 80 % älter als 30 Jahre waren.

Die Daten aus diesen Studien wurden durch Detektionsraten für CIN 2, CIN 3 / CIS und invasiven Zervixkarzinom und die daraus zum Teil selbst berechneten Schätzer zur diagnostischen Testgüte aus Studien niedrigerer Evidenz ergänzt. Auch die verfügbaren Daten

aus den RCTs wurden zur Berechnung von Schätzern der diagnostischen Testgüte herangezogen. Im Gegensatz zum vorliegenden Bericht schlossen Vesco und Kollegen hierfür auch relative Maße der diagnostischen Testgüte ein bzw. berechneten diese selbst. Diese Herangehensweise wird vom Institut kritisch hinterfragt. Zwar erlauben diagnostische Studien mit unvollständigem Referenztest eine Berechnung der relativen Sensitivität (oder auch des relativen positiven prädiktiven Werts) im Vergleich zweier diagnostischer Tests. Es kann jedoch weder die absolute Sensitivität noch die Spezifität für einen der untersuchten Tests berechnet werden, sodass die Bewertung der Testgüte insgesamt unvollständig bleibt.

Zwar ziehen Vesco und Kollegen die diagnostischen Testgütedaten zur Nutzenbewertung heran, im Rahmen der Diskussion weisen die Autoren jedoch auf die damit verbundene Problematik hin. Sie heben kritisch hervor, dass hierzu in der Regel CIN 2+ als Endpunkt herangezogen wurde anstelle des invasiven Zervixkarzinoms. Dabei wird CIN 3+ vor dem Hintergrund der niedrigeren Zurückbildungsrate und gleichzeitig höheren Progressionsrate als geeigneterer Endpunkt gewünscht. Allerdings müssten sich CIN 3+ nicht zwangsläufig schnell weiterentwickeln, sodass unklar bliebe, ob eine erhöhte Identifikation und Therapie einen wirklichen Nutzen in der Prävention von invasiven Zervixkarzinomen bewirken. Diese Einschätzung ist vor dem Hintergrund der in den entwickelten Ländern in der Regel zum Einsatz kommenden regelmäßigen Wiederholung einer Screeninguntersuchung in Intervallen zu sehen. Nicht progrediente Dysplasien könnten in diesem Kontext auch später identifiziert und therapiert werden, sodass sich auch aus einer hohen Sensitivität für CIN 3+ alleine kein Nutzen ergeben kann. Das Institut teilt diese Einschätzung.

Die Bestimmung des Schadenspotenzials erfolgte losgelöst von der Beantwortung der Frage nach dem Nutzen einer HPV-basierten Screeningstrategie und wird anhand von Daten aus RCTs, vergleichenden Studien, systematischen Übersichten und qualitativ hochwertigen Beobachtungsstudien bewertet. Im Gegensatz dazu sieht die Methodik des Instituts eine Schadensbewertung basierend auf der Datenbasis zur Nutzenbewertung vor [83]. Ein Großteil der von Vesco und Kollegen zurate gezogenen Daten findet sich jedoch auch im vorliegenden Bericht [71,72]. Die von den Autoren berücksichtigten ARTISTIC-Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und psychosozialen Aspekten wurden aus den in Abschnitt 5.3.7 dargelegten Gründen im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

Unter Aufarbeitung der auch im vorliegenden Bericht adressierten offenen Fragen (zum Beispiel hinsichtlich einer Überdiagnose und Therapie regressiver und/ oder nicht-fortschreitender Dysplasien bzw. unvollständiger Daten zum krankheitsbezogenen Aufwand) kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Nutzen einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms schwer fassbar bleibe. Dennoch halten sie fest, dass eine HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms für Frauen erst ab dem Alter von 30 oder 35 Jahren „vielversprechend“ erscheine. Begründet wird dies mit der Betrachtung der vergleichenden Daten zur Spezifität dieser Alterscluster und der daraus für Jüngere resultierenden höheren Kolposkopieraten, gefolgt von einer höheren Identifikationsrate und Therapie von nicht hochgradigen Dysplasien und dem damit einhergehenden höheren Risiko für behandlungsassoziierte Schäden. Wie in Abschnitt 6.1.2 festgehalten, ergab die Analyse

des vorliegenden Berichts der für NTCC 1 und NTCC 2 nach Alterclustern differenzierten Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bezugnehmend auf den Vergleich der Einzelergebnisse aus NTCC 1 und NTCC 2 für das Alterscluster Frauen 35 Jahre und älter, bei denen sich hinsichtlich der Identifikation von Dysplasien im Vergleich zu den Kolposkopierten kein Unterschied ergibt, stellen die Autoren außerdem infrage, ob eine HPV-Diagnostik in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer HPV-Diagnostik alleine einen zusätzlichen Nutzen birgt.

Diese Bewertungen der Daten erfolgen alle vor dem Hintergrund, dass die Autoren selbst an mehreren Stellen den Stellenwert und die Interpretation der in den vergleichenden Studien berichteten Daten zu CIN 3+ und die aus Sicht der Autoren zu kurzen Beobachtungszeiträume kritisch diskutieren. Die diesbezügliche Vorgehensweise für den vorliegenden Bericht wird in Abschnitt 4.4.5 beschrieben.

6.1.4 Internationale Empfehlungen

Schon im Jahr 2005 schlussfolgerte die Arbeitsgemeinschaft der IARC, dass der Einsatz einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms „die Inzidenz des Zervixkarzinoms sowie Mortalitätsraten reduzieren kann“ [128]. Diese Schlussfolgerung basierte auf Studien niedriger Evidenzstufen. Weiter wurde konstatiert, dass für den Einsatz einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms Effekte wenigstens gleichen Ausmaßes angenommen werden können wie die einer zytologiebasierten Strategie.

Demgegenüber wird in den aktuell noch gültigen Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) aus dem Jahr 2003 geschlossen, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreicht, um eine Empfehlung zum Einsatz einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms auszusprechen [134]. Als Ergebnis eines Workshops des National Institute of Health-National Cancer Institute, der American Society of Colposcopy and Cervical Pathology sowie der American Cancer Society wird jedoch konstatiert, dass HPV-DNA-Tests zusammen mit einem zytologiebasierten Test bei Frauen älter als 30 Jahre im Screening eingesetzt werden könnten [135,136]. Ausgehend von der systematischen Übersicht von Vesco und Kollegen [133] veröffentlichte die USPSTF im Oktober 2011 ihre daraus resultierenden vorläufigen Empfehlungen [137]. Sie kommt zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreicht, um das Screening hinsichtlich des Einsatzes eines HPV-Tests anzupassen.

Das australische Medical Services Advisory Committee wiederum kam im Jahr 2003 zu dem Schluss, dass aufgrund der zu diesem Zeitpunkt unzureichenden Evidenz in Bezug auf den evaluierten HPV-HC2-Test keine Empfehlung für dessen Einsatz im Screening des Zervixkarzinoms ausgesprochen werden kann [138]. Auch die zweite Auflage der europäischen Leitlinie aus dem Jahr 2010 [50] hält sich unter Nennung der in Abschnitt 1.3.3 genannten Gründe nach wie vor mit einer Empfehlung zum Einsatz einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms zurück.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurde auf die japanischen Leitlinien aus dem Jahr 2010 verwiesen, die ebenfalls vom Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen eines populationsbasierten Primärscreenings des Zervixkarzinoms abraten [139]. Begründet wird diese Empfehlung wiederum durch unzureichende Evidenz. Dieser Schlussfolgerung liegen eine Datenbasis, die aus Daten bis Oktober 2007 besteht, sowie die Forderung nach einer Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität zugrunde, sodass anzunehmen ist, dass auch bei Aktualisierung der Datenlage auf den Stand des vorliegenden Berichts keine Änderung dieser Empfehlung erfolgen würde. Demgegenüber bewertet das Institut gemäß den Ausführungen in Abschnitt 4.4.5 bereits eine Reduktion der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms als Nutzen.

Zusammenfassend sei darauf hingewiesen, dass ein Großteil der internationalen Empfehlungen nicht auf aktuellen systematischen Übersichten beruht.

6.1.5 Vergleich verschiedener Screeningstrategien und Empfehlungen zu Screeningstrategien

Es liegen keine Gründe vor, eine der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für die deutsche Situation als aussagekräftiger zu bewerten.

Auf Basis der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien können keine Empfehlungen hinsichtlich des Start- und Endalters oder eines optimalen Screeningintervalls ausgesprochen werden. Der Grund hierfür liegt in der großen Variabilität der in diesen Studien verwendeten Screeningstrategien. Dies macht es unmöglich, die Studienergebnisse in Form von Sensitivitätsanalysen untereinander zu vergleichen, um mögliche Effektmodifikatoren prüfen zu können. Dennoch war in Anbetracht der offenen Berichtsfragestellung eine meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse insgesamt vertretbar. Allen diesen Studien gemeinsam war die Untersuchung einer HPV-Strategie in einem populationsweit organisierten Screeningkontext bei einem Screeningintervall von mindestens 3 Jahren. Hierfür wurden in keine der Studien Frauen jünger als 20 Jahre oder älter als 64 Jahre eingeschlossen.

Zudem gab es in allen Studien eine umfassende, zentrale Qualitätssicherung auch für das zytologische Screening (siehe Anhang H). Da das Primärscreening des Zervixkarzinoms in Deutschland bislang nicht in eine vergleichbare Qualitätssicherung eingebunden ist [42,49,140], bleibt unklar, welche Effekte die Anwendung einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren in Deutschland haben würde.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden Bedenken hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien geäußert. Begründet wurde dies auf der einen Seite durch Unterschiede hinsichtlich der 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.

Das Institut teilt die Meinung, dass die Inzidenz einer Erkrankung Auswirkungen auf das mögliche Ausmaß des Nutzens einer Screeningstrategie hat. Im Hinblick auf die Kriterien, die zum Einschluss von Frauen in die Studien definiert wurden, lassen sich keine Aspekte finden, die Anlass geben könnten, die Vergleichbarkeit der Populationen grundsätzlich in Frage zu stellen. Die altersstandardisierten (Europastandard) Neuerkrankungsraten des invasiven Zervixkarzinoms lagen für Deutschland mit 11 je 100 000 im Vergleich mit den Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden, für das Jahr 2006 jedoch jeweils höher: Finnland 5 je 100 000, England, Niederlande und Schweden jeweils etwa 8 je 100 000 [141]. Italien wird in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Diese Zahlen sprechen jedoch eher dafür, dass in Deutschland Effekte in vergleichbarer Größenordnung möglich sind.

In den Stellungnahmen wurde auch darauf hingewiesen, dass die Studien im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms stattfanden. Wir stimmen dem Stellungnehmenden zu, dass die Studienergebnisse nicht ohne Weiteres auf den derzeitigen deutschen Screeningkontext übertragbar sind. Aus diesem Grund hebt der Bericht die gemeinsamen Kontextbedingungen der eingeschlossenen Studien hervor. Um Missverständnissen vorzubeugen, wurde deshalb in der Erörterung gefragt, ob die Implementierung einer in den Studien zur Anwendung gekommenen Screeningstrategie, d. h. des kompletten Pakets inklusive Einladungssystem und Qualitätssicherung, in Deutschland vergleichbare Effekte erzielen würde. Der Stellungnehmende verneinte dies mit der Begründung, dass das „Hauptproblem der Restinzidenz des Zervixkarzinoms“ bei den Nichtscreeningteilnehmerinnen liege. Dieses Argument wurde auch in den Stellungnahmen mehrfach vorgebracht und mit Zahlen aus der Literatur [142-144] untermauert. Dazu ist zu sagen, dass die zitierten hohen Anteile von 60 und 90 % für Frauen mit Zervixkarzinomen, die als Nichtscreeningteilnehmerinnen bezeichnet werden, auch dadurch zustande kommen, dass die Definition für Nichtteilnahme entsprechend gewählt wird. Beispielsweise wurde in den Untersuchungen von Marquardt [142,144] keine regelmäßige Screeningteilnahme mit „nicht jedes Jahr“ definiert bzw. die Nichtteilnahme mit „keine zytologische Untersuchung in den letzten 5 Jahren“. Diese Definitionen erscheinen vor dem Hintergrund der in den eingeschlossenen Studien zur Anwendung gekommenen Screeningintervalle eher zu kurz gefasst. Allerdings soll an dieser Stelle nicht die Relevanz der Teilnehmerate für den Erfolg einer Screeningmaßnahme infrage gestellt werden.

Auf die Frage an diese Stellungnehmenden, ob denn die beiden identifizierten Gemeinsamkeiten der für diesen Bericht relevanten Studien (Screeningintervall von mindestens 3 Jahren und populationsweiter qualitätsgesicherter Screeningkontext) zur Erhöhung der Teilnehmerate beitragen könnten, wurde ausweichend angebracht, dass ein Screening im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung ausreichend sei, da hiermit eine kumulative Teilnehmerate von 80 % über 3 Jahre erreicht werde. Dies kann jedoch nicht als nachvollziehbares Argument gegen die Möglichkeit einer Erhöhung der Teilnehmerate und damit einer Reduzierung der Zervixkarzinominzidenz in einem organisierten Screeningkontext mit größeren Screeningintervallen als in Deutschland vorherrschend gewertet werden. Allerdings wurde damit ein Argument aufgegriffen, das ebenfalls in einer Stellungnahme angebracht wurde: Durch den Wegfall des jährlichen

zytologischen Tests würden andere gynäkologische Erkrankungen wie zum Beispiel Korpuskarzinome, Ovarialkarzinome oder Tubenkarzinome, die ebenfalls von einer frühen Diagnostik profitierten, erst später identifiziert. Zwar ist es korrekt, dass der Screeningtest zur Früherkennung des Zervixkarzinoms im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung erfolgt. Er stellt jedoch keinen Test zur Identifikation anderer gynäkologischer Erkrankungen dar. Ob und wie häufig die beispielhaft genannten Befunde im Rahmen dieser Untersuchung erfolgen, ist unklar. Deshalb sind im Fall einer Änderung der Screeningstrategie des Zervixkarzinomscreenings im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in Deutschland mögliche Konsequenzen hinsichtlich anderer gynäkologischer Erkrankungen zu berücksichtigen.

Allgemein ist anzumerken, dass die dem vorliegenden Bericht zugrunde liegende Studienpopulation mit Ausnahme von Anttila 2010 dadurch gekennzeichnet ist, dass wenigstens zum Studienbeginn am Screening teilgenommen wurde. Folglich gelten die beobachteten Effekte zunächst für Frauen, die mindestens ein Mal am Screening teilnehmen. Dabei gelten jedoch wieder die im Abschnitt „Studienpool und Qualität der Daten“ zum Thema Registerdaten diskutierten Einschränkungen. Über die Nichtteilnehmerinnen kann anhand der für die Nutzenbewertung relevanten Studien keine Aussage getroffen werden. Auch bieten die berichteten Daten keine Grundlage für die Annahme, dass die berichteten Effekte gegebenenfalls auf Unterschiede in den Teilnehmeraten zwischen den Untersuchungsgruppen zurückzuführen sind.

Ergebnisse aus entscheidungsanalytischen Modellierungen

Einen systematischen und quantitativen Ansatz, um den Einfluss des Screeningintervalls, der Teilnehmerate am Screening, von Managementstrategien nach initialem Screeningtestergebnis sowie diagnostischer Testgütekriterien auf die Nutzen-Schadens-Bilanz einer Zervixkarzinomfrüherkennungsstrategie zu untersuchen bieten entscheidungsanalytische Modellierungen, in denen verschiedene Parameter wissenschaftlicher Evidenz zusammengeführt werden können [145,146].

Goldie et al. 2006 [147] untersuchten die Beziehungen zwischen der Teilnehmerate, Sensitivität, Spezifität und den Screeningintervallen in einem entscheidungsanalytischen Zervixkrebscreeningmodell. Die Modellierung ergab, dass bei einer relativen Sensitivitätserhöhung des Primärscreeningtests (z. B. HPV-Test statt Zytologie) kurze Screeningintervalle im Vergleich zu längeren Screeningintervallen zu geringeren inkrementellen Effekten und höheren Kosten führen. Eine Reduktion der Spezifität des Primärscreeningtests führt bei allen Teilnehmeraten zu einer Erhöhung der Kosten. Jedoch hat die Spezifität weitaus höheren Einfluss bei hohen Teilnehmeraten. Bei sehr großen Screeningintervallen ist der Einfluss der Spezifität eher gering, während der Einfluss bei kurzen Screeningintervallen hoch ist.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer für den deutschen Kontext abgestellten entscheidungsanalytischen Modellierung im Rahmen eines DIMDI-HTA-Berichts berichtet [148][149]. Sroczyński et al. untersuchten unterschiedliche HPV-basierte und zytologische

Primärscreeningstrategien mit Screeningintervallen zwischen 1 Jahr und 5 Jahren. In zusätzlichen Analysen wurde u. a. der Einfluss unterschiedlicher Teilnahmeraten sowie der relativen Sensitivitätserhöhung untersucht.

Im Vergleich zum jährlichen Pap-Screening wurde für die untersuchten verschiedenen HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall eine ähnliche Effektivität ermittelt. Von den HPV-Screeningstrategien im 2-Jahres-Intervall hatte ein HPV-Screening ab dem 30. Lebensjahr mit einer Pap-Triage bei HPV-positiv-befundeten Frauen (und zweijährlichem Pap-Test allein im Alter von 20 bis 29 Jahren) die höchste Effektivität gemessen an der Reduktion des Zervixkrebsrisikos, gefolgt von einem Screening mit der Kombination aus HPV- und Pap-Test ab dem 30. Lebensjahr (zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren) und der Screeningstrategie mit dem HPV-Test allein ab dem 30. Lebensjahr (jährlicher oder zweijährlicher Pap-Test im Alter von 20 bis 29 Jahren). Bei einer Screeningintervallverlängerung auf 3 oder 5 Jahre blieb diese Reihenfolge gleich. Bei geringeren Teilnahmeraten wurde mit dem HPV-Screening ein deutlich größerer inkrementeller Effekt auf die Reduktion des Zervixkarzinomrisikos erzielt als bei hohen Teilnahmeraten. Die Modellierung ergab außerdem, dass der inkrementelle Effektivitätsgewinn durch ein HPV-Screening im Vergleich zum Pap-Screening bei größeren Screeningintervallen deutlich höher ausfiel.

Stout et al. 2008 [150] untersuchten in einer entscheidungsanalytischen Modellierung für den amerikanischen Kontext gezielt den Trade-off zwischen inkrementellem Effektivitätsgewinn und inkrementellem Schaden von verschiedenen HPV-Primärscreeningstrategien, gemessen an der Kolposkopierate, der CIN 2 / CIN 3-Rate sowie der Lebensqualität. 4 verschiedene Primärscreeningstrategien wurden untersucht: (1) Konventionelle Zytologie mit zusätzlicher Zytologie für Frauen mit ASCUS, (2) Dünnschichtzytologie mit HPV-Triage für Frauen mit ASCUS, (3) Dünnschichtzytologie in Kombination mit HPV-Test, (4) HPV-Test mit zytologischer Triage HPV-positiver Frauen. Die Screeningintervalle wurden zwischen 1 und 5 Jahre variiert.

Die Kolposkopierate und die nachfolgende diagnostische Abklärung variierten zwischen den verschiedenen Screeningstrategien bis um das 5-Fache, wobei sich der inkrementelle Effektivitätsgewinn gemessen an diagnostizierten CIN 2 / 3, nur geringfügig unterschied. Das Screening mit einer Kombination aus Zytologie und HPV-Test führte in der Modellierung zu den höchsten falsch positiven Testbefunden und Kolposkopieraten sowie zu hohen CIN 1-Befunden (auch bei einer Restriktion auf Frauen über 30 Jahre). HPV-Screening mit zytologischer Triage erzielte die geringste Kolposkopierate bei ähnlichem inkrementellen Effektivitätsgewinn. Längere Screeningintervalle resultierten in geringeren Kolposkopieraten.

Die Autoren berichten, dass ein zytologiebasiertes Screening bei jungen Frauen die diagnostische Abklärungsrate und die Rate HPV-positiver Befunde minimiere, während bei älteren Frauen die diagnostische Abklärungsrate durch ein HPV-Screening mit zytologischer Triage minimiert werde.

Die temporären Lebensqualitätsverluste durch positive Testbefunde und Kolposkopien waren in Screeningsettings mit kürzeren Screeningintervallen höher als in Settings mit längeren Screeningintervallen.

Bei Berücksichtigung möglicher Lebensqualitätseinbußen durch positive Testbefunde wurde die Reduktion in der lebensqualitätsadjustierten Lebenserwartung (QALE) bei einem HPV-basierten Primärscreening größer ermittelt als bei den zytologiebasierten Primärscreeningstrategien. Im Gegensatz hierzu war jedoch der Lebensqualitätsverlust verursacht durch Kolposkopien stärker ausgeprägt bei den zytologiebasierten Screeningstrategien, was die geringere Kolposkopierate in der Strategie mit HPV-Primärscreening plus Zytologietriage widerspiegelt.

Aufschluss über ein geeignetes Screeningintervall für negativ befundene Frauen bei einem Screening mit einem HPV-Test und zytologischer Triage positiver Befunde im Vergleich zum zytologiebasierten Screening im Rahmen des Primärscreenings des Zervixkarzinoms könnte die aktuell laufende HPV-FOCAL-Studie liefern.

Diese randomisierte kontrollierte Studie wird im Kontext des kanadischen populationsbasierten Screeningprogramm des Zervixkarzinoms mit Frauen im Alter von 25 bis 65 Jahren durchgeführt. Verglichen wird jeweils

- eine Screeningstrategie basierend auf einer HPV-Diagnostik gefolgt von einer Zytologie-Triage HPV-positiv Befundeter. HPV-negativ Befundete werden nach 24 Monaten wieder zum Screening einbestellt,
- eine Screeningstrategie basierend auf einer HPV-Diagnostik gefolgt von einer Zytologie-Triage HPV-positiv Befundeter. HPV-negativ Befundete werden nach 48 Monaten wieder zum Screening einbestellt, sowie
- eine Screeningstrategie basierend auf einem zytologiebasierten Verfahren mit einer zweiten Screeningrunde nach 24 Monaten und einer dritten Screeningrunde nach 48 Monaten für negativ befundene Frauen (Kontrolle).

Primärer Endpunkt für den Langzeitvergleich Kontrolle versus Intervention ist die kumulative Inzidenz von CIN 3+ bis einschließlich dem dritten Screeningtermin nach 4 Jahren. Die Rekrutierung startete im Dezember 2007. Bis Dezember 2009 wurden 9842 Frauen in die Studie aufgenommen, angestrebt wird eine Studienpopulation von 33 000 Frauen mit jeweils 11 000 Frauen je Studienarm bzw. nach neuestem Studienregistereintrag von 28 000 Frauen mit lediglich 6000 Frauen im Safety-Arm. Laut Studienregistereintrag soll die Studie im Dezember 2014 abgeschlossen sein [151,152].

2 weitere möglicherweise in Zukunft relevante Studien konnten im Rahmen der Aktualisierungsrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern identifiziert werden. In China begann im Sommer 2010 die Rekrutierung von Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren für eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einer ausschließlich zytologiebasierten

Screeningstrategie untersucht werden soll [153]. Als Studienendpunkte werden im Studienregistereintrag genannt histologisch bestätigte CIN 2, CIN 3 und Zervixkarzinom zur Baseline sowie zum nachfolgenden Follow-up. Diese Daten sollen für insgesamt 12 000 Frauen bis einschließlich 2017 erhoben werden. Informationen über den Screeningkontext (opportunistisch oder organisiert) sowie das Screeningintervall sind dem Studienregistereintrag nicht zu entnehmen.

Für eine italienische multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie werden seit März 2010 Frauen im Alter von 35 bis 64 Jahren rekrutiert [154]. Verglichen wird in einem organisierten Screeningkontext eine Strategie basierend auf einer HPV-Diagnostik gefolgt von einer Zytologietriage mit einer ausschließlich zytologiebasierten Screeningstrategie. Angestrebt wird eine Studienpopulation von 130 000 Frauen. Das Screeningintervall ist nicht eindeutig definiert. In Anbetracht der dokumentierten Endpunkte ist unklar, inwiefern diese Studie Daten zum Langzeitvergleich patientenrelevanter Endpunkte liefern kann. Als primäre Endpunkte werden genannt: Teilnehmerate am Screening nach Einladung, Anteil Screeningtest-positiver Frauen, Anteil von Frauen mit Empfehlung für neue Tests, Überweisungsrate für Kolposkopie, Compliancerate für neue Tests und Kolposkopie, positiver prädiktiver Wert der Kolposkopie sowie Identifikationsrate histologisch bestätigter CIN 2+ und CIN 3+. Sekundär werden die Kosten der jeweiligen Screeningstrategie, die Zeit bis zur Bereitstellung eines Testergebnisses sowie die Auswirkungen eines positiven Testergebnisses untersucht. Basierend auf den aktuell verfügbaren Informationen zu diesen beiden Studien ist davon auszugehen, dass hiervon keine relevanten Daten zum Thema Screeningintervall bzw. Start- und Endalter für ein Primärscreening des Zervixkarzinoms zu erwarten sind.

Mangels Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext sowie aufgrund einer Beobachtungsdauer von weniger als einem Jahr können aus der während der Finalisierung des vorliegenden Abschlussberichts publizierten MARCH-Studie (Mexican Appraisal of Routine Cytology versus vaginal HPV screening) [155] keine relevanten Daten zur Generierung von Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen gewonnen werden.

Zu beobachten bleibt zudem, ob und wie sich die HPV-Impfung auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen auswirkt.

Annahmen gehen dahin, dass für diese Frauen eine alleinige HPV-Testung im Rahmen der Früherkennung ausreichen wird und zytologiebasierte Verfahren dann ausschließlich Frauen mit positivem HPV-Befund vorbehalten sein werden [56]. Runowicz und Garozzo weisen jedoch darauf hin, dass zum aktuellen Zeitpunkt Unklarheit herrscht hinsichtlich der Dauerhaftigkeit des immunologischen Schutzes gegenüber dem betreffenden HPV sowie der damit assoziierten Dysplasien [156]. Auch das Ausmaß der Durchimpfung und die Anzahl der durch die Impfung abgedeckten hr-HPV-Typen werden von Relevanz für eine optimale Screeningstrategie dieser zukünftigen Screeningteilnehmerinnen sein. Modellrechnungen zufolge sollen geimpfte Kohorten später mit dem Screening bei gleichzeitig längeren Intervallen beginnen können.

Grundsätzlich gilt, dass das Ergebnis der Gegenüberstellung des Nutzens und Schadens eines Screenings auf ein Zervixkarzinom auch vom Erkrankungsrisiko der Frauen abhängt. Sollte das Erkrankungsrisiko für einige Gruppen von Frauen tatsächlich abnehmen, wäre das Verhältnis zwischen Schaden und Nutzen neu zu bewerten.

6.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. 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.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe *Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan S10-01*) [157]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Abschnitt 6.1 adressiert wurden:

- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität (Abschnitt „Studienpool und Qualität der Daten“)
- Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer systematischer Übersichten
- Internationale Empfehlungen
- Übertragbarkeit der Daten (Abschnitt „Vergleich verschiedener Screeningstrategien und Empfehlungen zu Screeningstrategien“)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.2.1 bis 6.2.4 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.2.1 Bewertung und Interpretation der in den Vorbericht eingeschlossenen Studien

6.2.1.1 Fehlende Datenbasis zur Beurteilung des Endpunkts invasives Zervixkarzinom

In 2 Stellungnahmen wurde festgehalten, dass der Endpunkt invasives Zervixkarzinom „mangels Datenbasis nicht“ habe „bewertet“ / „beurteilt“ werden können.

Wie im Vorbericht dokumentiert, konnten jedoch für alle eingeschlossenen Studien Daten zum Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms dargestellt werden. Dabei lieferten 4 dieser Studien (NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN) auswertbare Daten zur zweiten Screeningrunde. Für diese zweite Screeningrunde ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention, d. h., 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, bei denen alleine ein zytologiebasiertes Verfahren angewandt wurde.

Für den Abschlussbericht ergab sich keine Änderung.

6.2.1.2 Widerspruch zwischen den Daten aus ARTISTIC und dem Fazit des Vorberichts

Ein Stellungnehmender merkte an, dass das Fazit des Vorberichts im Widerspruch zu den aus ARTISTIC gewonnenen Erkenntnissen stehe. Mit Verweis auf für ARTISTIC berichtete Daten wurde als Begründung angeführt, dass sich beim Vergleich der Untersuchungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Identifikation von CIN 2+ für die erste Screeningrunde abgezeichnet habe. Die zitierte Abbildung (Fig. 12 in [56]) enthält keine vergleichenden Daten, sondern eine Auswertung über die Untersuchungsgruppen hinweg. Folglich können diese nicht zur Untermauerung dieser Einschätzung herangezogen werden. Es trifft zu, dass ARTISTIC alleine keine signifikanten Unterschiede zeigt, angesichts der geringen Fallzahlen ist mangelnde Power eine mögliche Erklärung. Die Ergebnisse von ARTISTIC flossen in Meta-Analysen ein. Hier zeigt ARTISTIC weder quantitativ noch qualitativ zur Meta-Analyse widersprüchliche Gruppenunterschiede.

Für den Abschlussbericht ergab sich keine Änderung.

6.2.1.3 Übertragbarkeit der Daten aus Sankaranarayanan 2009

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass trotz der formulierten Bedenken hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus Sankaranarayanan 2009 Teilergebnisse hieraus in die Nutzenbewertung eingeschlossen worden seien. Hier liegt ein Missverständnis vor: Die Daten wurden lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt. Sie wurden jedoch wegen der offensichtlich fehlenden Übertragbarkeit auf den hiesigen Kontext (screeningnaive Population, einmalige Intervention in einem Schwellenland) nicht im Rahmen der Generierung von Nutzensaussagen berücksichtigt. Hierauf wurde an mehreren Stellen des Vorberichts hingewiesen (Abschnitt 5.3, 5.3.10 und Kapitel 6) [158]. Um weitere

Missverständnisse auszuschließen, wurden die Daten zu dieser Studie im vorliegenden Abschlussbericht in Anhang N verschoben.

6.2.1.4 Sicherheit der Nutzaussagen

Ein Stellungnehmender forderte vor dem Hintergrund der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zugunsten der Interventionsgruppe eine insgesamt positivere abschließende Bewertung des Nutzens des HPV-Tests im Primärscreening. Hierzu ist anzumerken, dass nicht für alle betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden konnte. Dennoch konnten, wie nachfolgend nochmals dargestellt nach dem im Vorbericht in Abschnitt 4.4.2 beschriebenen Vorgehen unter der Voraussetzung der Erfüllung bestimmter Kriterien Aussagen zu Gruppenunterschieden getroffen werden.

Da sich in der Meta-Analyse für den Endpunkt Auftreten von CIN 3+ in Screeningrunde 1 eine heterogene Datenlage ergab, wurde kein gepoolter Schätzer berechnet. Dennoch konnte anhand des Forest Plots aufgrund der deutlichen Mehrzahl (Gesamtgewicht aus einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten mindestens 80 %) der heterogenen, aber gleichgerichteten Studienergebnisse und der in der Mehrzahl statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (Gesamtgewicht mindestens 50 %) auf eine Zunahme der Diagnosen geschlossen werden. Selbiges gilt für die Identifikation von CIN 3 / CIS in Screeningrunde 1. Auch in der Meta-Analyse für den Endpunkt Auftreten von CIN 3 / CIS in Screeningrunde 2 ergab sich eine heterogene Datenlage, weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Fällen wurde das 80-Prozent-Kriterium für das Gesamtgewicht der gleichgerichteten Effekte knapp verfehlt: Die NTCC 1-Daten, die keinen Gruppenunterschied zeigten, gingen mit einem Gesamtgewicht von 22 % in die Analyse ein. Zwar wiesen mehr als 50 % der heterogenen, aber gleichgerichteten Ergebnisse einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied auf, wegen des knapp verfehlten Kriteriums für gleichgerichtete Effekte konnte bei hohem Verzerrungspotenzial jedoch lediglich ein Anhaltspunkt für ein vermindertes Auftreten von CIN 3 / CIS festgestellt werden.

In den beiden Fällen, in denen ein gepoolter Schätzer in der Meta-Analyse berechnet wurde, konnte aufgrund des attestierten hohen Verzerrungspotenzials der Studien auf der jeweiligen Endpunktebene jeweils lediglich ein Hinweis anstelle eines Belegs ausgesprochen werden.

Es ergab sich kein Änderungsbedarf.

In einer weiteren Stellungnahme wurden Zweifel an der Robustheit der diesem Bericht zugrunde liegenden Daten aufgrund von Schwächen der zum Einsatz gekommenen weiterführenden Diagnostik in Kombination mit niedrigen Ereignisraten für Neuerkrankungen angebracht. Unter Nennung einer aktuellen Publikation [159] wird berichtet, dass die Diagnosen der unter Kolposkopie entnommenen Gewebeproben zu einem erheblichen Anteil nicht mit den Diagnosen übereinstimmten, die unter Auswertung von im Rahmen einer Konisation oder Hysterektomie entnommenen Gewebeproben gestellt würden.

Sofern den für die Nutzenbewertung herangezogenen Daten ein systematischer Fehler zugrunde liegt, gilt dieser jeweils für beide untersuchten Studienarme. Details über die in den abgefragten Registern dokumentierten histologischen Befunde (Ergebnis Kolposkopie / Biopsie oder Histologie des im Rahmen der Therapie entnommenen Gewebes) fehlen. Dieser Aspekt ist unter die kritisierten fehlenden Angaben zur Qualität der verwendeten Register zu subsumieren. Die fehlenden Angaben zur Qualität und Vollständigkeit der abgefragten Register haben im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials dazu beigetragen, dass den eingeschlossenen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert wurde. Da die Einschätzung des Verzerrungspotenzials, wie in Abschnitt 4.4.2 beschrieben, von Relevanz für die Sicherheit der Nutzaussage ist, findet die vom Stellungnehmenden adressierte Unsicherheit hinsichtlich der Robustheit der Daten bereits Berücksichtigung.

Es ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

6.2.1.5 Unzureichende Beobachtungsdauer

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass es aus „tumorbiologischen Erwägungen“ unzureichend sei, die Fragestellung des Berichts anhand von Daten zu beantworten, die sich auf einen Beobachtungszeitraum von nur 2 Screeningrunden beziehen.

Die zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts herangezogenen Daten liefern vor dem Hintergrund der diskutierten offenen Fragen und Unsicherheiten die dargestellten Hinweise auf und den Anhaltspunkt für einen Nutzen einer HPV-basierten Screeningstrategie gegenüber einer allein zytologiebasierten Screeningstrategie. Das Institut stimmt aber zu, dass für die Erhöhung der Sicherheit der beobachteten Effekte längere Beobachtungsverläufe wünschenswert sind.

Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.1.6 Fehlen von Daten zur Überdiagnose und Übertherapie aufgrund zu kurzer Studiendauer

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass basierend auf den Daten des Vorberichts unklar bleibe, ob es sich bei den zusätzlich diagnostizierten Dysplasien um Überdiagnosen handele, weil sie sich bei ausbleibender Identifikation ggf. zurückgebildet hätten. Geschuldet sei diese Unklarheit der zu kurzen Beobachtungsdauer der zurate gezogenen Studien. Das Risiko der Überdiagnose und Übertherapie ausgehend von der Identifikation von hochgradigen Dysplasien, die sich ggf. nie zu einem invasiven Zervixkarzinom weiterentwickelt hätten, trifft für beide Screeningtests gleichermaßen zu. Dies wurde sowohl im Hintergrund als auch in der Diskussion problematisiert. Aufgrund der vergleichsweise hohen Wahrscheinlichkeit dieser hochgradigen Dysplasien für eine Progression zum invasiven Zervixkarzinom und der im Vergleich zum invasiven Zervixkarzinom geringeren Invasivität einer Therapie von CIN 3 / CIS gilt die Behandlung von CIN 3 / CIS jedoch als klinisch relevant. Folglich würden auch längere Beobachtungsdauern an dieser Stelle keine zusätzlichen Informationen liefern.

Es ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

6.2.1.7 Fehlen einer evidenzbasierten Follow-up-Strategie für Frauen mit Zytologie-negativem aber HPV-positivem Screeningtestergebnis

Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass der vorliegende Bericht keine Evidenz für das weitere Management von Frauen mit Zytologie-negativem, aber HPV-positivem Screeningtestergebnis liefere. Das trifft zu. Die große Variabilität der in diesen Studien verwendeten Screeningstrategien machte es unmöglich, die Studienergebnisse in Form von Sensitivitätsanalysen untereinander zu vergleichen, um mögliche Effektmodifikatoren prüfen zu können. Konkreten Aufschluss über eine geeignete Managementstrategie für die problematisierte Population können Studien geben, die verschiedene Strategien im Rahmen eines RCT untersuchen.

Im Rahmen der systematischen Recherche zur Fragestellung des vorliegenden Berichts konnten keine derartigen Studien identifiziert werden.

Rijkaart et al. [160] führten jedoch eine Post-hoc-Analyse einer populationsbasierten Kohortenstudie (VUSA-Screen) durch, um 14 verschiedene Triagestrategien für Frauen mit einem positiven HPV-Testbefund zu untersuchen. Endpunkte der Studie waren das kumulative 2-Jahres-Risiko für CIN 3+, die Kolposkopie-Überweisungsrate, sowie der PPW und NPW. 5 dieser Strategien waren Triagestrategien ohne wiederholten Test und 9 der untersuchten Triagestrategien beinhalteten eine Testwiederholung (Zytologie, hrHPV, HPV-16 / 18-Genotypisierung, oder HPV-16 / 18 / 31 / 33 / 45-Genotypisierung). Die Ergebnisse wurden für Nicht-Teilnahme an vorgesehenen Wiederholungstests adjustiert. Die Strategie ohne Testwiederholung mit dem höchsten NPW war die kombinierte Triage-Strategie mit Zytologie plus HPV-16 / 18 / 31 / 33 / 45-Genotypisierung (98,9 %; [95 %-KI 97,6 %; 99,5 %]) – jedoch verbunden mit einer Kolposkopierate von 58,1 % [95 %-KI 55,4 %; 60,8 %]. 8 der 9 Triagestrategien mit einer Testwiederholung hatten einen NPW von 98 % und höher. Von diesen hatte die Strategie zytologische Triage mit einem zytologischen Wiederholungstest nach 12 Monaten die geringste Kolposkopierate (33,4% [95 %-KI 30,2 %; 36,7 %]) und einen NPW von 99,3 % [95 %-KI 98,1 %; 99,8 %].

In einer Stellungnahme wurde konstatiert, dass im vorliegenden Bericht keine Empfehlung für eine bestimmte Screeningstrategie ausgesprochen werden könne. Das trifft zu. Allerdings weisen die Studien einheitliche Kontextbedingungen auf (siehe 6.1.5).

Es ergab sich keine Änderung für den Abschlussbericht.

6.2.2 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

6.2.2.1 Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien

Im Rahmen der Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Einbeziehung von ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien zur Beantwortung der Fragestellung „unangebracht“ bzw. „bedenklich“ sei.

Ein vorgebrachtes Argument für die Kritik war, dass für die Bewertung des Nutzens eines zytologiebasierten Screenings des Zervixkarzinoms keine RCTs zurate gezogen wurden. Dem ist zu entgegnen, dass zum einen die Bewertung der zytologiebasierten Früherkennung des Zervixkarzinoms nicht Gegenstand der Fragestellung des vorliegenden Berichts ist. Zum anderen wird der Nutzen des zytologiebasierten Screenings gegenüber keinem Screening aufgrund der beobachteten Langzeiteffekte hinsichtlich der Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms akzeptiert.

Als weiteres Argument wurde angeführt, dass durch die ausschließliche Berücksichtigung von RCTs relevante Daten zu den für die Patienten entscheidenden Wirkungen medizinischer Maßnahmen im Alltag nicht berücksichtigt würden. In diesem Zusammenhang wurde insbesondere auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung der verfügbaren Daten aus dem Wolfsburger Modell [161,162] sowie der im Rahmen der Erörterung genannten dänischen Studie Kjaer et al. 2010 [163] hingewiesen. Eine Würdigung dieser Studien findet sich in Abschnitt 6.2.3. Wie in den Methoden 4.0 [83] erläutert, ist die Grundvoraussetzung für eine Nutzenbewertung der Nachweis von Kausalität. Hierzu bedarf es einer vergleichenden Untersuchung, die derart durchgeführt wird, dass ein beobachteter Effekt auf eine einzige Einflussgröße zurückgeführt werden kann. Von maßgeblicher Bedeutung in solchen Untersuchungen ist dabei die Vermeidung einer Ungleichverteilung möglicher bekannter und unbekannter Einflussgrößen. Es ist unbestritten, dass die Randomisierung durch das ihr zugrunde liegende zufällige Zuteilungsprinzip das derzeit zuverlässigste Instrument zur Gleichverteilung von solchen Faktoren und damit zur Vermeidung von systematischen Gruppenunterschieden ist. Demgegenüber bergen andere Studientypen aufgrund potenziell verzerrter Ergebnisse das Problem, dass die beobachteten Effekte nicht sicher auf die Intervention von Interesse zurückzuführen sind und eine Kausalität damit nicht zu belegen ist.

Auch für die Bewertung des Schadenspotenzials müssen ergebnissichere Studien, die kausal begründete Zusammenhänge wiedergeben, zurate gezogen werden. Die Methodik des Instituts [83] sieht deshalb eine Schadensbewertung basierend auf der Datenbasis für die Nutzenbewertung vor. Bedauerlicherweise wurden in den 6 für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten RCTs keine Daten zum möglichen Schaden der zum Einsatz gekommenen Screeningstrategien berichtet. An dieser Stelle ist es aus Sicht des Instituts aber sinnvoller, diese Wissenslücke zu beschreiben, als auf ergebnisunsicherere Studien zurückzugreifen.

Zusammenfassend ergab sich kein Änderungsbedarf.

6.2.2.2 Ausschluss von Ergebnissen auf Basis von weniger als 70 % der auszuwertenden Patientendaten

In einer Stellungnahme wurde die Nichtberücksichtigung der in ARTISTIC erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu psychosozialen Aspekten kritisiert. Wie in Abschnitt 5.3.7 dokumentiert, eigneten sich die für ARTISTIC berichteten Ergebnisse aufgrund eines zu niedrigen Rücklaufanteils der versendeten Fragebögen zur Erhebung der interessierenden Daten sowie der fehlenden langfristigen Erhebung dieser Daten nicht für eine

Analyse der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. psychosozialer Aspekte. Von dem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass in der Literatur niedrigere Rücklaufanteile in Bezug auf die Erhebung der Patientenzufriedenheit akzeptiert würden [164]. Zudem wurde hinsichtlich des geforderten Mindestrücklaufanteils Willkür unterstellt.

Die zur Verfügung gestellte Publikation beinhaltet keine Ausführungen zum Thema Nichtberücksichtigungsanteil. Vielmehr ist es so, dass die in der berichteten Studie zurate gezogene Ausgangsdatenbasis auf den Ergebnissen einer Patientenbefragung mit einer Rücklaufquote von 57 % beruht und diesem Sachverhalt keine weitere Aufmerksamkeit gewidmet wird. Demgegenüber wurde bereits im vorläufigen Berichtsplan zum vorliegenden Abschlussbericht a priori festgelegt, dass in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht einbezogen werden, insbesondere wenn die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h., der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. Diesem Vorgehen liegt zugrunde, dass solche Daten aus Sicht des Instituts keine validen Schlussfolgerungen mehr zulassen. Dieses Vorgehen kann als vergleichsweise liberal betrachtet werden, da – wie bereits im Berichtsplan beschrieben – in der Literatur zum Teil schon Nichtberücksichtigungsanteile von 20 Prozentpunkten als nicht mehr aussagekräftig betrachtet werden [78].

Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.2.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf neue HPV-Tests

Von einem Stellungnehmenden wurde auf die Empfehlungen eines Expertengremiums zur Bewertung neuer HPV-Tests für das Primärscreening des Zervixkarzinoms [165] verwiesen, die im Kapitel „Methoden“ des vorliegenden Berichts reflektiert werden sollten. Die Fragestellung des Berichts beinhaltet weder die Identifikation zu erfüllender Kriterien für zukünftige HPV-Tests noch die vergleichende Bewertung der diagnostischen Testgüte solcher Tests außerhalb der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, dass hinsichtlich der Kriterien für den Studieneinschluss in die Nutzenbewertung keine Einschränkungen hinsichtlich der einzusetzenden HPV-Tests erfolgten.

Es ergab sich kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

6.2.3 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien

Eine Stellungnahme beinhaltete mit Verweis auf eine vorausgegangene Kritik an der vorliegenden Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien Vorschläge für weitere einzubeziehende Studien. Genannt wurden das Wolfsburger Modell [161,162] und die „POBASCAM-Studie“. Während der Erörterung wurde von einem weiteren Stellungnehmenden zudem die dänische Studie Kjaer et al, 2010 [163] angegeben.

Das Wolfsburger Modell ist ein Projekt der Deutschen Betriebskrankenkasse, des Klinikums der Stadt Wolfsburg und des Gesundheitsverbands 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 1-armige prospektive Studie ohne Vergleichsgruppe. Die Studie erfüllte deshalb nicht die Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung. Dies ist im Vorbericht und im vorliegenden Abschlussbericht in Anhang F – „Liste der gesichteten Publikationen aus dem Anhörungsverfahren“ dokumentiert. Designbedingt sind aus dieser Studie keine vergleichenden Aussagen zu patientenrelevanten bzw. ergänzend darzustellenden Endpunkten ableitbar.

Bei der in einer Stellungnahme angebrachten „Untersuchung zur POBASCAM-Studie“, die zeigen soll, dass es mit der primären HPV-Diagnostik und folgender Zytologie zu keinen erhöhten Kolposkopieraten kommt handelt es sich um keine Auswertung der in den Vorbericht eingeschlossenen POBASCAM-Studie, sondern um eine Post-hoc-Analyse der Kohortenstudie VUSA-Screen [160]. Gegenstand dieser Analyse ist eine statistische post-hoc Analyse zu 14 unterschiedlichen Screeningstrategien für eine Subpopulation der VUSA-Screen-Kohorte mit initial HPV-positiven Frauen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung basieren folglich nicht auf tatsächlich durchgeführten Screeningstrategien und eignen sich insbesondere deshalb nicht als relevante Daten für den in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend darzustellenden Endpunkt krankheitsbezogener Aufwand. Zudem stellt eine Änderung des krankheitsbezogenen Aufwands alleine keinen patientenrelevanten Nutzen im Sinne des vorliegenden Berichts dar. Hierzu bedarf es gleichzeitig der Informationen zur Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“).

Die im Rahmen der Erörterung genannte prospektive populationsbasierte dänische Studie Kjaer et al. 2010 [163] untersuchte das mit einem positiven HPV-Test bzw. einer persistierenden HPV-Infektion verbundene Risiko für die Identifikation einer hochgradigen Dysplasie bzw. des invasiven Zervixkarzinoms. Ursprünglich wurden mehr als 11 000 Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren eingeschlossen, die einer vorausgegangenen Einladung zur Teilnahme gefolgt waren. Hiervon folgten ca. 8700 Frauen der darauffolgenden Einladung zur zweiten Untersuchung. Zu beiden Zeitpunkten wurde den Frauen im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung Probenmaterial für einen HC2-hrHPV-Test entnommen, das für das weitere Management jedoch keine Bedeutung hatte. Nach dem Ausschluss weiterer ursprünglich in die Studie aufgenommenen Teilnehmerinnen wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,9 Jahren für etwa 7500 Frauen mit einem medianen Alter von 28 Jahren über das Pathologieregister gewonnene Daten zu zervikalen Dysplasien und Karzinomen ausgewertet. Die Auswertung der verfügbaren Daten ergab, dass eine über 2 Jahre persistierende Infektion mit dem hrHPV-Typ 16 das größte Risiko für CIN 3+ birgt. Demgegenüber waren persistierende Infektionen mit anderen hrHPV-Typen und Neuinfektionen mit hrHPV-Typen mit einem niedrigeren Risiko für CIN 3+ verbunden; für Frauen, deren HPV-Test zu beiden Untersuchungsterminen negativ ausgefallen war, wurde das niedrigste Risiko für CIN 3+ berichtet. Mit Verweis auf die existierenden Unklarheiten hinsichtlich einer adäquaten Definition und der Identifikation der Persistenz

einer HPV-Infektion sehen die Autoren Potenzial für die Gestaltung zukünftiger Screeningstrategien, die eine HPV-Diagnostik mit Genotypisierung integrieren. Frauen mit negativem HPV-Testergebnis könnten auf die regelmäßige Teilnahme am Screening verzichten.

Da der zur Anwendung gekommene HPV-Test keine Auswirkungen auf das Management der Studienteilnehmerinnen hatte, können hinsichtlich der Fragestellung des Berichts keine Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden. Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zudem keine relevanten Studien identifiziert, in denen HPV-Typ-stratifizierte Screeningstrategien zum Einsatz kamen. Der in 4 der 6 eingeschlossenen Studien verwendete HC2-Test ermöglicht keine Unterscheidung einzelner HPV-Typen innerhalb der nachweisbaren 13 hrHPV-Typen. Bei der verwendeten PCR in den verbleibenden 2 Studien (POBASCAM und SWEDESCREEN) ist eine solche Unterscheidung zwar prinzipiell möglich, es wurden jedoch keine derartigen Daten berichtet. Auch die im Rahmen der Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern identifizierten laufenden Studien werden basierend auf den aktuell verfügbaren Informationen zu diesem Thema voraussichtlich keine Daten liefern. Hingegen kann die bereits im Vorbericht aufgegriffene HPV-FOCAL-Studie [151] Aufschluss über ein geeignetes Screeningintervall für HPV-negativ befundene Frauen geben.

Zusammenfassend ergaben sich hierdurch keine Konsequenzen für den Abschlussbericht.

6.2.4 Sonstiges

6.2.4.1 Diagnostische Testgüte Zytologie vs. HPV-Test

In 2 Stellungnahmen wurde die grundsätzliche Eignung des HPV-Tests als Screeningtest infrage gestellt. Zudem wurde bezweifelt, dass kommunizierte Werte zur Sensitivität des HPV-Tests auf den Versorgungsalltag zutreffen. Im Rahmen der Erörterung wurde dieser kritischen Haltung mit Verweis auf eine neue Publikation [166] Nachdruck verliehen. Farnsworth berichtet über eine retrospektive Auswertung von Patientendaten von Frauen mit der Diagnose CIN 2+ und verfügbaren vorausgegangenen HPV-Testergebnissen bis 30 Monate vor der Diagnosestellung. Der zum Einsatz gekommene HPV-Test und der Grund für die Testentnahme waren nicht bekannt. Es wird berichtet, dass für 15 % der betrachteten Frauen mit einem CIN 2+-Ereignis (n = 1683) mindestens ein negatives HPV-Testergebnis vorlag. Wieviele Frauen mindestens ein positives HPV-Testergebnis aufwiesen wird nicht berichtet. Für die Frauen, die eine negative Zytologie im betrachteten vorausgegangenen Zeitraum hatten wird ein Anteil von 22 % angegeben.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung 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. Hierzu genügt es nicht festzustellen, inwieweit ein Screeningtest einem anderen Screeningtest hinsichtlich einer korrekten Identifizierung von Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein

Zervixkarzinom überlegen ist. Vielmehr geht es darum herauszufinden, inwieweit sich eine zuverlässigere Identifikation von Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Zervixkarzinom auf die patientenrelevanten Endpunkte auswirkt. Solche Aussagen sind ausgehend von besseren Informationen zur diagnostischen Testgenauigkeit eines Screeningtests nicht möglich. Hierzu bedarf es prospektiver vergleichender Studien. Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens eines Screeningtests liefern RCTs, weil sie, sofern methodisch adäquat und der Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Wie in den für den vorliegenden Bericht relevanten Studien geschehen, wird dabei kein isolierter Test, sondern eine Screeningstrategie, in der der interessierende Test eine maßgebliche Komponente darstellt und Auswirkungen auf das Management in Abhängigkeit vom Testergebnis hat, vergleichend hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht. Schätzer der diagnostischen Testgüte der untersuchten Screeningstrategie (nicht des Einzeltests) aus solchen Studien wären in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt worden. Dazu bedurfte es jedoch solcher Daten, die für das Ableiten einer vollständigen Vierfeldertafel notwendig sind. Diese Anforderung wurde jedoch lediglich von einer der 6 eingeschlossenen Studien erfüllt (Anttila 2010), weshalb basierend auf der vorliegenden Nutzenbewertung keine zuverlässigen Schlussfolgerungen zur vergleichenden Häufigkeit von falsch negativen und falsch positiven Befunden getroffen werden können.

Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.4.2 „Methodisch korrekte“ zytologische Klassifikation

Im Rahmen einer Stellungnahme wurde vorgebracht, dass der Vorbericht vollständig die Tatsache unterschlage, dass eine HPV-Infektion nicht nur durch molekularbiologische Tests nachweisbar sei, sondern auch durch die Zytologie. Es wurde argumentiert, dass anhand bestimmter mikroskopisch sichtbarer Zellveränderungen auf eine HPV-Infektion geschlossen werden könne. Bei Vorliegen dieser Kriterien sei für die gewählte Auslegung der Münchener Nomenklatur [167] ein Pap-II-Befund festzuhalten, der als negativer Screeningtest zu werten sei. Ein HPV-Test werde an dieser Stelle zu einem positiven Screeningtestergebnis und damit zu einem weiteren Management führen. Aus diesem Grund bestehe die Notwendigkeit, die Screeningbefunde für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten, die der Gruppe „HPV-positiv, zytologisch-negativ“ zuzuordnen seien, neu zu bewerten.

Von dem Stellungnehmenden wurden keine Konsequenzen für eine Screeningstrategie beschrieben, die sich aus der Anwendung der eingebrachten Auslegung der Münchener Nomenklatur ergeben würden.

Die vergleichende Nutzenbewertung der Anwendung einer bestimmten zytologischen Klassifikation ist nicht Gegenstand der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden a priori keine zytologischen Tests bzw. Klassifikationsschemata zu deren Auswertung ausgeschlossen. Folglich wäre eine Studie, die die zur Verfügung gestellte Auslegung der Münchener Nomenklatur [167] verwendet hätte, eingeschlossen worden.

Hinsichtlich der vom Stellungnehmenden vermuteten Verbesserungen der Schätzer für die diagnostische Testgüte der Zytologie sei darauf hingewiesen, dass die vorliegende Nutzenbewertung basierend auf patientenrelevanten Endpunkten und nicht auf Maßen der diagnostischen Testgüte erfolgte (siehe hierzu auch Abschnitt 6.2.4.1).

Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

6.2.4.3 Nichteignung des HPV-Tests für die Entdeckung der Zielerkrankung

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass eine Infektion mit HPV „zwar eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs“ sei. Dabei führe der Großteil der HPV-Infektionen zu keiner Erkrankung, sodass eine HPV-Diagnostik lediglich dafür geeignet sei eine in der Regel nur vorübergehende Infektion, nicht jedoch eine Erkrankung zu identifizieren. Unter Einsatz des HPV-Tests im Primärscreening bedürfe es im Fall eines positiven Testergebnisses der weiterführenden Diagnostik zur Identifikation des Zervixkarzinoms bzw. seiner Vorstufen.

Das Institut stimmt der Aussage hinsichtlich der Rolle der HPV bei der Entstehung des invasiven Zervixkarzinoms zu (siehe hierzu auch Abschnitt 1.1.2 und 1.1.3). Dieses Argument begründet jedoch die Annahme, dass sich eine HPV-Diagnostik als Screeningtest eignet. Die zugrunde liegende Rationale ist die Identifikation derjenigen symptomlosen Frauen, die ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms aufweisen. In Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich dabei zumindest ein Hinweis auf die praktische Eignung.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass sowohl ein HPV-Test als auch ein zytologiebasierter Screeningtest keine Diagnose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte liefert. Es bedarf in beiden Fällen der weiterführenden Diagnostik zur Abklärung, ob eine therapiebedürftige Erkrankung oder eine Vorstufe der Erkrankung vorliegt.

Des Weiteren wird in der Stellungnahme konstatiert, dass eine Umstellung auf ein HPV Primärscreening nicht zwingend eine Verbesserung offeriere. Begründet wird dies mit dem Verweis auf Auswertungen, die zeigen, dass nicht alle Zervixkarzinome HPV-DNA-positiv sind [168,169]. In beiden zur Verfügung gestellten Untersuchungen wurden retrospektiv in Paraffin eingelegte Gewebeproben invasiver Zervixkarzinome unterschiedlichen Alters und / oder unterschiedlicher Herkunft hinsichtlich der Nachweisbarkeit von HPV ausgewertet. Dabei wurden 81,5 % [168] bzw. 85 % [169] HPV-positiv getestet. Für den fehlenden Nachweis von HPV in den übrigen Proben wurden als mögliche Ursachen eine niedrige Viruslast, degeneriertes Probenmaterial, eine Fehlklassifikation des Probenmaterials (andere Tumorentität) und vor allem technische Einschränkungen hinsichtlich der verwendeten HPV-Nachweisverfahren diskutiert. In der Literatur finden sich zudem Befunde, die insbesondere Adenokarzinome wiederholt als HPV-negativ klassifizieren [170]. Es ist unklar, ob den Adenokarzinomen, die etwa 11 % der Erkrankungen des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland ausmachen [141], möglicherweise eine im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom, das in Deutschland etwa 80 % der Zervixkarzinomerkrankungen ausmacht [141],

HPV-unabhängige Ätiologie zugrunde liegt und ob diese in der Folge durch Einsatz einer HPV-Diagnostik im Primärscreening des Zervixkarzinoms übersehen werden würden. Sofern dem so wäre, träfe diese Annahme ausschließlich für solche Screeningstrategien zu, die alleine einen HPV-Test als Screeningtest einsetzen. Derart differenzierte Ergebnisse wurden lediglich für ARTISTIC, POBASCAM und SWEDESCREEN berichtet (siehe Tabelle 15). Hierbei handelt es jeweils um Studien, die eine Kombination aus HPV-Diagnostik und Zytologie untersuchten. Vor dem Hintergrund der diskutierten Verwendung von Registerdaten ist unklar, ob in diesen Fällen die Adenokarzinome im Rahmen der Screeningstrategie oder außerhalb dieser diagnostiziert wurden. Zusammengefasst können auf der Basis der für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Daten zu dieser Thematik keine Schlussfolgerungen getroffen werden.

Es ergaben sich keine Änderungen für den Abschlussbericht.

6.2.4.4 Auswirkungen der Qualitätssicherungsmaßnahmen gem. § 135 Abs. 2 SGB V

2 Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass bereits die jüngeren gesetzlich vorgeschriebenen Maßnahmen zur Qualitätssicherung des Primärscreenings des Zervixkarzinoms nach § 135 Abs. 2 SGB V zu einer Verbesserung des zytologiebasierten Screenings in Deutschland mit einer möglichen Auswirkung auf die Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms beitragen.

Die im vorliegenden Bericht zitierten Angaben zur Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland gelten für die Jahre 2005 und 2006 und spiegeln die aktuellsten verfügbaren Zahlen wider (siehe Abschnitt 1.1.1). Neue Auswertungen sind erst wieder in 2012 zu erwarten.

Unabhängig davon, ob sich aus den genannten Maßnahmen ein Effekt auf die Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland ergibt, sei darauf hingewiesen, dass in den eingeschlossenen Studien umfangreiche Qualitätssicherungsmaßnahmen in jeweils beiden Studienarmen berichtet wurden. Die Tatsache, dass trotzdem die dargestellten Effektunterschiede erzielt werden konnten, lässt die Schlussfolgerung zu, dass mit einer HPV-basierten Screeningstrategie ein zusätzlicher Effekt über den der qualitätsgesicherten Zytologie hinaus erzielt werden kann.

Es ergaben sich keine Änderungen für den Abschlussbericht.

6.2.4.5 Vollständigkeit der im Hintergrund berichteten Daten zu HPV- und zytologiebasierten Testverfahren

Mehrere Stellungnehmende kritisierten, dass die im Hintergrund berichteten Daten zu HPV- bzw. zytologiebasierten Testverfahren nicht vollständig seien. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass der Hintergrund des Berichts nicht den Anspruch erhebt, alle derzeit verfügbaren Tests zu erfassen. Zudem wird keine systematische Aufarbeitung aller verfügbaren Daten zur diagnostischen Testgüte dieser Tests angestrebt. Die in den Studien,

auf denen der vorliegende Bericht beruht, zum Einsatz gekommenen Testverfahren werden im Hintergrund beschrieben.

Studien, die im Rahmen der Stellungnahmen genannt wurden, wurden in den Recherchepool und Literaturscreeningprozess aufgenommen. Durch die Sichtung konnten keine weiteren für die Beantwortung der Fragestellung des vorliegenden Berichts relevanten Studien identifiziert werden. Die Zitate der als Volltext geprüften Publikationen finden sich mit Angabe der jeweiligen Einschätzung in Anhang F.

In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass ein schon im Stellungnahmeverfahren zum vorläufigen Berichtsplan genanntes Testverfahren (APTIMA[®] HPV-Test [Gen-Probe Incorporated]) nach wie vor keine Berücksichtigung im Hintergrund gefunden habe. Das trifft nicht zu. Das Testverfahren wurde bereits im endgültigen Berichtsplan in den betreffenden Abschnitt integriert:

„Darüber hinaus existieren HPV-Testverfahren, die Transkripte (Messenger-Ribonukleinsäure [mRNA]) bestimmter DNA-Abschnitte des HPV-Genoms nachweisen. Bspw. ermöglicht der APTIMA[®] HPV-Test (Gen-Probe Incorporated) mittels Hybridisierung und anschließender Amplifikation den qualitativen Nachweis von HPV-mRNA 14 verschiedener nach Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen).“

Darüber hinaus wurden die zur Verfügung gestellten Studien wie oben beschrieben in die Informationsbeschaffung integriert.

Ein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht ergab sich nicht.

7 Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion des kombinierten Endpunkts CIN 3+. Auch bei der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms, einer Komponente dieses kombinierten Endpunkts, zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Für die Komponente CIN 3 / CIS ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Zu beachten ist, dass sich die dargestellten Nutzensaussagen aus Studien ergeben, in denen ab mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) eine Therapie vorgesehen war. Die Behandlung solcher Dysplasien ist in sehr vielen Fällen eine Übertherapie.

Der Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

Da in den Studien, auf denen das Fazit beruht, sehr unterschiedliche Screeningstrategien eingesetzt wurden, kann keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie inklusive Abklärungsalgorithmus ausgesprochen werden. Zu den wenigen Gemeinsamkeiten der Studien gehört, dass das Screeningintervall mindestens 3 Jahre betrug und das Screening in einem populationsweit organisierten und qualitätsgesicherten Kontext stattfand.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Anttila 2010

Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.

Anttila A. Alternative technologies in cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 29.04.2010 [Zugriff: 02.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN23885553>.

Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 2006; 6: 252.

Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 565-571.

Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Nieminen P, Anttila A, Tarkkanen J, Laurila P et al. Test positivity cutoff level of a high risk human papillomavirus test could be increased in routine cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2008; 123(12): 2902-2906.

Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer* 2005; 93(8): 862-867.

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1612-1623.

ARTISTIC

Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51): 1-150.

Kitchener HC. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]. In: ISRCTN Register. 02.02.2010 [Zugriff: 31.01.2011]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25417821>.

Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011; 47(6): 864-871.

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-682.

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; 18(4): 743-748.

Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1): 56-61.

CCCaST

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-1588.

Franco ELF. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus Pap cytology [online]. In: ISRCTN Register. 05.01.2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064>.

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006; 119(3): 615-623.

NTCC 1, NTCC 2

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 249-257.

Ronco G. New technologies for cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 14.07.2010 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN81678807>.

Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 937-945.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 492-501.

Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S230-S232.

Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43 (3): 476-480.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547-555.

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-774.

POBASCAM

Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.

Bulkmans NWJ. High-risk human papillomavirus (HrHPV) in the population research on cervical cancer [online]. In: ISRCTN Register. 10.03.2008 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20781131>.

Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 361-367.

Bulkman NWJ, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, Van Kemenade FJ et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1218-1220.

Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101.

Sankaranarayanan 2009

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1385-1394.

Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 617-623.

SWEDESCREEN

Naucner P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1589-1597.

Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.05.2007 [Zugriff: 07.01.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479375>.

Elfgrén K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.

Naucner P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 88-99.

9 Literatur

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. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. (IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum; Band 90). URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>.
11. 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.
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektiimmunologie 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.

13. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A, Frisch M, Sparen 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1): S1-S15.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *WHO weekly epidemiological record* 2009; 84(15): 118-131.
28. Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Urban und Fischer; 2007.
29. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.
30. Chang AR. Carcinoma in situ of the cervix and its malignant potential: a lesson from New Zealand. *Cytopathology* 1990; 1(6): 321-328.
31. Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention: a follow-up study. *Lancet* 1978; 2(8087): 463-465.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Giersiepen K, Hense HW, Klug SJ, Antes G, Zeeb H. Entwicklung, Durchführung und Evaluation von Programmen zur Krebsfrüherkennung: ein Positionspapier. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2007; 101(1): 43-49.
36. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9): 605-613.

37. Mühlhauser I, Filz M. Screening auf Zervixkarzinom: Informationen zur Beratung von Frauen. *Arznei-telegramm* 2008; 39(3): 29-38.
38. 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.
39. Sanofi Pasteur MSD. Gardasil: Fachinformation [online]. 05.2010 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. GlaxoSmithKline. Cervarix: Fachinformation [online]. 11.2009 [Zugriff: 05.07.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(3): A132-A136.
46. 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.
47. 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).

48. Breitenecker G. Cervical cancer screening: past, present, future. *Pathologe* 2009; 30(Suppl 2): 128-135.
49. 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.
50. 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.
51. Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kühler-Obbarius C. Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. *Pathologe* 1999; 20(1): 34-41.
52. Flenker H. Taschenatlas der gynäkologischen Zytologie. Bremen: IDwerk; 2010.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51): 1-150.
57. Bulk S, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJLM. The Dutch CISOE-A framework for cytology reporting increases efficacy of screening upon standardisation since 1996. *J Clin Pathol* 2004; 57(4): 388-393.
58. Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1980.
59. Hillemanns P. Zervixkarzinom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2004.

60. 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_HPV_2007.pdf.
61. 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.
62. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FAR, McCormick MK, Mitchell AL et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(9): 2599-2605.
63. Gen-Probe. APTIMA HPV [online]. [Zugriff: 09.11.2010]. URL: <http://www.aptima-hpv.de/fuer-labore/aptima-hpv>.
64. Molden T, Kraus F, Karlsen F, Skomedal H, Nygard JF, Hagmar B. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 367-372.
65. 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.
66. 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.
67. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
68. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998; 48(433): 1509-1514.
69. Bell S, Porter M, Kitchener H, Fraser C, Fisher P, Mann E. Psychological response to cervical screening. *Prev Med* 1995; 24(6): 610-616.
70. Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S, Smith D. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(3): 658-662.
71. 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.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
79. 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.
80. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
81. 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.
82. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 327(7414): 557-560.

83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 26.10.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
84. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.
85. Antilla A. Alternative technologies in cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 29.04.2010 [Zugriff: 02.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN23885553>.
86. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 2006; 6: 252.
87. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 565-571.
88. Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Nieminen P, Anttila A, Tarkkanen J, Laurila P et al. Test positivity cutoff level of a high risk human papillomavirus test could be increased in routine cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2008; 123(12): 2902-2906.
89. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer* 2005; 93(8): 862-867.
90. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1612-1623.
91. Kitchener HC. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]. In: ISRCTN Register. 02.02.2010 [Zugriff: 31.01.2011]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25417821>.
92. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011; 47(6): 864-871.
93. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-682.

94. 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; 18(4): 743-748.
95. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1): 56-61.
96. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-1588.
97. Franco ELF. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus Pap cytology [online]. In: ISRCTN Register. 05.01.2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064>.
98. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006; 119(3): 615-623.
99. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 249-257.
100. Ronco G. New technologies for cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 14.07.2010 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN81678807>.
101. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 937-945.
102. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 492-501.
103. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S230-232.

104. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43 (3): 476-480.
105. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547-555.
106. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-774.
107. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.
108. Bulkman NWJ. High-risk human papillomavirus (HrHPV) in the population research on cervical cancer [online]. In: ISRCTN Register. 10.03.2008 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20781131>.
109. Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 361-367.
110. Bulkman NWJ, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, Van Kemenade FJ et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1218-1220.
111. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101.
112. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1385-1394.
113. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 617-623.
114. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1589-1597.

115. Dillner J. Randomized Controlled Trial of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Cancer Screening (SWEDESCREEN) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2007 [Zugriff: 07.01.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479375>.
116. Elfgrén K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.
117. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 88-99.
118. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Localio AR. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
119. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide; AHRQ publication no. 07-EHC001-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. URL: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/PatOutcomes.pdf>.
120. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 622-629.
121. Barlow L, Westergren K, Holmberg L, Talbäck M. The completeness of the Swedish Cancer Register: a sample survey for year 1998. *Acta Oncol* 2009; 48(1): 27-33.
122. Lönnberg S, Leinonen M, Malila N, Anttila A. Validation of histological diagnoses in a national cervical screening register. *Acta Oncol* 28.08.2011 [Epub ahead of print].
123. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2000; 36(17): 2209-2214.
124. McCaffery K, Turner R, Macaskill P, Walter SD, Foong Chan S, Irwig L. Determining the impact of informed choice: separating treatment effects from the effects of choice and selection in randomized trials. *Med Decis Making* 2011; 31(2): 229-236.
125. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, 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.
126. Arbyn M, Cuzick J. International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. *Cancer Lett* 2009; 278(1): 1-2.

127. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
128. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005. (IARC Handbooks of Cancer Prevention; Band 10). URL: <http://com.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>.
129. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing; a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S3/78-S73/89.
130. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3(14): 1-196.
131. Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U et al. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung [online]. 2007 [Zugriff: 16.05.2011]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; Band 58). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta199_bericht_de.pdf.
132. Lyng E, Rebolj M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(12): 699-706.
133. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ Publication no. 11-05156-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 86).
134. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale: AHRQ pub. no. 03-515A [online]. 01.2003 [Zugriff: 19.04.2011]. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.pdf>.
135. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia FAR, Goldie SJ et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2): 304-309.
136. Institute for Clinical Systems Improvement. HPV DNA testing for the screening and monitoring of cervical cancer. Bloomington: ICSI; 2005. (ICSI Technology Assessments; Band 56).
137. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 10.2010 [Zugriff: 26.10.2011]. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf11/cervcancer/cervcancerupd.htm>.

138. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing for cervical screening. Canberra: MSAC; 2003.
139. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M et al. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(6): 485-502.
140. Wentzensen N, Klug SJ. Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(37): 617-622. 617.
141. 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.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf>.
142. Marquardt K, Broschewitz U, Büttner HH, Barten M. Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. *Frauenarzt* 2007; 49(11): 1086-1088.
143. Suba EJ, Donnelly AD, Furia LM, Huynh ML, Raab SS. Cervical cancer prevention for all the world's women: genuine promise resides in skilled quality management rather than novel screening approaches. *Diagn Cytopathol* 2007; 35(3): 187-191.
144. Marquardt K. Brauchen wir ein neues Früherkennungsprogramm? *Cyto-Info* 2011; 30(3): 91-92.
145. Siebert U. Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Schwartz W (Ed). *Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen*. München: Urban & Fischer; 2003. S. 485-502.
146. Siebert U, Mühlberger N, Schöffski O. Evidenzsynthese: Meta-Analysen und Entscheidungsanalysen. In: Schöffski O, Grav von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 261-310.
147. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3). S3/155-S3/163.
148. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J et al. Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland [online]. 2011 [Zugriff: 31.03.2011]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta265_bericht_de.pdf.
149. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany - a decision analysis. *Eur J Cancer* 2011; 47(11): 1633-1646. 1633.

150. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med* 2008; 168(17): 1881-1889.
151. Ogilvie GS, Van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010; 10: 111.
152. Coldman AJ. HPV FOCAL Study: human papillomavirus testing for cervical cancer screening [online]. In: ISRCTN Register. 10.01.2011 [Zugriff: 28.03.2011]. URL: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/pf/79347302>.
153. Ngan HYS. HPV-cytology Testing Versus Cytology Testing for the Detection of High Grade CIN (COCY) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.09.2011 [Zugriff: 12.10.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01058460>.
154. Ronco G. Pilot project on the use of HPV DNA testing as primary screening test for cervical cancer precursors [online]. In: ISRCTN Register. 25.03.2010 [Zugriff: 13.10.2011]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN41319771>.
155. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Salmeron J, Fernandez I, Cruz A, Hernandez P et al. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* 2010; 21(10): 1693-1700.
156. Runowicz CD, Garozzo S. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Curr Oncol Rep* 2008; 10(6): 533-537.
157. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag S10-01 [online]. 29.11.2010 [Zugriff: 04.01.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/S10-01_DWA-BP_HPVT-Test_im_Primaerscreening_des_Zervixkarzinoms.pdf.
158. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag S10-01 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 14.06.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/S10-01_Vorbericht_HPVT-Test_im_Prim%C3%A4rscreening_des_Zervixkarzinoms.pdf.
159. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011; 128(6): 1354-1362.
160. Rijkaart DC, Berkhof J, Van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 11.03.2011 [Epub ahead of print].

161. Luyten A, Scherbring S, Reinecke-Luthge A, Braun BE, Pietralla M, Theiler K et al. Risk-adapted primary HPV cervical cancer screening project in Wolfsburg, Germany: experience over 3 years. *J Clin Virol* 2009; 46(Suppl 3): S5-S10.
162. Laksana A, Luyten A, Sogari A, Pietralla M, Petry KU. Das Wolfburger Pilotprojekt zur Risiko-adaptierten Prävention des Zervixkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2011; 71(4): 3.
163. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(19): 1478-1488.
164. Sack S, Lütters P, Günther W, Erbel R, Jöckel KH, Holtmann G. 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.
165. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124(3): 516-520.
166. Farnsworth A. Screening for the prevention of cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination: an Australian perspective. *Acta Cytol* 2011; 55(4): 307-312.
167. Unbekannt. Münchner Nomenklatur [online]. [Zugriff: 14.07.2011]. URL: http://www.dg-z.de/cms/upload/pdf/Mnchner_Nomenklatur.doc.
168. Alemany L. Time trends in the HPV types distribution in cervical cancer. In: 25th International Papillomavirus Conference: clinical and educational Workshop; 08.-14.05.2009; Malmö, Schweden; abstract book. 2009. S. 03:01.
169. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-1056.
170. Odida M, De Sanjose S, Sandin S, Quiros B, Alemany L, Lloveras B et al. Comparison of human papillomavirus detection between freshly frozen tissue and paraffin embedded tissue of invasive cervical cancer. *Infect Agent Cancer* 2010; 5: 15.
171. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
172. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

173. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(1): 41-47.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

EMBASE 1980 to 2011 June 30

Es wurden folgende Filter übernommen: Wong (2006) [171] – *RCT: Embase, Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - Systematic Review: Embase, High specificity strategies*

#	Searches
1	exp uterine cervix cancer/
2	(cervical* or cervix*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Wart virus/
5	exp uterine cervix cytology/
6	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv).ti,ab.
7	or/4-6
8	(screen* or test* or inspection* or detect*).ti,ab.
9	7 and 8
10	random*.tw.
11	placebo*.mp.
12	double-blind*.tw.
13	or/10-12
14	and/3,9,13
15	(meta analysis* or systematic review or medline).tw.
16	and/3,9,15
17	or/14,16

2. Medline

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to June Week 4 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 30, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 30, 2011

Es wurden folgende Filter übernommen: *RCT*: Lefebvre (2008) [172] - *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-and precision maximizing version (2008 revision)* - *Systematic Review*: Wong (2006) [173] – Medline, *High specificity strategies*

#	Searches
1	Uterine Cervical Neoplasms/
2	Cervical Intraepithelial Neoplasia/
3	(cervical* or cervix*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Papillomaviridae/
6	Vaginal Smears/
7	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv).ti,ab.
8	or/5-7
9	(screen* or test* or inspection* or detect*).ti,ab.
10	8 and 9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	randomized.ab.
14	placebo.ab.
15	clinical trial as topic/
16	randomly.ab.
17	trial.ti.
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	(animals not (humans and animals)).sh.
20	18 not 19
21	and/4,10,20
22	cochrane database of systematic reviews.jn.

#	Searches
23	search.tw.
24	meta analysis.pt.
25	medline.tw.
26	systematic review.tw.
27	or/22-26
28	and/4,10,27
29	or/21,28

Suchoberfläche: Pubmed

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search cervical*[tiab] or cervix*[tiab]
#2	Search (smear*[tiab] or cytology[tiab] or cytological[tiab] or papillomavirus*[tiab] or hpv[tiab]) AND (screen*[tiab] or test*[tiab] or inspection*[tiab] or detect*[tiab])
#3	Search #1 AND #2
#4	Search #3 NOT Medline[sb]
#5	Search systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab]
#6	Search trial[tiab] or random*[tiab] or placebo*[tiab] OR groups[tiab]
#7	Search clin*[tiab] AND trial*[tiab]
#8	Search (singl*[tiab] or doubl*[tiab] or trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) and (blind*[tiab] or mask*[tiab])
#9	Search #6 or #7 or #8
#10	Search #4 AND (#5 or #9)

3. The Cochrane Library

Erstrecherche

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 8, 2010 of the Cochrane Library
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 2, 2010 of the Cochrane Library

ID	Search
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees
#2	MeSH descriptor Cervical Intraepithelial Neoplasia explode all trees
#3	(cervical* or cervix*):ti,ab
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Papillomaviridae explode all trees
#6	MeSH descriptor Vaginal Smears explode all trees
#7	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv):ti,ab
#8	(#5 OR #6 OR #7)
#9	(screen* or test* or inspection* or detect*):ti,ab
#10	(#8 AND #9)
#11	(#4 AND #10)

Suchoberfläche: CRD

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

		Search
#	1	MeSH Uterine Cervical Neoplasms EXPLODE 1 2 3 4
#	2	MeSH Cervical Intraepithelial Neoplasia EXPLODE 1
#	3	cervical* OR cervix*
#	4	#1 or #2 or #3
#	5	MeSH Papillomaviridae EXPLODE 1 2 3 4
#	6	MeSH Vaginal Smears EXPLODE 1 2 3
#	7	smear* OR cytology OR cytological OR papillomavirus* OR hpv
#	8	#5 or #6 or #7
#	9	screen* OR test* OR inspection* OR detect*
#	10	#8 and #9
#	11	#4 and #10

Nachrecherche

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 6 of 12, Jun 2011
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 2 of 4, Apr 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2 of 4, Apr 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2 of 4, Apr 2011

ID	Search
#1	MeSH descriptor Uterine Cervical Neoplasms explode all trees
#2	MeSH descriptor Cervical Intraepithelial Neoplasia explode all trees
#3	(cervical* or cervix*):ti,ab
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	MeSH descriptor Papillomaviridae explode all trees
#6	MeSH descriptor Vaginal Smears explode all trees
#7	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv):ti,ab
#8	(#5 OR #6 OR #7)
#9	(screen* or test* or inspection* or detect*):ti,ab
#10	(#8 AND #9)
#11	(#4 AND #10)
#12	(#11), from 2010 to 2011

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

1. HPV testing may replace Pap smears for primary screening. J Fam Pract 2004; 53 (4): 266-268. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation of search for human papillomavirus (HPV) during cervical precancer and cancer screening: synopsis and perspectives (May 2004) [Französisch]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005; 34(2): 166-169. – **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
3. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2004; 96(4): 280-293. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
4. Arbyn M, Cuzick J. International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. Cancer Lett 2009; 278(1): 1-2. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
5. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. J Cell Mol Med 2009; 13(4): 648-659. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
6. Arbyn M, Simoens C, Buntinx F, Martin-Hirsch PPL, Paraskevidis E, Prendiville WJP. Triage with human papillomavirus (HPV) testing versus repeat cytology for underlying high-grade cervical intra-epithelial neoplasia in women with minor cytological lesions. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD008054. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
7. ASCUS-LSIL Triage Study Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6): 1393-1400. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
8. ASCUS-LSIL Triage Study Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6): 1383-1392. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
9. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance /Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2000; 92(5): 397-402. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)

10. Balasubramanian A, Hughes J, Mao C, Ridder R, Herkert M, Kiviat NB et al. Evaluation of an ELISA for p16^{INK4a} as a screening test for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(11): 3008-3017. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
11. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2): 439-444. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
12. Belinson JL, Du H, Yang B, Wu R, Belinson SE, Qu X et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer* 31.05.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)
13. Belinson JL, Pretorius RG, Enerson C, Garcia F, Cruz EP, Belinson SE et al. The Mexican Cervical Cancer Screening Trial: self-sampling for human papillomavirus with unaided visual inspection as a secondary screen. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(1): 27-32. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
14. Belinson JL, Wu R, Belinson SE, Qu X, Yang B, Du H et al. A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCCAST II Study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135(5): 790-795. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)
15. Bigras G, De Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer* 2005; 93(5): 575-581. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
16. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, Shaber R, Poitras N, Lorey T et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116(1): 76-84. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
17. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM. Hybrid capture 2 viral load and the 2-year cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(5): 1590-1597. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
18. Cotton S, Sharp L, Little J, Cruickshank M, Seth R, Smart L et al. The role of human papillomavirus testing in the management of women with low-grade abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BJOG* 2010; 117(6): 645-659. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

19. Cruickshank ME, Buchan S, Melvin WT, Kitchener HC. Human papillomavirus type 16 and 18 detection in the management of mild dyskaryosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(9): 969-976. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
20. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *Br J Cancer* 2000; 83(5): 561-565. – **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)
21. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362(9399): 1871-1876. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
22. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; 345 (8964): 1533-1536. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
23. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJLM, Ronco G et al. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 118(4): 791-796. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
24. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(17): 2173-2181. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
25. Denny L, Kuhn L, Hu CC, Tsai W-Y, Wright TC Jr. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(20): 1557-1567. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
26. Dillner J. Can cervical cancer screening programs be improved by incorporating screening for human papillomavirus infection? *Cancer J* 1998; 11(6): 272-276. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
27. Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2255-2259. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
28. Dyhdalo KS, Chiesa-Vottero A, Nieves-Arriba L, Belinson S, Belinson J, Booth CN et al. Diagnostic utility of p16^{INK4a} in cervical biopsy specimens from the Michoacán Cervical Cancer Screening Study II (MECCS II): correlation with HPV test results and cervical cytology. *Lab Invest* 2011; 91(Suppl 1): 243A-244A. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)

29. ECRI Institute. Human papillomavirus DNA testing for diagnosis of cervical dysplasia and carcinoma. Plymouth Meeting: ECRI; 2001. – **Ausschlussgrund: E7** (keine Vollpublikation verfügbar)
30. Franco EL. Randomized controlled trials of HPV testing and pap cytology: toward evidence-based cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 1-2. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
31. Franco EL, Ferenczy A. Is HPV testing with cytological triage a more logical approach in cervical cancer screening? *Lancet Oncol* 2006; 7 (7): 527-529. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
32. Gage JC, Ajenifuja KO, Wentzensen NA, Adepiti AC, Eklund C, Reilly M et al. The age-specific prevalence of human papillomavirus and risk of cytologic abnormalities in rural Nigeria: implications for screen-and-treat strategies. *Int J Cancer* 02.06.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
33. Gilbert G. HPV screening more accurate than pap (CCCaST). *J Natl Med Assoc* 2008; 100 (2): 265-266. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
34. Gravitt PE, Paul P, Katki HA, Vendantham H, Ramakrishna G, Sudula M et al. Effectiveness of VIA, pap, and HPV DNA testing in a cervical cancer screening program in a Peri-Urban community in Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE* 2010; 5(10): e13711. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
35. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8(5): 599-605. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
36. Hayes. Hybrid capture HPV testing for cervical cancer. Lansdale: Hayes; 2004. – **Ausschlussgrund: E7** (keine Vollpublikation verfügbar)
37. Health Services Assessment Collaboration. HPV screening (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. 2010 [Zugriff: 11.10.2011]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001714/frame.html>
- <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32010001714>. – **Ausschlussgrund: E7** (keine Vollpublikation verfügbar)
38. Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistriz S et al. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. *Int J Cancer* 2005; 116(1): 136-143. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

39. Hu SY, Hong Y, Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, Zhang WH et al. Prevalence of HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia and attitudes towards HPV vaccination among Chinese women aged 18-25 in Jiangsu Province. *Chinese Journal of Cancer Research* 2011; 23(1): 25-32. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
40. Idelevich P, Kristt D, Schechter E, Lew S, Elkeles A, Terkieltaub D et al. Screening for cervical neoplasia: a community-based trial comparing Pap staining, human papilloma virus testing, and the new bi-functional celldetect stain. *Diagn Cytopathol* 02.06.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
41. Institute for Clinical Systems Improvement. HPV DNA testing for cervical cancer. Bloomington: ICSI; 2001. – **Ausschlussgrund: E7** (keine Vollpublikation verfügbar)
42. Jin Y, Pan LY, Wang YF, Cheng XM, Lang JH. Triage value of high risk human papilloma virus detection in women with abnormal cervical cytology [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88(17): 1173-1176. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
43. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch PPL, Kyrgiou M, Prendiville WJP, Paraskevaidis E. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD008587. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
44. Koliopoulos G, Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Arbyn M, Kyrgiou M, Prendiville WJP. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004709. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
45. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(10): 818-825. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
46. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288(14): 1749-1757. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
47. Lavoue V, Bergeron C, Riethmuller D, Darai E, Mergui JL, Baldauf JJ et al. Cervical screening: toward a new paradigm? [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010; 39(2): 102-115. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
48. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Salmeron J, Fernandez I, Cruz A, Hernandez P et al. A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* 2010; 21(10): 1693-1700. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

49. Li LY, Qiao ZQ, Zhang MF, Yang JP, Bao YP, An YT et al. Study on the value assessment of various screening programs regarding cervical cancer screening strategy in the rural areas of China [Chinesisch]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2007; 28(10): 964-967. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
50. Little J. Human papillomavirus testing. Effectiveness of testing for high risk HPV for triage of low grade abnormal smears is being assessed in TOMBOLA trial. *BMJ* 2001; 323(7304): 109. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
51. Lonky NM, Mahdavi A, Wolde-Tsadik G, Bajamundi K, Felix JC. Evaluation of the clinical performance of high-risk human papillomavirus testing for primary screening: a retrospective review of the Southern California Permanente Medical Group experience. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14(3): 200-205. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
52. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer* 2009; 45 (15): 2714-2721. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
53. Lynge E, Rebolj M. Re: age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(10): 739. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
54. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N et al. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. *CMAJ* 2000; 163(6): 701-707. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
55. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Howard M et al. Adjunctive human papillomavirus testing in the 2-year follow-up of women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial and economic evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(9): 1169-1175. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
56. Ministry of Health Malaysia. HPV DNA-based screening test for cervical cancer (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. 2010 [Zugriff: 11.10.2011]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001148/frame.html>
- <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32010001148>. – **Ausschlussgrund: E7** (keine Vollpublikation verfügbar)
57. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjanen K, Halfon P et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary

cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011; 129(3): 691-701. –

Ausschlussgrund: E3 (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)

58. Nene BM, Sankaranaryanan R, Dinshaw KD, Jayant K, Keskar VR, Rajeshwarkar R et al. Comparative efficacy of visual inspection with acetic acid, HPV testing and conventional cytology in cervical cancer screening: a randomised intervention trial in Maharashtra State, India. *Int J Cancer* 2002; (Suppl 13): 98. – **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation)

59. Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. *BJOG* 2004; 111(8): 842-848. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

60. Ogilvie GS, Van Niekerk DJ, Krajdien M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010; 10: 111. – **Ausschlussgrund: E4** ((noch) keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)

61. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(12): 1358-1386. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

62. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004; 91(5): 942-953. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

63. 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. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)

64. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(9): 945-951. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

65. Rebolj M, Bonde J, Njor SH, Lynge E. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and the cut-off level for hybrid capture 2 tests: systematic review. *BMJ* 2011; 342: d2757. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)

66. Rebolj M, Lynge E. Incomplete follow-up of positive HPV tests: overview of randomised controlled trials on primary cervical screening. *Br J Cancer* 2010; 103(3): 310-314. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)

67. Rebolj M, Pribac I, Lynge E. False-positive human papillomavirus DNA tests in cervical screening: it is all in a definition. *Eur J Cancer* 2011; 47(2): 255-261. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)
68. Rodriguez R, Fadare O. Longitudinal cytological follow-up of patients with a papanicolaou test interpretation of "atypical squamous cells of undetermined significance" that was followed by a negative reflex test for high-risk human papillomavirus types. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(1): 108-112. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
69. Ronco G, Segnan N. HPV testing for primary cervical cancer screening. *Lancet* 2007; 370(9601): 1740-1742. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
70. Rossi PG, Zorzi M. Efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active young women and the impact on organized cervical cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (6): 846-847. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
71. Runowicz CD, Garozzo S. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Curr Oncol Rep* 2008; 10(6): 533-537. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
72. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1325-1331. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
73. Schiffman M, Adianza ME. ASCUS-LSIL Triage Study: design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol* 2000; 44(5): 726-742. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
74. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283(1): 87-93. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
75. Sharp L, Cotton S, Cochran C, Gray N, Little J, Neal K et al. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG* 2009; 116(11): 1506-1514. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
76. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 102-107. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)

77. Sigurdsson K. Cervical cancer: cytological cervical screening in Iceland and implications of HPV vaccines. *Cytopathology* 2010; 21(4): 213-222. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
78. Silverloo I, Andrae B, Wilander E. Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(9): 1006-1010. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
79. Soderlund-Strand A, Eklund C, Kemetli L, Grillner L, Tornberg S, Dillner J et al. Genotyping of human papillomavirus in triaging of low-grade cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 07.04.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
80. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 293-299. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
81. Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N et al. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(10): 817-828. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
82. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening: early assessment briefs (ALERT) [Schwedisch] [online]. 15.10.2000 [Zugriff: 28.03.2011]. URL: http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Human_papillomvirus_test_primär_screening_cellförändringar_livmoderhalsen_2000.pdf. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
83. Syrjanen S, Shabalova IP, Petrovichev N, Kozachenko VP, Zakharova T, Pajanidi J et al. Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former Soviet Union. *J Low Genit Tract Dis* 2002; 6(2): 97-110. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
84. Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007; 14(1): 34-42. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
85. Takehara K, Toda T, Nishimura T, Sakane J, Kawakami Y, Mizunoe T et al. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in uterine cervical squamous lesions from Japanese women. *Patholog Res Int* 2011: 246936. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

86. Varela Lema L, Queiro Verdes T. Detection of high risk human papillomavirus E6 and E7 oncogenes for cervical cancer screening [Spanisch] [online]. In: HTA (CRD), 03.09.2010. 02.2010. URL: www.etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=3290. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
87. Wentzensen N, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. A study of Amplicor human papillomavirus DNA detection in the atypical squamous cells of undetermined significance-low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(5): 1341-1349. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
88. Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R et al. Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(8): 1411-1414. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)
89. Zhao FH, Lin MJ, Chen F, Hu SY, Zhang R, Belinson JL et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1160-1171. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Adelaide Health Technology Assessment. Tam Pap for self testing of HPV. Adelaide: AHTA; 2007. URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/6B81AEB3E7EE0001CA2575AD0080F344/\\$File/Aug%20Vol%2017%20-%20TamPap.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/6B81AEB3E7EE0001CA2575AD0080F344/$File/Aug%20Vol%2017%20-%20TamPap.pdf).
2. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 2008; 123(1): 153-160.
3. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing; a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S3/78-S3/89.
4. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, 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.
5. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3(14): 1-196.
6. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk AC et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754.
7. Elit L, Jimenez W, McAlpine J, Ghatage P, Miller D, Plante M. Cervical cancer prevention in low-resource settings: SOGC-GOC-SCC Joint Policy Statement no 255, March 2011. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(3): 272-279.
8. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M et al. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(6): 485-502.
9. Hartmann KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D. Screening for cervical cancer [online]. 01.2002 [Zugriff: 30.03.2011]. (AHRQ Systematic Evidence Reviews; Band 25). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42831>.
10. Hustaert F, Arbyn M, Huybrechts M, Vinck I, Puddu M, Ramaekers D. HTA of cervical cancer screening and HPV testing. Brüssel: Belgian Health Care Knowledge Centre; 2006. (KCE Reports; Band 38A).
11. Institute for Clinical Systems Improvement. HPV DNA testing for the screening and monitoring of cervical cancer. Bloomington: ICSI; 2005. (ICSI Technology Assessments; Band 56).

12. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 232-246.
13. L'Agence Nationale d'Accreditation d'Evaluation en Sante. Assessment of human papilloma virus (HPV) testing in primary screening for cervical cancer in France. Paris: ANAES; 2004.
14. Lynge E, Rebolj M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(12): 699-706.
15. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing for cervical screening. Canberra: MSAC; 2003.
16. Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U et al. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung [online]. 2007 [Zugriff: 16.05.2011]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; Band 58). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta199_bericht_de.pdf.
17. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. (CCOHTA Technology Reports; Band 40).
18. Riethmüller D, Ramanah R, Pretet JL, Mouglin C. Integrating HPV testing for primary screening? [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37(Suppl 1): S139-151.
19. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ Publication no. 11-05156-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 86).

Anhang D – Dokumentation der Suche in Kongressbänden internationaler HPV-Konferenzen

Tabelle 18: Zusammenfassende Ergebnisübersicht über die Suche in Kongressbänden

Kongress	Überprüfter Zeitraum	N Treffer mit zusätzlichen Informationen zu einer bereits publizierten Studie	N Treffer mit Hinweis(en) auf eine weitere potenziell relevante Studie	N relevante Volltexte, die aufgrund eines Abstracts gefunden wurden
Internationale Papillomavirus Konferenz	2009 – 2010	0	3 ^a	0
EUROGIN	2010	0	4 ^b	0
EUROGIN = European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia				

a: Die 3 Treffer beziehen sich jeweils auf die VUSA-SCREEN-Studie.

b: Summe der 3 Treffer, die sich auf die VUSA-SCREEN-Studie beziehen, bzw. 1 Treffer, der sich auf die KGOG-1015-Studie bezieht

Anhang E – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen an die Autoren

Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Anttila 2010	Ahti Anttila / 24.01.2011	Frage nach weiteren Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz bzw. zur Verdeckung der Gruppenzuteilung	Ahti Anttila / 23.02.2011 / Erklärung zur Beschreibung der Randomisierung ohne Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz bzw. der Verdeckung der Gruppenzuteilung
		Frage nach Anzahl der Fälle bzw. Frauen mit Fällen von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	Berichtet, dass Daten nicht vorliegen
		Frage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerflusses	Beantwortung der Frage für Kolposkopie und Therapie
		Frage nach mittlerem Alter und Standardabweichung der untersuchten Population zur Baseline	Zusendung der Daten
		Frage nach Begründung für die Nichtberücksichtigung eines Studienzentrums in der Datenanalyse	Erklärung des Ausschlusses durch Protokollverletzung
Ahti Anttila / 01.03.2011	Konfirmatorische Rückfrage zur Rückmeldung zu den fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses	Ahti Anttila / 23.02.2011 / Beantwortung der Frage	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
ARTISTIC	Henry Kitchener / 24.01.2011		Rebecca Albrow / 04.02.2011 / Rückmeldung, dass man sich mit den Fragen beschäftigt
			Rebecca Albrow / 16.02.2011 Berichtet, dass Daten nicht vorliegen
		Frage nach Anzahl der Fälle bzw. Frauen mit Fällen von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	
		Frage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses	Zusendung von Daten, die nicht zur Beantwortung der Frage beitragen
		Frage nach jeweiligem Management im Fall eines CIN-Befundes	Beantwortung der Frage
	Rebecca Albrow / 18.03.2011	Konfirmatorische Rückfrage nach der Population, für die Ereignisse der ersten Screeningrunde berichtet wurden: initial Screeningtestpositive oder Gesamtpopulation	bis zum Redaktionsschluss keine Antwort erhalten

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
NTCC 1 / NTCC 2	Guglielmo Ronco / 24.01.2011		Guglielmo Ronco / 25.01.2001 / Rückmeldung, dass man sich wegen einer Dienstreise erst später mit der Beantwortung der Anfrage beschäftigen können werde Rückfrage, wie im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostizierte Fälle zu definieren sind Antwort IQWiG / 26. 01.2011 / Unterscheidung zw. Fällen, die im Rahmen der Screeningstrategien der Studie, und solchen, die außerhalb dieser identifiziert wurden
		Frage nach Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung	Guglielmo Ronco / 07. 02.2011 / Beantwortung der Frage
		Frage nach Anzahl der Fälle bzw. Frauen mit Fällen von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	bis zum Redaktionsschluss keine Antwort erhalten
		Frage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses	bis zum Redaktionsschluss keine Antwort erhalten
		Frage nach der Rationalen zur Änderung der Screeningstrategie in der zweiten Screeningrunde	ausführliche Beantwortung der Frage
	Guglielmo Ronco / 01.03.2011	Frage nach Fällen eines invasiven Zervixkarzinoms je Untersuchungsgruppe ^a , das im Rahmen des Screenings diagnostiziert wurde	Guglielmo Ronco / 04.03.2011 / Zusendung der Daten

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
POBASCAM	Nicole Bulkmans / 24.01.2011		Nicole Bulkmans / 25.01.2011 / Bitte um erneute Zusendung des Dokuments
			IQWiG / 25.01.2011 / erneute Zusendung des Dokuments
			Nicole Bulkmans / 11.02.2011 / Ankündigung von Antworten auf die verbleibenden Fragen für die kommende Woche
		Frage nach Anzahl der Fälle bzw. Frauen mit Fällen von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	bis zum Redaktionsschluss keine Antwort erhalten
		Frage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses	bis zum Redaktionsschluss keine Antwort erhalten
	Frage nach anstehender Publikation zum Follow-up aller eingeschlossenen Frauen	Die Publikation mit den Follow-up-Ergebnissen ist in Bearbeitung und soll im Jahr 2011 zur Veröffentlichung eingereicht werden.	
	Frage nach der Rationalen zur Änderung der Screeningstrategie in der zweiten Screeningrunde	bis zum Redaktionsschluss keine Antwort erhalten	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
Sankaranarayanan 2009	Rengaswamy Sankaranarayanan / 24.01.2011	Frage nach der Methode zur Bildung der 52 Cluster aus 497 Dörfern	Evelyn Bayle / 10.02.2011 / Beantwortung der Frage
		Frage nach dem Zeitpunkt der Rekrutierung	Beantwortung der Frage
		Frage nach Anzahl der Fälle bzw. Frauen mit Fällen von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	Zusendung der Daten
		Frage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses	Zusendung der Daten
		Frage nach mittlerem Alter und Standardabweichung der untersuchten Population zur Baseline	Zusendung von Daten
		Frage nach einer Erklärung für diskrepante Angaben zur Anzahl der Randomisierten zwischen den Publikationen	Wiederholung von publizierten Erklärungen
		Frage nach der Häufigkeit von nicht zufriedenstellenden Kolposkopien in der Population von Frauen der aktuellsten Publikation	Beantwortung der Frage
	Rengaswamy Sankaranarayanan / 15.02.2011	Konfirmatorische Rückfrage zur Anzahl der Fälle von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	Rengaswamy Sankaranarayanan / 01.03.2011 / Beantwortung der Frage
	Konfirmatorische Rückfrage zu der Häufigkeit von nicht zufriedenstellenden Kolposkopien in der Population von Frauen der aktuellsten Publikation	Beantwortung der Frage	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Dokumentation der Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Adressat / Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
SWEDESCREEN	Joakim Dillner / 24.01.2011	Frage nach Anzahl der Fälle bzw. Frauen mit Fällen von CIN 2, CIN 3 und einem invasiven Karzinom je Untersuchungsgruppe, die im Rahmen des Screenings bzw. klinisch diagnostiziert wurden	Joakim Dillner / 13.02.2011 / Berichtet, dass Daten nicht vorliegen
		Frage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses	Erklärung, dass die Anzahl der Biopsien gleich der berichteten Anzahl von Kolposkopien ist
		Frage nach Management im Fall eines CIN-1-Befundes	Rückfrage aufgrund von Verständnisproblemen
		Frage nach Management im Fall einer nicht persistierenden HPV-Infektion mit einem gleichbleibenden HPV-Typ	Beantwortung der Frage
	Joakim Dillner / 15.02.2011	Erneute Frage nach Management im Fall eines CIN-1-Befundes	Joakim Dillner / 15.02.2011 / Beantwortung der Frage
		Rückfrage zu den berichteten CIN-3+-Ereignissen	Zusendung der Daten
		Rückfrage nach fehlenden Daten zur Darstellung des Teilnehmerinnenflusses in der zweiten Screeningrunde (Kolposkopie / Biopsie)	Berichtet, dass Daten nicht vorliegen
		Konfirmatorische Frage nach dem verwendeten Test in der zweiten Screeningrunde	Beantwortung der Frage
	Joakim Dillner / 18.03.2011	Konfirmatorische Rückfrage zur Klärung möglicherweise diskrepanter Angaben zwischen den Publikationen zur Nachverfolgung der Kontrollgruppe	Joakim Dillner / 20.03.2011 / Beantwortung der Frage
	ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam		

a: Die berichteten Fälle eines invasiven Zervixkarzinoms werden nicht getrennt für NTCC 1 und NTCC 2 berichtet.

Anhang F – Liste der gesichteten Publikationen aus dem Anhörungsverfahren

1. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1): 137-144. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert)
2. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804. – **relevant**
3. Austin RM. Exhortations to abandon the Pap test as a routine initial cervical screening test are still premature and carry significant risks. *Diagn Cytopathol* 2010; 38(11): 783-787. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
4. Beerman H, Van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3): 572-576. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert)
5. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2): 439-444. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
6. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2): 308-317. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert)
7. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101. – **relevant**
8. Cardenas-Turan M, Nogueras-Gonzalez GM, Scheurer ME, Adler-Storthz K, Benedet JL, Beck JR et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2865-2871. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
9. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 937-945. – **relevant**

10. Carozzi FM, Burroni E, Bisanzi S, Puliti D, Confortini M, Giorgi Rossi P et al. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test with that of hybrid capture 2 assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011; 49(4): 1446-1451. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
11. Casas L, Galvan SC, Ordonez RM, Lopez N, Guido M, Berumen J. Asian-American variants of human papillomavirus type 16 have extensive mutations in the E2 gene and are highly amplified in cervical carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 83(4): 449-455. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
12. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FAR, McCormick MK, Mitchell AL et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(9): 2599-2605. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
13. Chen SF, Yang SF, Chu TY, Lai HC, Lin YW, Bai CY et al. Which test is a better strategy to determine the outcome of atypical glandular cell-categorized Pap smears? Immunocytochemical p16^{INK4A} expression or human papillomavirus test; a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2005; 99(3): 578-584. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
14. Cibas ES, Hong X, Crum CP, Feldman S. Age-specific detection of high risk HPV DNA in cytologically normal, computer-imaged ThinPrep Pap samples. *Gynecol Oncol* 2007; 104(3): 702-706. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert)
15. Clad A, Reuschenbach M, Rahmsdorf J, Dockter J, Schröder A, Giachetti C et al. HPV mRNA detection in liquid based cytology specimens stored up to three years at room temperature with the APTIMA HPV Assay [online]. In: HPV In Human Pathology Congress; 01.-03.05.2008; Prag, Tschechien. May 1-3, 2008. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
16. Cotton S, Sharp L, Little J, Cruickshank M, Seth R, Smart L et al. The role of human papillomavirus testing in the management of women with low-grade abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BJOG* 2010; 117(6): 645-659. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
17. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2536-2545. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
18. Cuzick J, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G et al. Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *J Med Virol* 2010; 82(7): 1186-1191. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

19. Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16^{INK4a} cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(1): 12-21. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
20. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754. – **SR/HTA**
21. Ekalaksananan T, Pientong C, Sriamporn S, Kongyingyoes B, Pengsa P, Kleebkaow P et al. Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus (HPV) in cervical carcinoma screening. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 62-66. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
22. Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A et al. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(9): 815-823. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
23. Guo M, Hu L, Baliga M, He Z, Hughson MD. The predictive value of p16^{INK4a} and hybrid capture 2 human papillomavirus testing for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(6): 894-901. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
24. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M et al. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(6): 485-502. – **SR/HTA**
25. Hammam B, Wahlström C, Naucler P, Dillner J. The European RealTime High Risk HPV experience: results; evaluation of the Abbot Realtime High Risk HPV Assay in a primary screening setting [online]. In: *EUROGIN2010: 20 years of progress and a path to the future*; 17.-20.02.2010; Monte Carlo, Monaco; abstracts. S. 123. [Zugriff: 05.09.2011]. URL: http://www.eurogin.com/2010/EUROGIN2010_Abstracts.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
26. Hatch KD, Sheets E, Kennedy A, Ferris DG, Darragh T, Twiggs L. Multicenter direct to vial evaluation of a liquid-based pap test. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8(4): 308-312. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfontervention wie im Berichtsplan definiert)
27. Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J, Topal F, Pol RP, Meijer CJ et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010; 48(3): 797-801. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Prüfontervention wie im Berichtsplan definiert)
28. Holladay EB, Logan S, Arnold J, Knesel B, Smith GD. A comparison of the clinical utility of p16^{INK4a} immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid

capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. *Cancer* 2006; 108(6): 451-461. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

29. Huang S, Erickson B, Tang N, Mak WB, Salituro J, Robinson J et al. Clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal cytology. *J Clin Virol* 2009; 45(Suppl 1): S19-S23. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

30. Huang S, Tang N, Mak WB, Erickson B, Salituro J, Li Y et al. Principles and analytical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test. *J Clin Virol* 2009; 45(Suppl 1): S13-S17. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

31. Ikenberg H, Angeloni C, Bergeron C, Dachez R, Griesser H, Tintore LP et al. P16/Ki-67 dual-stained cytology in screening for cervical disease: results from the Palms Trial in over 27,000 women [online]. In: 26th International Papillomavirus Conference & Clinical Public Health Workshpos; 03.-08.07.2010; Montreal, Kanada; abstracts. S. 40-41 [Zugriff: 11.04.2011]. URL: http://hpv2010.org/main/images/stories/hpv2010_abstracts.pdf. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studiendesign wie im Berichtsplan definiert)

32. Ikenberg H, Klug S, Jordan B, Spieth S, Harlfinger W, Neis K. Results of the randomized German Rhine-Saar-Study: the ThinPrep imaging-system is superior to conventional cytology [online]. In: EUROGIN2010: 20 years of progress and a path to the future; 17.-20.02.2010; Monte Carlo, Monaco; abstracts. 2010 [Zugriff: 31.03.2011]. URL: http://www.eurogin.com/2010/EUROGIN2010_Abstracts.pdf. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)

33. Kaliterna V, Lepej SZ, Vince A. Comparison between the Abbott RealTime High Risk HPV assay and the Hybrid Capture 2 assay for detecting high-risk human papillomavirus DNA in cervical specimens. *J Med Microbiol* 2009; 58(Pt 12): 1662-1663. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)

34. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1072-1079. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)

35. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-682. – **relevant**

36. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(19): 1478-1488. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)

37. Ko V, Tambouret RH, Kuebler DL, Black-Schaffer WS, Wilbur DC. Human papillomavirus testing using hybrid capture II with SurePath collection: initial evaluation and longitudinal data provide clinical validation for this method. *Cancer* 2006; 108(6): 468-474. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
38. Laksana A, Luyten A, Sogari A, Pietralla M, Petry KU. Das Wolfburger Pilotprojekt zur Risiko-adaptierten Prävention des Zervixkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2011; 71(4): 3. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
39. Luyten A, Scherbring S, Reinecke-Luthge A, Braun BE, Pietralla M, Theiler K et al. Risk-adapted primary HPV cervical cancer screening project in Wolfsburg, Germany: experience over 3 years. *J Clin Virol* 2009; 46(Suppl 3): S5-S10. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
40. Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT, Rasmussen OF, Bisgaard K. Evaluation of p16^{INK4a} expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16^{INK4a} assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer* 2007; 111(2): 83-92. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
41. Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U et al. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung [online]. 2007 [Zugriff: 31.03.2011]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 58). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta199_bericht_de.pdf. – **SR/HTA**
42. Monsonago J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjanen K, Halfon P et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011; 129(3): 691-701. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
43. Monsonago J, Pollini G, Evrard MJ, Sednaoui P, Monfort L, Quinzat D et al. P16^{INK4a} immunocytochemistry in liquid-based cytology samples in equivocal Pap smears: added value in management of women with equivocal Pap smear. *Acta Cytol* 2007; 51(5): 755-766. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
44. Morris BJ. Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(11): 1171-1177. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
45. Murphy N, Ring M, Killalea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F et al. p16^{INK4A} as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears. *J Clin Pathol* 2003; 56(1): 56-63. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
46. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 88-99. – **relevant**

47. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16^{INK4a} is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2): 187-193. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
48. Negri G, Moretto G, Menia E, Vittadello F, Kasal A, Mian C et al. Immunocytochemistry of p16^{INK4a} in liquid-based cervicovaginal specimens with modified Papanicolaou counterstaining. *J Clin Pathol* 2006; 59(8): 827-830. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
49. Ogilvie GS, Van Niekerk DJ, Kraiden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010; 10: 111. – **Ausschlussgrund: E4** ((noch) keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)
50. Petry KU, Luyten A, Scherbring S, Reinecke-Luthge A, Schmidt D, Ridder R. Triage of pap negative, HPV positive screening test results using p16/Ki-67 dual-stained cytology [online]. In: 26th International Papillomavirus Conference & Clinical Public Health Workshpos; 03.-08.07.2010; Montreal, Kanada; abstracts. S.28-29 [Zugriff: 11.04.2011]. URL: http://hvp2010.org/main/images/stories/hvp2010_abstracts.pdf. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
51. 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. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)
52. Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(10): 1139-1162. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)
53. Poljak M, Kovanda A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, Vrtacnik-Bokal E. The Abbott RealTime 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. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2009; 18(3): 94-103. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
54. Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, Ucakar V, Hillemanns P, Bokal EV et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott Realtime High Risk HPV test to the performance of hybrid capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011; 49(5): 1721-1729. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Prüfindervention wie im Berichtsplan definiert)

55. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2011; 49(2): 557-564. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
56. Rijkaart DC, Berkhof J, Van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 11.03.2011 [Epub ahead of print]. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
57. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(5): 368-383. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studientyp wie im Berichtsplan definiert)
58. Schmidt D, Bergeron C, Denton K, Ridder R. Triage of ASC-US and LSIL by p16/Ki-67 dual-stained cytology: results from the EEMAPS study [online]. In: 26th International Papillomavirus Conference & Clinical Public Health Workshpos; 03.-08.07.2010; Montreal, Kanada; abstracts. S. 28 [Zugriff: 11.04.2011]. URL: http://hpv2010.org/main/images/stories/hpv2010_abstracts.pdf. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
59. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3): 621-632. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
60. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J et al. Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland [online]. 2010 [Zugriff: 31.03.2011]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 98). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta265_bericht_de.pdf. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studiendesign wie im Berichtsplan definiert)
61. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer* 2007; 111(5): 285-291. – **Ausschlussgrund: E2** (keine Prüfintervention wie im Berichtsplan definiert)
62. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 3033-3042. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)
63. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G et al. The Predictors Study: a comparison of tests for high grade CIN in women with abnormal smears [Abstract].

24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 03.-09.11.2007; Peking, China. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

64. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G et al. The Predictors Study: a comparison of tests for high grade CIN in women with abnormal smears. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 03.-09.11.2007; Peking, China. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

65. Tang N, Huang S, Erickson B, Mak WB, Salituro J, Robinson J et al. High-risk HPV detection and concurrent HPV 16 and 18 typing with Abbott RealTime High Risk HPV test. J Clin Virol 2009; 45(Suppl 1): S25-S28. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

66. Tiews S, Steinberg W, Schneider W, Hanrath C. Determination of the diagnostic accuracy of testing for high-risk (HR) human papillomavirus (HPV) types 16, 18 and 45 in precancerous cervical lesions: preliminary data. J Clin Virol 2009; 46(Suppl 3): S11-S15. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

67. Tsiodras S, Georgoulakis J, Chranioti A, Voulgaris Z, Psyrris A, Tsivilika A et al. Hybrid capture vs. PCR screening of cervical human papilloma virus infections: cytological and histological associations in 1270 women. BMC Cancer 2010; 10: 53. – **Ausschlussgrund: E5** (kein Studiendesign wie im Berichtsplan definiert)

68. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ Publication no. 11-05156-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 86). – **SR/HTA**

69. Wong OG, Lo CK, Szeto E, Cheung AN. Efficacy of Abbott RealTime High Risk HPV test in evaluation of atypical squamous cells of undetermined significance from an Asian screening population. J Clin Virol 2011; 51(2): 136-138. – **Ausschlussgrund: E1** (kein Studienkollektiv wie im Berichtsplan definiert)

70. Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Liu Y et al. Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. Int J Gynecol Cancer 2010; 20(8): 1411-1414. – **Ausschlussgrund: E4** (keine patientenrelevanten Endpunkte wie im Berichtsplan definiert)

71. Zhao C, Elishaev E, Yuan KH, Yu J, Austin RM. Very low human Papillomavirus DNA prevalence in mature women with negative computer-imaged liquid-based Pap tests. Cancer 2007; 111(5): 292-297. – **Ausschlussgrund: E3** (keine Vergleichsintervention wie im Berichtsplan definiert)

Anhang G – Grafische Übersicht zu den untersuchten Screeningstrategien in den eingeschlossenen Studien

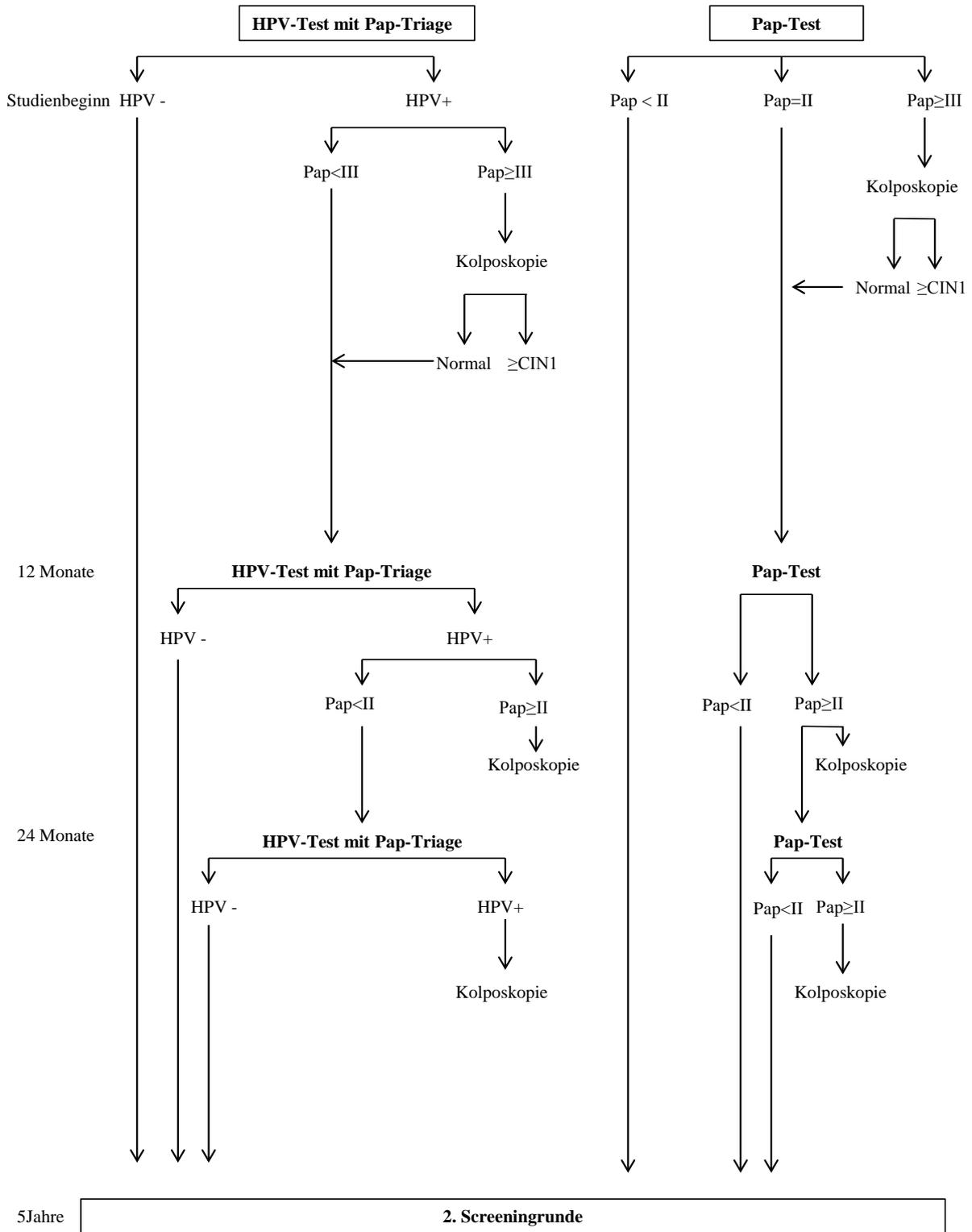


Abbildung 6: Screeningstrategieübersicht Anttila 2010

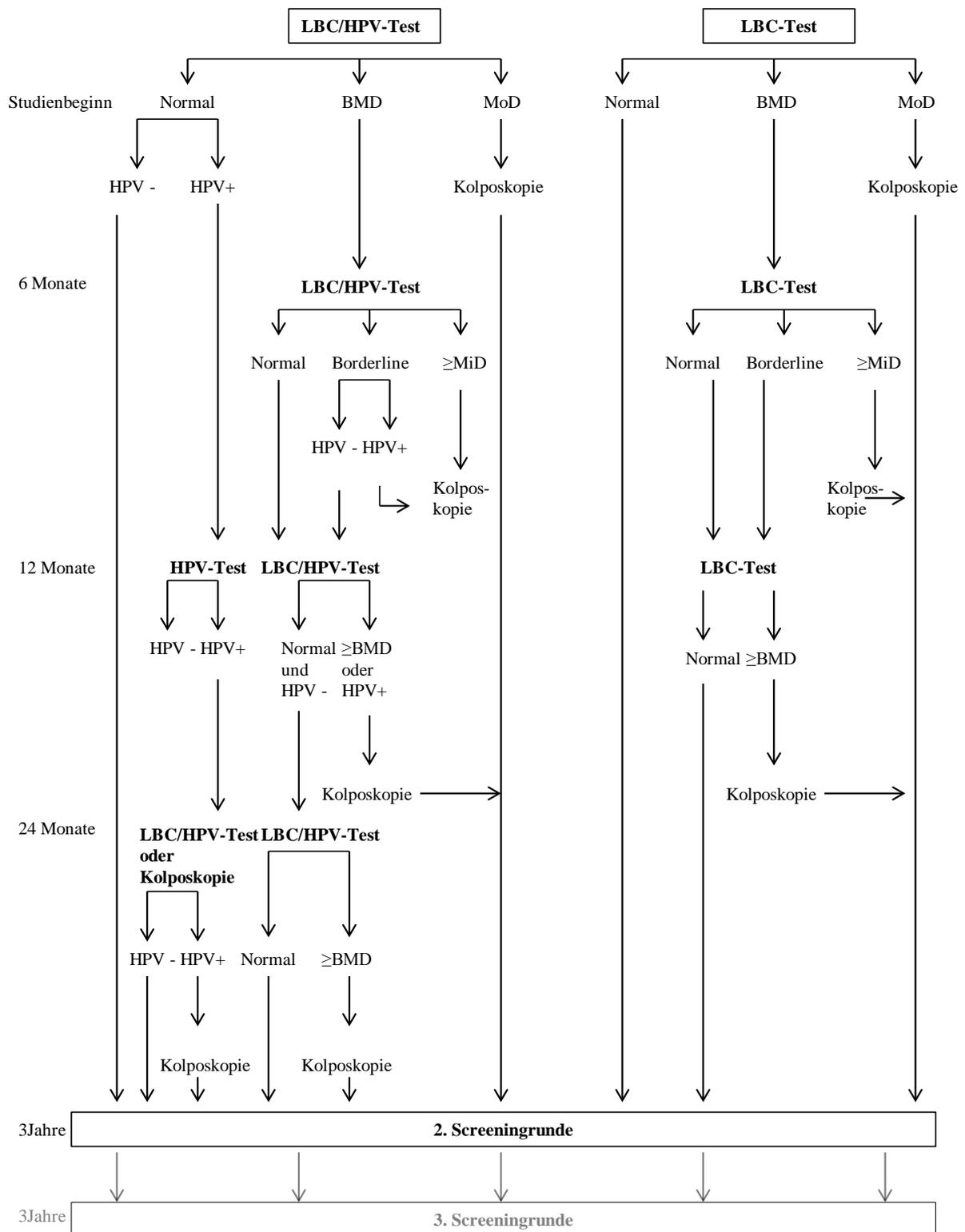


Abbildung 7: Screeningstrategieübersicht ARTISTIC

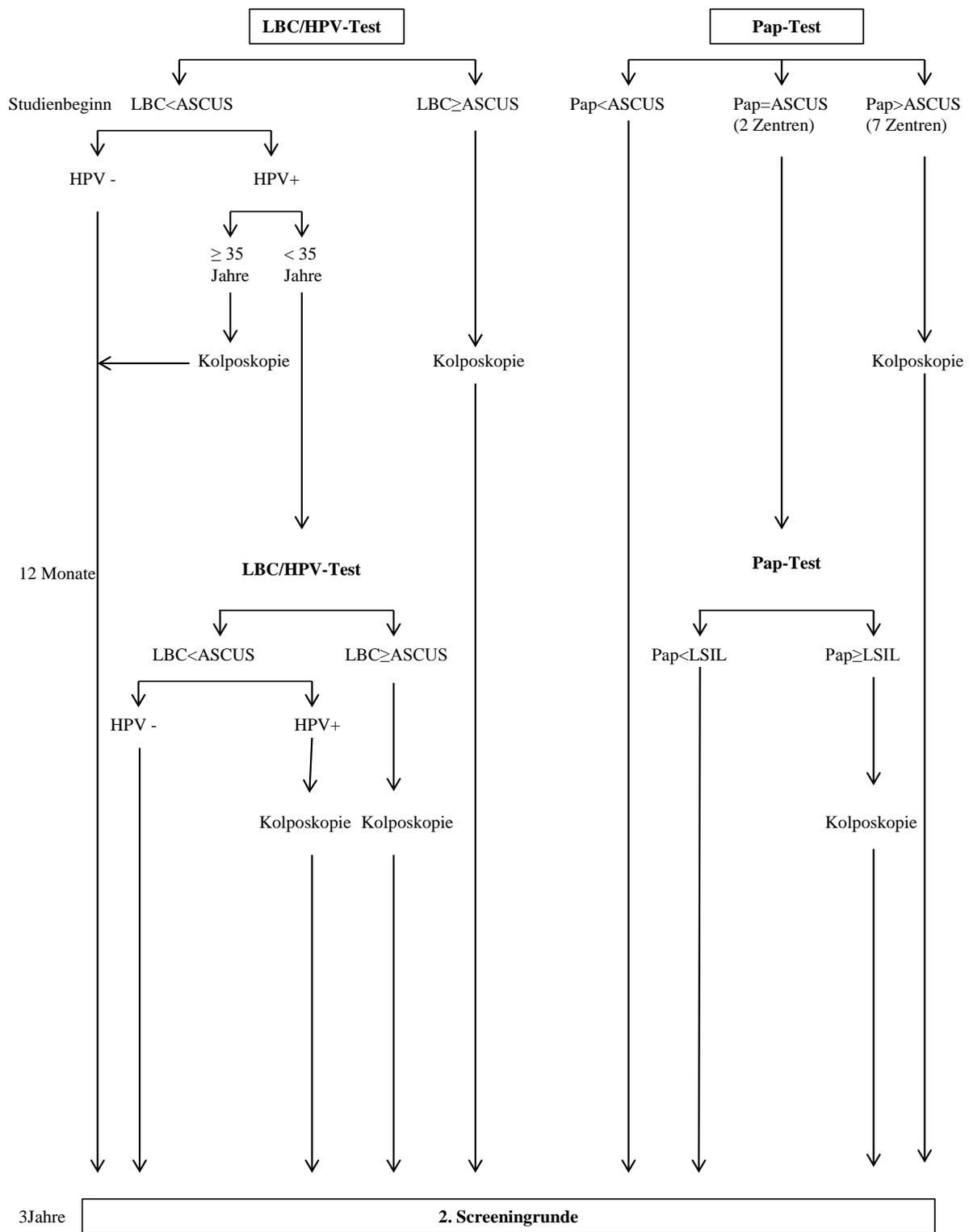


Abbildung 8: Screeningstrategieübersicht NTCC 1

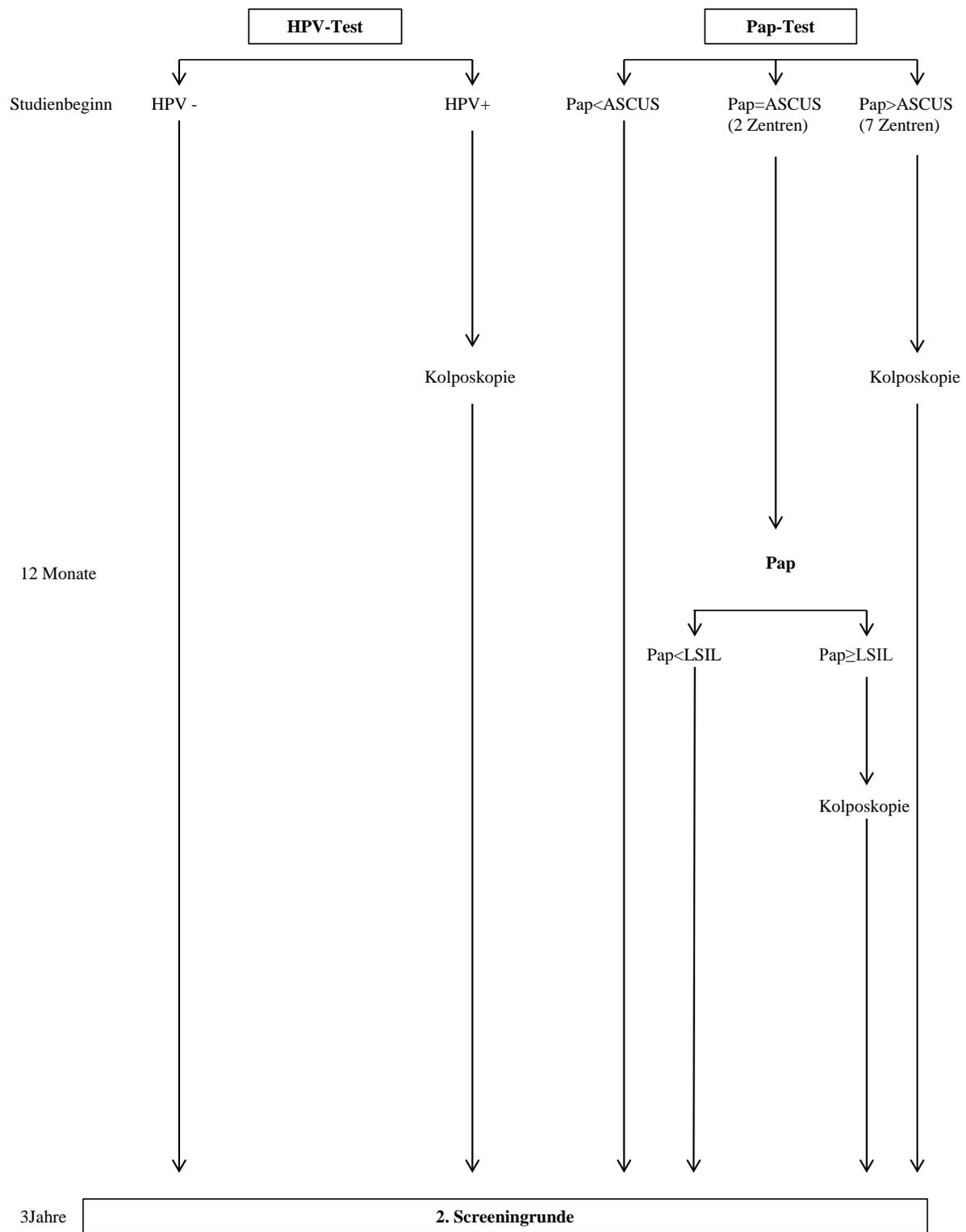


Abbildung 9: Screeningstrategieübersicht NTCC 2

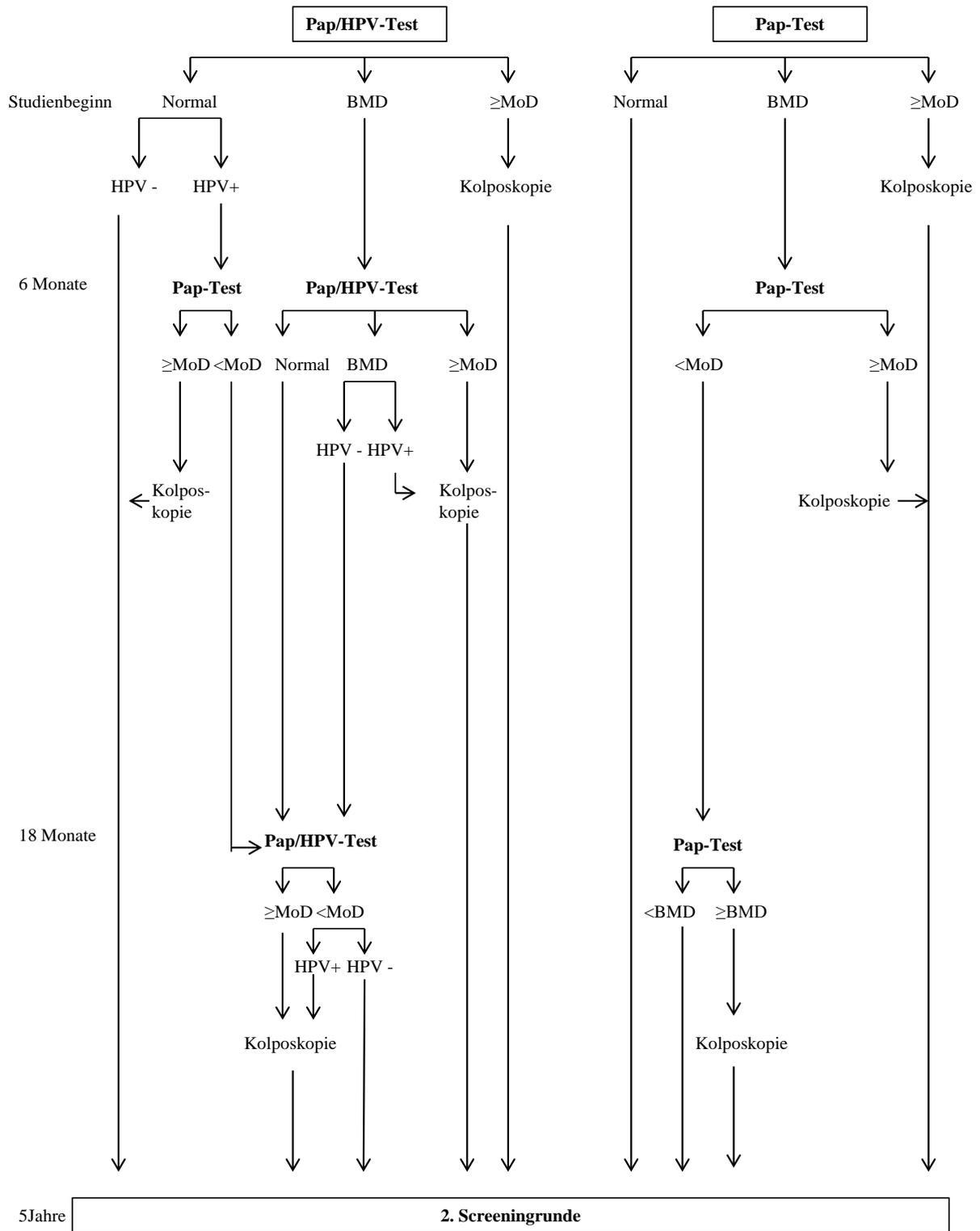


Abbildung 10: Screeningstrategieübersicht POBASCAM

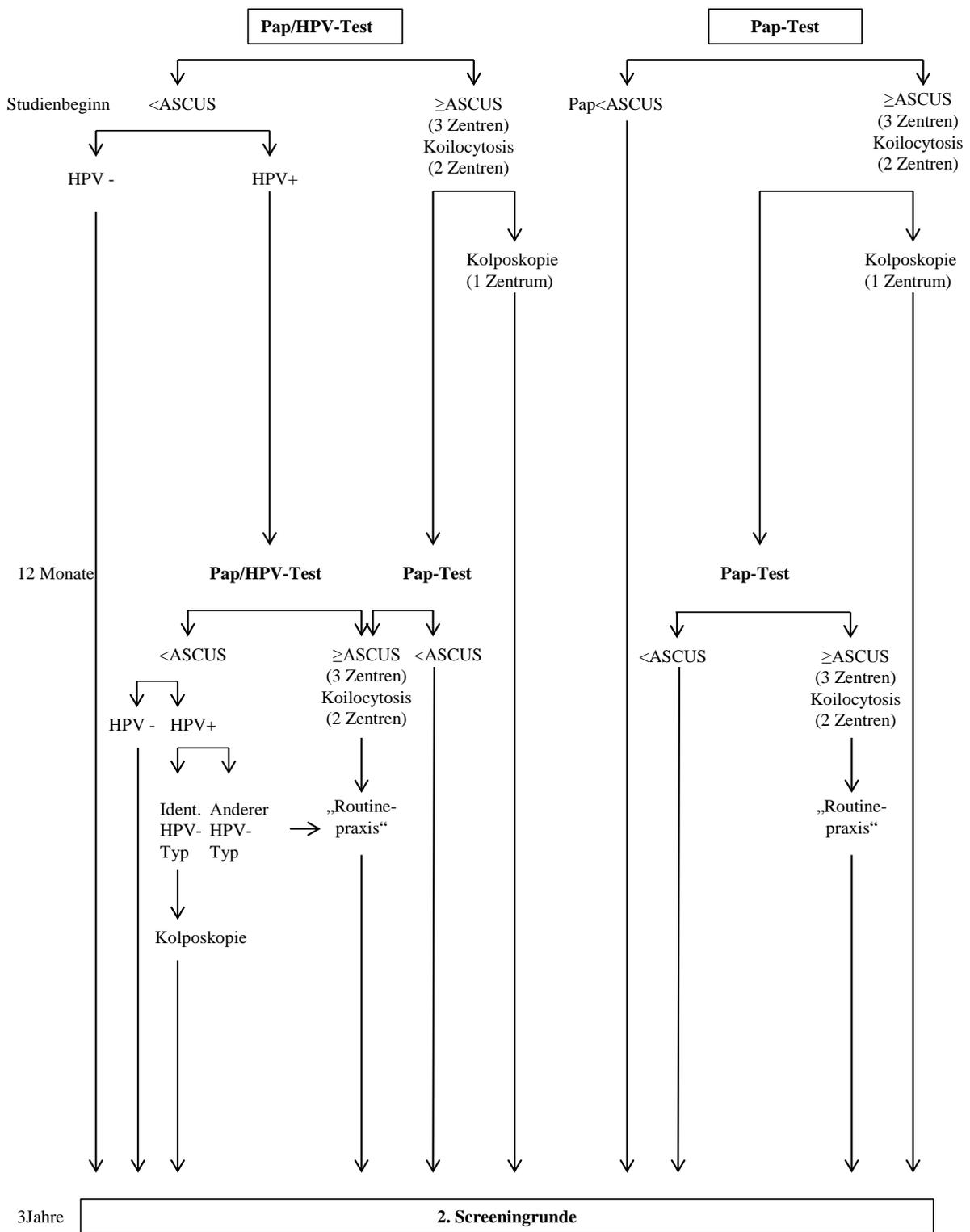


Abbildung 11: Screeningstrategieübersicht SWEDSCREEN

Anhang H – Qualitätssicherungsmaßnahmen im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien

Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien

Studie	Qualitätssicherung Interventionsgruppe	Qualitätssicherung Kontrollgruppe
Anttila 2010	<p><u>HPV-Test:</u> nach Herstellerangaben^a</p> <p><u>Pap-Test:</u> Überprüfung aller screeningtestpositiven Zellabstriche sowie von 10 % aller screeningtestnegativen Zellabstriche durch Zytopathologen</p> <p>keine weiteren Angaben</p>	<p><u>Pap-Test:</u> Überprüfung aller screeningtestpositiven Zellabstriche sowie von 10 % aller screeningtestnegativen Zellabstriche durch Zytopathologen</p> <p>keine weiteren Angaben</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien (Fortsetzung)

Studie	Qualitätssicherung Interventionsgruppe	Qualitätssicherung Kontrollgruppe
ARTISTIC	<p><u>HPV-Test:</u> Auswertung in einem Zentrallabor durch 2 erfahrene und ergänzend geschulte Virologen</p> <p><u>LBC-Test:</u>^b akkreditierte Fortbildungsveranstaltung zu Beginn der Studie Auswertung in 2 Zentrallabors Überprüfung aller screeningtestpositiven Zellabstriche durch biomedizinische Wissenschaftler oder Zytopathologen „rapide“ Überprüfung aller screeningtestnegativen oder inadäquaten Zellabstriche vor Freigabe der Ergebnisse erneute Testung von Frauen mit inadäquatem Zellabstrich^c</p> <p><u>Kolposkopie:</u> Durchführung durch akkreditierte Kolposkopisten</p> <p><u>Histologie</u>^b Überprüfung aller pathologischen Ergebnisse durch beratende Pathologen</p> <p><u>Teilnahme am intensivierten Screening bzw. an der nächsten Screeningrunde:</u> Erinnerungsschreiben für nächsten Testentnahmetermin per Post 1 Monat vor bzw. 2 Wochen und 3 Monate nach Nichtwahrnehmung des Termins</p> <p>keine weiteren Angaben</p>	<p><u>LBC-Test:</u>^b akkreditierte Fortbildungsveranstaltung zu Beginn der Studie Auswertung in 2 Zentrallabors Überprüfung aller screeningtestpositiven Zellabstriche durch biomedizinische Wissenschaftler oder Zytopathologen „rapide“ Überprüfung aller screeningtestnegativen oder inadäquaten Zellabstriche vor Freigabe der Ergebnisse erneute Testung von Frauen mit inadäquatem Zellabstrich^c</p> <p><u>Kolposkopie:</u> Durchführung durch akkreditierte Kolposkopisten</p> <p><u>Histologie:</u>^b Überprüfung aller pathologischen Ergebnisse durch beratende Pathologen</p> <p><u>Teilnahme am intensivierten Screening bzw. an der nächsten Screeningrunde:</u> Erinnerungsschreiben für nächsten Testentnahmetermin per Post 1 Monat vor bzw. 2 Wochen und 3 Monate nach Nichtwahrnehmung des Termins</p> <p>keine weiteren Angaben</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien (Fortsetzung)

Studie	Qualitätssicherung Interventionsgruppe	Qualitätssicherung Kontrollgruppe
NTCC 1	<p><u>HPV-Test:</u> nach Herstellerangaben^d</p> <p><u>LBC-Test:</u> Überprüfung aller screeningtestpositiven Zellabstriche durch Supervisoren vor Ort oder verschiedene Zytologen in Florenz regelmäßiger Austausch von Qualitätsindikatoren^e zwischen den Studienzentren</p> <p><u>Histologie</u> unabhängige Überprüfung aller auffälligen pathologischen Ergebnisse; bei abweichenden Einschätzungen erfolgte erneute Überprüfung durch weitere Pathologen mit Berücksichtigung des Konsensusergebnisses in der Analyse</p> <p>keine weiteren Angaben</p>	<p><u>Pap-Test:</u> Überprüfung aller screeningtestpositiven Zellabstriche durch Supervisoren vor Ort oder verschiedene Zytologen in Florenz regelmäßiger Austausch von Qualitätsindikatoren^e zwischen den Studienzentren</p> <p><u>Histologie</u> unabhängige Überprüfung aller auffälligen pathologischen Ergebnisse; bei abweichenden Einschätzungen erfolgte erneute Überprüfung durch weitere Pathologen mit Berücksichtigung des Konsensusergebnisses in der Analyse</p> <p>keine weiteren Angaben</p>
NTCC 2	<i>siehe NTCC 1 ohne LBC-Test in der Interventionsgruppe</i>	

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien (Fortsetzung)

Studie	Qualitätssicherung Interventionsgruppe	Qualitätssicherung Kontrollgruppe
POBASCAM	<p>Angebot einer Fortbildungsveranstaltung für die teilnehmenden GPs</p> <p><u>HPV-Test:</u> doppelte Testauswertung mittels 2 unterschiedlichen Verfahren; bei abweichenden Ergebnissen erneute Analyse des Testmaterials mit Klassifizierung als HPV-positiv im Fall positiver Testergebnisse in 2 Auswertungen</p> <p><u>Pap-Test:</u> nationales Qualitätssicherungsprogramm der <i>Netherlands Society for Pathology</i></p> <p><u>Kolposkopie:</u> Durchführung gemäß standardisierten Guidelines der <i>Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology</i></p> <p><u>Histologie</u> Durchführung gemäß standardisierten Guidelines der <i>Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology</i> unabhängige Überprüfung pathologischer Ergebnisse CIN 3+; Berücksichtigung des ursprünglichen Ergebnisses in der Analyse^f</p> <p>keine weiteren Angaben</p>	<p>Angebot einer Fortbildungsveranstaltung für die teilnehmenden GPs</p> <p><u>Pap-Test:</u> nationales Qualitätssicherungsprogramm der <i>Netherlands Society for Pathology</i></p> <p><u>Kolposkopie:</u> Durchführung gemäß standardisierten Guidelines der <i>Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology</i></p> <p><u>Histologie</u> Durchführung gemäß standardisierten Guidelines der <i>Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology</i> unabhängige Überprüfung pathologischer Ergebnisse CIN 3+; Berücksichtigung des ursprünglichen Ergebnisses in der Analyse^f</p> <p>keine weiteren Angaben</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien (Fortsetzung)

Studie	Qualitätssicherung Interventionsgruppe	Qualitätssicherung Kontrollgruppe
Sankaranarayanan 2009 ^g	Supervision der Hilfshebammen, die die Screeningtests durchführten Auffrischkurse für alle Beteiligten Überwachung des gesamten Prozesses über Qualitätsindikatoren ^h <u>Histologie</u> zentrale Überprüfung durch 2 Pathologen keine weiteren Angaben	Supervision der Hilfshebammen, die die Screeningtests durchführten Auffrischkurse für alle Beteiligten Überwachung des gesamten Prozesses über Qualitätsindikatoren ^h <u>Histologie</u> zentrale Überprüfung durch 2 Pathologen keine weiteren Angaben
SWEDESCREEN	<u>HPV-Test:</u> doppelte Testauswertung mittels 2 unterschiedlichen Verfahren; bei abweichenden Ergebnissen erneute Analyse des Testmaterials mit Klassifizierung als HPV-positiv im Fall positiver Testergebnisse in 2 Auswertungen <u>Histologie:</u> Gewebeentnahme bei jeder zur Kolposkopie überwiesenen Frau Überprüfung aller Proben durch einen zweiten Pathologen; bei abweichenden Einschätzungen erfolgte erneute Überprüfung durch weitere Pathologen mit Berücksichtigung des Ergebnisses aus der letzten Referenzpathologie in der Analyse keine weiteren Angaben	<u>Histologie:</u> Gewebeentnahme bei jeder zur Kolposkopie überwiesenen Frau Überprüfung aller Proben durch einen zweiten Pathologen; bei abweichenden Einschätzungen erfolgte erneute Überprüfung durch weitere Pathologen mit Berücksichtigung des Ergebnisses aus der letzten Referenzpathologie in der Analyse keine weiteren Angaben
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = Humanes Papillomavirus; LBC = Liquid based cytology; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; Pap = Testverfahren nach Papanicolaou; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam		

a: inklusive Training für das Laborpersonal; keine weiteren Angaben

b: Die Autoren berichten, dass keine zentrale Überprüfung der Zytologie bzw. Histologie erfolgte.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Qualitätssicherung im Rahmen der Screeningstrategien (Fortsetzung)

-
- c: Die Autoren berichten, dass aufgrund eines inadäquaten oder fehlenden Tests 259 bzw. 87 Frauen (Interventions- bzw. Kontrollgruppe) von der Analyse ausgeschlossen wurden.
- d: Diese beinhalteten die Kotation von Proben mit bekannten Konzentrationen von HPV und den Austausch von Screeningproben zwischen den Laboren zur Bestimmung der Übereinstimmung zwischen den Labortechnikern.
- e: Die Autoren berichten, dass diese neben der Diagnoserate und dem PPV den Austausch und die Diskussion von Zellabstrichen berücksichtigen.
- f: Die Autoren berichten eine Übereinstimmungsrate der Einschätzungen von 97 %.
- g: Da erstmalig im Rahmen der Studie ein Screening auf ein Zervixkarzinom erfolgte, wurden die Hilfshebammen, die die Screeningtests durchführten, und die Labortechniker, die diese und die histologischen Proben auswerteten, intensiv im Vorfeld der Studie geschult. Selbiges gilt für die Ärzte hinsichtlich der Supervision sowie der Durchführung der Kolposkopie und therapeutischer Eingriffe.
- h: Die Autoren zählen hierzu die Screeningtestpositivrate, die Korrelation zwischen Kolposkopie und Histologie sowie PPVs.

Anhang I – Ergänzende Darstellung: Auftreten von CIN 2 und CIN 2+

Bis auf eine der eingeschlossenen Studien (Antilla 2010) berichteten alle Studien Ergebnisse zu CIN 2 und CIN 2+. Die Charakteristika der Studien sind im Ergebnisteil ab Abschnitt 5.2 beschrieben. Nachfolgend werden das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse zu CIN 2 und CIN 2+ deskriptiv dargestellt.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei allen 6 Studien lag für beide Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für die Studien ARTISTIC, NTCC 1, NTCC 2, POBASCAM sowie SWEDESCREEN sind die Begründungen identisch zu den in Abschnitt 5.2.2 genannten. Die jeweiligen Details sind ausführlich in Tabelle 21 dargestellt.

Ergebnisse zum Auftreten von CIN 2 und CIN 2+

Die Analyse der berichteten Daten erfolgte gemäß dem Vorgehen bei den patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 5.3). Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten von CIN 2 und CIN 2+ finden sich in Tabelle 22 und Tabelle 23. Die Ergebnisse der Meta-Analysen sind im Folgenden kurz zusammengefasst.

CIN 2

Für den Endpunkt Auftreten von CIN 2 ergab sich in der Meta-Analyse eine heterogene Datenlage für Screeningrunde 1, weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 12). Anhand des Forest Plots zeigten sich für alle Studien numerisch gleichgerichtete Effekte im Sinne einer höheren Identifikationsrate von CIN 2 unter Anwendung einer HPV-Diagnostik allein (NTCC 2) oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren (ARTISTIC, NTCC 1, POBASCAM und SWEDESCREEN).

Für Screeningrunde 2 ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention (siehe Abbildung 12: RR 0,68 [0,46; 1,00], $p = 0,05$).

HPV vs. Zytologie

Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

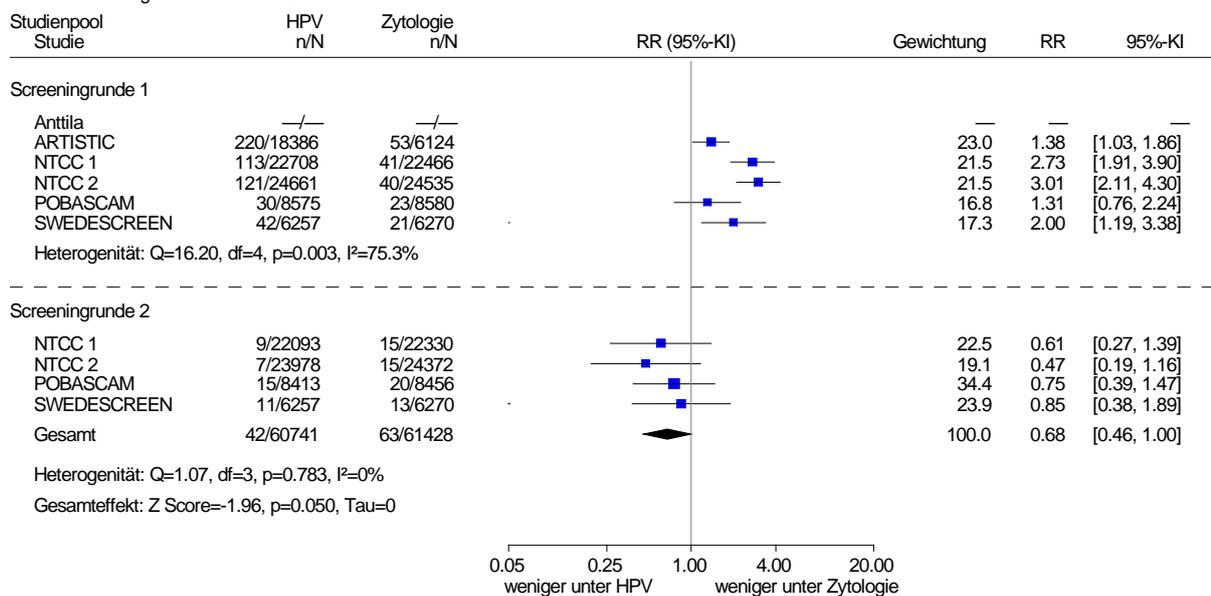


Abbildung 12: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2 (RR)

CIN 2+

Für den Endpunkt Auftreten von CIN 2+ ergab sich in der Meta-Analyse eine heterogene Datenlage für Screeningrunde 1, weshalb kein gepoolter Schätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 13). Anhand des Forest Plots zeigten sich für alle Studien numerisch gleichgerichtete Unterschiede im Sinne einer höheren Identifikationsrate von CIN 2+ unter Anwendung einer HPV-Diagnostik allein (NTCC 2) oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren (ARTISTIC, NTCC 1, POBASCAM und SWEDESCREEN).

Für Screeningrunde 2 ergab die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention (siehe Abbildung 13: RR 0,53 [0,41; 0,68], $p < 0,001$).

HPV vs. Zytologie

Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2+
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

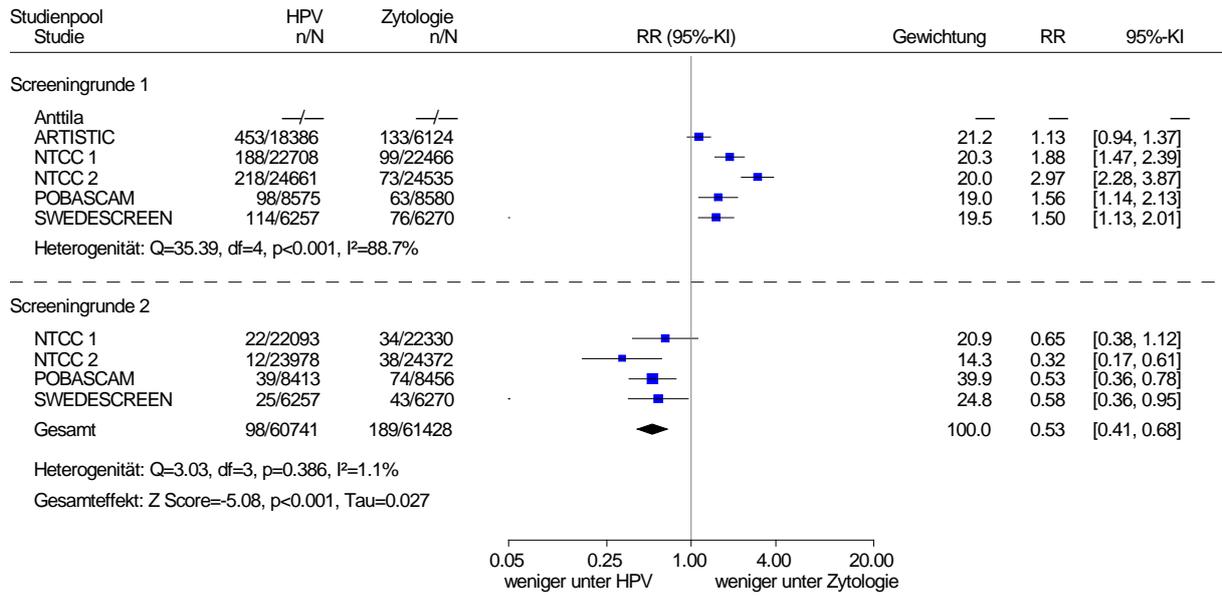


Abbildung 13: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 2+ (RR)

Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte „CIN 2 und CIN 2+“

Studie	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
ARTISTIC ^a	z. T. ^b	ja	ja	nein ^c	hoch ^d
NTCC 1, NTCC 2	nein ^e	ja	ja	nein ^f	hoch ^g
POBASCAM	nein ^a	(ja) ^h	ja	nein ^{i, f}	hoch ^j
SWEDESCREEN	ja	(ja) ^k	ja	nein ^f	hoch ^l
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; ITT = Intention-to-Treat; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam					

a: Diese Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der ersten Screeningrunde. Für die Datenerhebung in der zweiten Screeningrunde werden weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen berücksichtigt, Interventionsgruppe 57 % und Kontrollgruppe 56,1 %, und werden deshalb nicht dargestellt.

b: Die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet. Die Histologen / Pathologen waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen verblindet.

c: Es wurden ausschließlich Ereignisse berichtet, die infolge eines positiven Screeningtests identifiziert wurden. Wie viele Ereignisse insgesamt diagnostiziert wurden, wird nicht berichtet.

d: aufgrund fehlender Verblindung der Kolposkopisten und „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

e: Die Kolposkopisten und die Histologen / Pathologen waren gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet.

f: Trotz Anfrage an die Autoren bleibt unklar, wie viele der berichteten Fälle CIN 2 bzw. CIN 2+ im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien identifiziert wurden bzw. wie viele außerhalb dieser.

g: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlender Verblindung der Endpunkterheber sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

h: abgesehen davon, dass generell nur ca. 38 % der randomisierten Teilnehmerinnen in die Analyse eingeschlossen wurden (siehe Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene)

i: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (diese Diagnose hatten in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 2 bzw. CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

j: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlender Verblindung der Endpunkterheber sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

k: Die Autoren berichten, dass nur Frauen in die Analyse eingeschlossen werden sollten, die wenigstens einen Pap-Abstrich oder eine Biopsie nach dem Test zum Studienbeginn hatten. Die berichteten Daten beziehen sich stets auf die dargestellten Populationen. Es wird jedoch berichtet, dass 1568 das genannte Kriterium nicht

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Endpunkte „CIN 2 und CIN 2+“ (Fortsetzung)

erfüllten (8 dieser Frauen waren verstorben und 82 weggezogen). Es werden keine gruppenspezifischen Angaben gemacht. Wie mit diesen Fällen in der Analyse umgegangen wird, ist unklar.

I: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Tabelle 22: CIN 2

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
ARTISTIC	Jul 2001 – Apr 2007 / Jul 2008 ^b	Screeningrunde 1 I: 18 386 K: 6124	Screeningrunde 1 I: 220 (1,20) ^d K: 53 (0,87) ^d	Odds Ratio: 1,39 [1,03; 1,88] p = 0,035	hoch
		Screeningrunde 2 entfällt ^c	Screeningrunde 2 entfällt ^c		
		Screeningrunde 3 entfällt ^c	Screeningrunde 3 entfällt ^c		
NTCC 1	Feb 2002 – Nov 2008 ^e	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1^h I: 113 (0,50) ^d K: 41 (0,18) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{f, g} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2^h I: 9 (0,04) ^d K: 15 (0,07) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1+2^h I: 122 (0,54) ^d K: 56 (0,25) ^d		

(Fortsetzung)

Tabelle 22: CIN 2 (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 2	Jun 2003 – Nov 2008 ^e	Screeningrunde 1 I: 24 661 ⁱ K: 24 535 ⁱ	Screeningrunde 1h I: 121 (0,49) ^d K: 40 (0,16) ^d	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{f, g} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2^h I: 7 (0,03) ^d K: 15 (0,06) ^d		
		Screeningrunde 1+2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1+2^h I: 128 (0,52) ^d K: 55 (0,22) ^d		
POBASCAM	Jan 1999 – Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 30 (0,35) ^d K: 23 (0,27) ^d	1,56 [1,14; 2,13] p = 0,006	hoch
		Screeningrunde 2^{j, k} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 15 (0,18) ^d K: 20 (0,24) ^d	0,53 [0,22; 0,64] p = 0,001	
		Screeningrunde 1+2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1+2 I: 45 (0,52) ^d K: 43 (0,50) ^d	n. g.	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: CIN 2 (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN	Mai 1997 – Dez 2004 / Aug 2005 ¹	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 42 (0,67) ^d K: 21 (0,33) ^d	2,01 [1,19; 3,40] p = n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^m I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: 11 (0,18) ^d K: 13 (0,21) ^d	0,85 [0,38; 1,90] p = n. g.	
		Screeningrunde 1+2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1+2^h I: 53 (0,85) ^d K: 34 (0,54) ^d		
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; VzP = Verzerrungspotenzial					

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Die Autoren berichten, dass für alle Frauen Daten zur Zytologie und Histologie bis April 2007 erhoben wurden. Für Frauen, die an der zweiten Screeningrunde teilnahmen, wurden die Histologiedaten bis einschließlich 31. Juli 2008 zusätzlich aktualisiert, nicht jedoch für alle anderen Studienteilnehmerinnen.

c: Die Darstellung der Daten entfällt, da weniger als 70 % der einzuschließenden Screeningteilnehmerinnen in die Analyse einbezogen wurden.

d: Eigene Berechnung: Prozentwert

e: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

f: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

g: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

h: selbst berechnet

(Fortsetzung)

Tabelle 22: CIN 2 (Fortsetzung)

i: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlte die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

j: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (diese Diagnose erhielten in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

k: Für alle Frauen wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

l: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

m: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

Tabelle 23: CIN 2+

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
ARTISTIC ^b	Jul 2001 – Apr 2007 / Jul 2008 ^c	Screeningrunde 1 I: 18 386 K: 6124	Screeningrunde 1 I: 453 (2,46) ^e K: 133 ^f (2,17) ^e	Odds Ratio: 1,14 [0,94; 1,38] p > 0,2	hoch
		Screeningrunde 2 entfällt ^d	Screeningrunde 2 entfällt ^d		
		Screeningrunde 3 entfällt ^d	Screeningrunde 3 entfällt ^d		
NTCC 1 ^g	Feb 2002 – Nov 2008 ^h	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1^k I: 188 (0,83) ^e K: 99 (0,44) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{i,j} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2^k I: 22 (0,10) ^e K: 34 (0,15) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1+2^k I: 210 (0,92) ^e K: 133 (0,59) ^e		

(Fortsetzung)

Tabelle 23: CIN 2+ (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 2 ^g	Jun 2003 – Nov 2008 ^h	Screeningrunde 1 I: 24 661 ^l K: 24 535 ^l	Screeningrunde 1^k I: 218 (0,88) ^e K: 73 (0,30) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{i,j} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2^k I: 12 (0,05) ^e K: 38 (0,16) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1+2^k I: 230 (0,93) ^e K: 111 (0,45) ^e		
POBASCAM ^m	Jan 1999 – Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 98 (1,14) ^e K: 63 (0,73) ^e	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^{n,o} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 39 (0,46) ^e K: 74 (0,88) ^e		
		Screeningrunde 1+2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1+2 I: 137 (1,60) ^e K: 137 (1,60) ^e		

(Fortsetzung)

Tabelle 23: CIN 2+ (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN	Mai 1997 – Dez 2004 / Aug 2005 ^p	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 114 (1,82) ^e K: 76 (1,21) ^e	1,51 [1,13; 2,02] p = n. g.	hoch
		Screeningrunde 2^q I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: 25 ^r (0,40) ^e K: 43 (0,69) ^e	0,58 [0,36; 0,96] p = n. g.	
		Screeningrunde 1+2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1+2^k I: 139 ^t (2,22) ^e K: 119 (1,90) ^e	n. g.	
ARTISTIC = A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM = Population Based Screening Study Amsterdam; VzP = Verzerrungspotenzial					

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Die Autoren fassen hierunter zusammen: CIN 2, CIN 3, In-situ-Karzinome, zervikale glanduläre intraepitheliale Neoplasien (CGIN), In-situ-Adenokarzinome, mikroinvasive Karzinome sowie invasive Plattenepithel- und Adenokarzinome.

c: Die Autoren berichten, dass für alle Frauen Daten zur Zytologie und Histologie bis April 2007 erhoben wurden. Für Frauen, die an der zweiten Screeningrunde teilnahmen, wurden die Histologiedaten bis einschließlich 31. Juli 2008 zusätzlich aktualisiert, nicht jedoch für alle anderen Studienteilnehmerinnen.

d: Die Darstellung der Daten entfällt, da weniger als 70 % der einzuschließenden Screeningteilnehmerinnen in die Analyse einbezogen wurden.

e: Eigene Berechnung; Prozentwert

f: Die Autoren berichten, dass 2 CIN-3+-Ereignisse zusätzlich bekannt waren, aufgrund der definierten Kriterien für den Einschluss in die Analyse aber nicht berücksichtigt wurden.

g: Unter Berücksichtigung der von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Karzinomdaten werden hierunter zusammengefasst: CIN 2, CIN 3, In-situ-Karzinome, In-situ-Adenokarzinome sowie invasive Plattenepithel- und Adenokarzinome.

h: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: CIN 2+ (Fortsetzung)

i: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

j: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

k: Selbst berechnet aus den berichteten Daten zu „Auftreten von Zervixkarzinom“, „Auftreten von CIN 3“ und „Auftreten von CIN 2“. Möglicherweise hatten Frauen vereinzelt in beiden Runden ein Ereignis und gingen somit mehrfach in die Summen ein. Diese mögliche Ungenauigkeit wurde als unbedeutend eingestuft.

l: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der fehlenden Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- bzw. Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

m: Die Autoren berichten CIN 2, CIN 3, AIS, Plattenepithel- und Adenokarzinome.

n: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose \geq CIN 2+ hatten (diese Diagnose erhielten in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 2+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

o: Für alle Frauen wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

p: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

q: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

r: Bei 2 Frauen wurde im Rahmen der ersten Screeningrunde eine CIN 2 diagnostiziert und in der zweiten Screeningrunde je eine CIN 3; diese Frauen werden 1-mal mit der schwerwiegendsten Diagnose in der Analyse berücksichtigt.

Anhang J – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen nach Altersclustern I

Tabelle 24: CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ nach Altersclustern

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit	Relatives	Personen mit	Relatives	Personen mit	Relatives	End- punkt- spezi- fisches VzP
			Ereignis / Gruppe N (%)	Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Ereignis / Gruppe N (%)	Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Ereignis / Gruppe N (%)	Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	
			CIN 3 und CIS		Invasives Zervixkarzinom		CIN 3+		
NTCC 1	Feb 2002 – Nov 2008 ^b	<u>Alter 25 – 34</u> <u>Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 6002 K: 5808	<u>Alter 25 – 34</u> <u>Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 23 (0,38) ^c K: 24 (0,41) ^c	0,93 [0,52; 1,64] p = n. g.	<u>Alter 25 – 34</u> <u>Jahre</u> ^d Screeningrunde 1 I: 0 (0) ^c K: 1 (0,02) ^c	n. g.	<u>Alter 25 – 34</u> <u>Jahre</u> ^f Screeningrunde 1 I: 23 (0,38) ^c K: 25 (0,43) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 5761 K: 5769	Screeningrunde 2 I: 8 (0,14) ^c K: 6 (0,10) ^c	1,34 [0,46; 3,84] p = n. g.	Screeningrunde 2 I: 0 (0) ^c K: 2 (0,03) ^c		Screeningrunde 2 I: 8 (0,14) ^c K: 8 (0,14) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 6002 K: 5808	Screeningrunde 1+2 I: 31 (0,52) ^c K: 30 (0,52) ^c	0,99 [0,61; 1,65] p = n. g.	Screeningrunde 1+2 ^e I: 0 (0) ^c K: 3 (0,05) ^c		Screeningrunde 1+2 I: 31 (0,52) ^c K: 33 (0,57) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 24: CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	End- punkt- spezi- fisches VzP
		<u>Alter 35 – 60 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 16 706 K: 16 658	<u>Alter 35 – 60 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 50 (0,30) ^c K: 27 (0,16) ^c	1,85 [1,16; 2,95] p = n. g.	<u>Alter 35 – 60 Jahre^d</u> Screeningrunde 1 I: 2 (0,01) ^c K: 6 (0,04) ^c	n. g.	<u>Alter 35 – 60 Jahre^f</u> Screeningrunde 1 I: 52 (0,31) ^c K: 33 (0,20) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 16 332 K: 16 561	Screeningrunde 2 I: 5 (0,03) ^c K: 7 (0,04) ^c	0,72 [0,23; 2,28] p = n. g.	Screeningrunde 2 I: 0 (0) ^c K: 4 (0,02) ^c		Screeningrunde 2 I: 5 (0,03) ^c K: 11 (0,07) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 16 706 K: 16 658	Screeningrunde 1+2 I: 55 (0,33) ^c K: 34 (0,20) ^c	1,61 [1,05; 2,47] p = n. g.	Screeningrunde 1+2^e I: 2 (0,01) ^c K: 10 (0,06) ^c		Screeningrunde 1+2 I: 57 (0,34) ^c K: 44 (0,26) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 24: CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit	Relatives	Personen mit	Relatives	Personen mit	Relatives	End- punkt- spezi- fisches VzP
			Ereignis / Gruppe N (%)	Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Ereignis / Gruppe N (%)	Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Ereignis / Gruppe N (%)	Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	
			CIN 3 und CIS		Invasives Zervixkarzinom		CIN 3+		
NTCC 2	Jun 2003 – Nov 2008 ^b	Alter 25 – 34 Jahre Screeningrunde 1 I: 6937 K: 6788	Alter 25 – 34 Jahre Screeningrunde 1 I: 44 (0,63) ^c K: 11 (0,16) ^c	3,91 [2,02; 7,57] p = n. g.	Alter 25 – 34 Jahre^d Screeningrunde 1 I: 1 (0,01) ^c K: 0 (0) ^c	n. g.	Alter 25 – 34 Jahre^f Screeningrunde 1 I: 45 (0,65) ^c K: 11 (0,16) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 6577 K: 6714	Screeningrunde 2 I: 2 (0,03) ^c K: 10 (0,15) ^c	0,20 [0,04; 0,93] p = n. g.	Screeningrunde 2 I: 0 (0) ^c K: 0 (0) ^c		Screeningrunde 2 I: 2 (0,03) ^c K: 10 (0,15) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 6937 K: 6788	Screeningrunde 1+2 I: 46 (0,66) ^c K: 21 (0,31) ^c	2,14 [1,28; 3,59] p = n. g.	Screeningrunde 1+2^e I: 1 (0,01) ^c K: 0 (0) ^c		Screeningrunde 1+2 I: 47 (0,68) ^c K: 21 (0,31) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 24: CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	End- punkt- spezi- fisches VzP
		<u>Alter 35 – 60 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 17 724 K: 17 747	<u>Alter 35 – 60 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 48 (0,27) ^c K: 20 (0,11) ^c	2,40 [1,43; 4,05] p = n. g.	<u>Alter 35 – 60 Jahre^d</u> Screeningrunde 1 I: 4 (0,02) ^c K: 2 (0,01) ^c	n. g.	<u>Alter 35 – 60 Jahre^f</u> Screeningrunde 1 I: 52 (0,29) ^c K: 22 (0,12) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 17 401 K: 17 658	Screeningrunde 2 I: 3 (0,02) ^c K: 10 (0,06) ^c	0,30 [0,08; 1,11] p = n. g.	Screeningrunde 2 I: 0 (0) ^c K: 3 (0,02) ^c		Screeningrunde 2 I: 3 (0,02) ^c K: 13 (0,07) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 17 724 K: 17 747	Screeningrunde 1+2 I: 51 (0,29) ^c K: 30 (0,17) ^c	1,70 [1,08; 2,67] p = n. g.	Screeningrunde 1+2^e I: 4 (0,02) ^c K: 5 (0,03) ^c		Screeningrunde 1+2 I: 55 (0,31) ^c K: 35 (0,20) ^c		
CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; VzP = Verzerrungspotenzial									

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

c: Eigene Berechnung: Prozentwert

d: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Daten.

e: selbst berechnet

(Fortsetzung)

Tabelle 24: CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

f: Selbst berechnet aus den berichteten Daten zu „Auftreten von Zervixkarzinom“ und „Auftreten von CIN 3“. Möglicherweise hatten Frauen vereinzelt in beiden Runden ein Ereignis und gingen somit mehrfach in die Summen ein. Diese mögliche Ungenauigkeit wurde als unbedeutend eingestuft.

Anhang K – Ergänzende Darstellung von Ergebnissen nach Altersclustern II

Tabelle 25: CIN 2 und CIN 2+ nach Altersclustern

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a	Endpunktspezifi- sches VzP
				[95 %-KI] p-Wert		[95 %-KI] p-Wert	
			CIN 2		CIN 2+		
NTCC 1	Feb 2002 – Nov 2008 ^b	Alter 25 – 34 Jahre Screeningrunde 1 I: 6002 K: 5808	Alter 25 – 34 Jahre Screeningrunde 1 I: 55 (0,92) ^c K: 13 (0,22) ^c	4,09 [2,24; 7,48]	Alter 25 – 34 Jahre^d Screeningrunde 1 I: 78 (1,30) ^c K: 38 (0,65) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 5761 K: 5769	Screeningrunde 2 I: 3 (0,05) ^c K: 7 (0,12) ^c	0,43 [0,11; 1,66]	Screeningrunde 2 I: 11 (0,19) ^c K: 15 (0,26) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 6002 K: 5808	Screeningrunde 1+2 I: 58 (0,97) ^c K: 20 (0,34) ^c	2,81 [1,69; 4,66]	Screeningrunde 1+2 I: 89 (1,48) ^c K: 53 (0,91) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 25: CIN 2 und CIN 2+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunkt- spezifisches VzP
				CIN 2		CIN 2+	
		<u>Alter 35 – 60 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 16 706 K: 16 658	<u>Alter 35 – 60 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 58 (0,35) ^c K: 28 (0,17) ^c	2,07 [1,32; 3,24]	<u>Alter 35 – 60 Jahre^d</u> Screeningrunde 1 I: 110 (0,66) ^c K: 61 (0,37) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 16 332 K: 16 561	Screeningrunde 2 I: 6 (0,04) ^c K: 8 (0,05) ^c	0,76 [0,26; 2,19]	Screeningrunde 2 I: 11 (0,07) ^c K: 19 (0,11) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 16 706 K: 16 658	Screeningrunde 1+2 I: 64 (0,38) ^c K: 36 (0,22) ^c	1,77 [1,18; 2,67]	Screeningrunde 1+2 I: 121 (0,72) ^c K: 80 (0,48) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 25: CIN 2 und CIN 2+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a	Endpunkt- spezifisches VzP
				[95 %-KI] p-Wert		[95 %-KI] p-Wert	
			CIN 2		CIN 2+		
NTCC 2	Jun 2003 – Nov 2008 ^b	<u>Alter 25 – 34 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 6937 K: 6788	<u>Alter 25 – 34 Jahre</u> Screeningrunde 1 I: 71 (1,02) ^c K: 14 (0,21) ^c	4,96 [2,80; 8,79]	<u>Alter 25 – 34 Jahre^d</u> Screeningrunde 1 I: 116 (1,67) ^c K: 25 (0,37) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 6577 K: 6714	Screeningrunde 2 I: 5 (0,08) ^c K: 8 (0,12) ^c	0,64 [0,21; 1,95]	Screeningrunde 2 I: 7 (0,11) ^c K: 18 (0,27) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 6937 K: 6788	Screeningrunde 1+2 I: 76 (1,10) ^c K: 22 (0,32) ^c	3,38 [2,11; 5,43]	Screeningrunde 1+2 I: 123 (1,77) ^c K: 43 (0,63) ^c		

(Fortsetzung)

Tabelle 25: CIN 2 und CIN 2+ nach Altersclustern (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N nach Alterscluster	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a	Endpunkt- spezifisches VzP
				[95 %-KI] p-Wert		[95 %-KI] p-Wert	
				CIN 2		CIN 2+	
		Alter 35 – 60 Jahre Screeningrunde 1 I: 17 724 K: 17 747	Alter 35 – 60 Jahre Screeningrunde 1 I: 50 (0,28) ^c K: 26 (0,15) ^c	1,93 [1,20; 3,09]	Alter 35 – 60 Jahre^d Screeningrunde 1 I: 102 (0,58) ^c K: 48 (0,27) ^c	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 I: 17 401 K: 17 658	Screeningrunde 2 I: 2 (0,01) ^c K: 7 (0,04) ^c	0,29 [0,06; 1,40]	Screeningrunde 2 I: 5 (0,03) ^c K: 20 (0,11) ^c		
		Screeningrunde 1+2 I: 17 724 K: 17 747	Screeningrunde 1+2 I: 52 (0,29) ^c K: 33 (0,19) ^c	1,58 [1,02; 2,44]	Screeningrunde 1+2 I: 107 (0,60) ^c K: 68 (0,38) ^c		
CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; NTCC = New Technologies for Cervical Cancer screening; VzP = Verzerrungspotenzial							

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

c: Eigene Berechnung: Prozentwert

d: Selbst berechnet aus den berichteten Daten zu „Auftreten von Zervixkarzinom“, „Auftreten von CIN 3“ und „Auftreten von CIN 2“. Möglicherweise hatten Frauen vereinzelt in beiden Runden ein Ereignis und gingen somit mehrfach in die Summen ein. Diese mögliche Ungenauigkeit wurde als unbedeutend eingestuft.

Anhang L – Ergänzende Darstellung: Diagnostische Testgüte

Lediglich eine (Anttila 2010) der 6 eingeschlossenen Studien berichtete Vierfeldertafeldaten zur Berechnung der diagnostischen Testgüte für das Erkennen einer CIN 3+. Entgegen der Vorgehensweise in klassischen Studien zur Bestimmung der diagnostischen Testgüte kam bei Anttila 2010 anstelle des Goldstandards *Kolposkopie und anschließende Biopsie für alle Studienteilnehmerinnen* die in Tabelle 26 dargestellte Referenzstrategie im Sinne einer differenziellen Verifikation zum Einsatz. Unter Berücksichtigung aller randomisierten Frauen wurde für die Screeningstrategie basierend auf einer HPV-Diagnostik gefolgt von einer Zytologie-Triage ein Schätzer für die Sensitivität von 75,0 % und für die Spezifität von 95,5 % berechnet. Die korrespondierenden Schätzer für die ausschließlich zytologiebasierte Screeningstrategie waren 49,1 % und 96,2 %. Unter Einschränkung der zu berücksichtigenden Population auf die tatsächlichen Screeningteilnehmerinnen ergab sich für beide Screeningstrategien ein jeweils höherer Schätzwert für die Sensitivität und ein niedrigerer für die Spezifität. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 26 dokumentiert.

Tabelle 26: Diagnostische Testgüte CIN 3+

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Indextest- strategie	Initialer Trenn- wert	Referenztest- strategie	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sens. (% [95 %- KI])	Spez. (% [95 %- KI])
Anttila 2010	Jan 2003 – Dez 2007 ^a	Basis: alle Randomisierten										
		I: 29 037	HPV-Test ^b mit Pap- Triage	HPV+ = RLU ≥ 1 Pap+ = Pap ≥ III ^c	Register ^d bzw. intensiviertes Screening bzw. Kolposkopie mit ggf. nachfolgen- der Biopsie	HPV+ = RLU ≥ 1 Pap+ = Pap ≥ II ^e bzw. CIN 3+.	57 ^f	19 ^g	1297	27 664	75,0 ^h (n. g.)	95,5 ^h (n. g.)
		K: 29 039	Pap-Test	Pap+ = Pap ≥ II ^c	Register ^d bzw. intensiviertes Screening bzw. Kolposkopie mit ggf. nachfolgen- der Biopsie	Pap+ = Pap ≥ II ^e bzw. CIN 3+	26 ^f	27 ⁱ	1099	27 887	49,1 ^h (n. g.)	96,2 ^h (n. g.)
		Basis: alle Teilnehmerinnen										
		I: 19 449	HPV-Test ^b mit Pap-Triage	HPV+ = RLU ≥ 1 Pap+ = Pap ≥ III ^c	Register ^d bzw. intensiviertes Screening bzw. Kolposkopie mit ggf. nachfolgen- der Biopsie	HPV+ = RLU ≥ 1 Pap+ = Pap ≥ II ^e bzw. CIN 3+	57 ^f	2	1297	18 093	96,6 ^h (n. g.)	93,3 ^h (n. g.)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Diagnostische Testgüte CIN 3+ (Fortsetzung)

Studie	Beobach- tungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Indextest- strategie	Initialer Trenn- wert	Referenztest- strategie	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sens. (% [95 %- KI])	Spez. (% [95 %- KI])
		K: 19 221	Pap-Test	Pap+ = Pap ≥ II ^c	Register ^d bzw. intensiviertes Screening bzw. Kolposkopie mit ggf. nachfolgen- der Biopsie	Pap+ = Pap ≥ II ^e bzw. CIN 3+	26 ^f	7	1099	18 089	78,8 ^h (n. g.)	94,3 ^h (n. g.)
CIN = cervical intraepithelial neoplasia; FN = falsch negativ; FP = falsch positiv; HPV = Humanes Papillomavirus; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; Pap = Testverfahren nach Papanicolaou; RLU = relative light unit; RN = richtig negativ; RP = richtig positiv; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität												

a: Das Follow-up beginnt mit der Einladung und endet für die berichtete Screeningrunde bei Wegzug, Tod, der Diagnose einer CIN 3 / AIS oder der eines invasiven Zervixkarzinoms oder zum 31. Dezember 2007, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt.

b: hrHC2-Test (Qiagen)

c: Klassifikation nach Papanicolaou

d: Screeningteilnehmerinnen mit negativem Screeningtest wurden zur nächsten Screeningrunde in 5 Jahren eingeladen. Ereignisse in dieser Population wurden über Registerabfragen erfasst.

e: Konkrete Details zur Verifikation im Rahmen des intensivierten Screenings finden sich in Tabelle 10: Beschreibung der Screeningstrategie und der Interventionen.

f: Direkt nach initial positivem Screeningtest wurden 30 (Interventionsgruppe) bzw. 16 (Kontrollgruppe) Ereignisse diagnostiziert; die übrigen Diagnosen erfolgten im Rahmen des intensivierten Screenings.

g: Summe aus 2 Ereignissen unter den Screeningteilnehmerinnen und 17 Ereignissen unter den Nichtteilnehmerinnen

h: selbst berechnet

i: Summe aus 7 Ereignissen unter den Screeningteilnehmerinnen und 20 Ereignissen unter den Nichtteilnehmerinnen

Anhang M – Ergänzende Darstellung: Krankheitsbezogener Aufwand

Für diesen Enpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten, die über die in Tabelle 11 in Abschnitt 5.2.1, „Studiendesign und Studienpopulation“ dokumentierten Daten hinausgingen.

Anhang N – Ergänzende Darstellung der Studie Sankaranarayanan 2009

Sankaranarayanan 2009 berichtete über den in insgesamt 52 Clustern indischer Dorfgebiete im Bezirk Osmanabad durchgeführten 4-armig randomisierten Vergleich einer jeweils einmalig durchgeführten Screeningstrategie entweder basierend auf einer HPV-Diagnostik allein oder einem zytologiebasierten Verfahren oder einer optischen Begutachtung der Zervix nach Essigsäureapplikation (VIA = visual inspection of the cervix with acetic acid) versus kein Screening. Insgesamt wurden 72 131 screeningnaive, laut Autoren „gesunde“ und verheiratete oder ehemals verheiratete Frauen im Alter von 30 bis 59 Jahren in die interessierenden Untersuchungsgruppen des hier vorliegenden Berichts randomisiert. Schwangere sowie Frauen nach einer Hysterektomie oder bei denen ein Zervixkarzinom diagnostiziert worden war, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die primären Studienendpunkte waren die Inzidenz des Zervixkarzinoms und die Zervixkarzinom-assoziierte Mortalität im Verlauf des geplanten Beobachtungszeitraums von 15 Jahren. Die Daten zum Endpunkt Zervixkarzinom wurden über das örtliche Krebsregister erhoben; Daten zur Todesursache von an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen wurden über die Konsultation von Patientenakten und Angehörigen erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die bis dato berichteten Daten für einen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren seit Studienbeginn dargestellt.

In Tabelle 27 bis Tabelle 29 sind weitere Informationen zum Design sowie zum untersuchten Studienkollektiv zusammengefasst. In Anhang H sind die berichteten Qualitätssicherungsmaßnahmen im Rahmen der untersuchten Screeningstrategien dokumentiert.

Tabelle 30 beinhaltet die Details zum Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss. Bedingt durch die Randomisierung der Frauen vor dem Erscheinen zur ersten Screeningrunde betrug der Anteil der Screeningteilnehmerinnen weniger als 80 % in jeweils beiden Untersuchungsgruppen.

Die Studie wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene behaftet eingestuft. Diese Einschätzung gilt auch für alle berichteten Endpunkte. Die Details sind ausführlich in Tabelle 31 und Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 27: Übersicht Sankaranarayanan 2009

Studie	Design	Vergleich	Anzahl Rando- misierter N	Land / Screeningkon- text / Rekrutier- ungszeitraum	Screeningintervall / N Screeningrunden / Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien ^a
Sankaranarayanan 2009	Cluster-RCT ^b populationsbasiert teilverblindet ^c multizentrisch	HPV-Test ^d vs. Pap-Test ^e	72 131 ^f	Indien / screeningnaive Population / Jan 2000 – Apr 2003	einmaliges Screening / 1 / n. g. ^g	Zervixkarzinom- assoziierte Mortalität invasives Zervixkarzinom CIN 3 CIN 2 CIN 2+ unerwünschte Ereignisse
CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; HC2-Test = Hybrid Capture II-Test; HPV = Humanes Papillomavirus; n. g. = nicht genannt; Pap-Test = Testverfahren nach Papanicolaou; RCT = Randomised controlled trial						

a: Alle Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3. Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck.

b: Die Studienteilnehmerinnen wurden in 26 sich aus Dorfgebieten zusammensetzenden Clustern rekrutiert.

c: Details siehe Tabelle 31: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Sankaranarayanan 2009) und Tabelle 32: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (Sankaranarayanan 2009)

d: hrHC2-Test (Qiagen)

e: Untersucht wurde in der Studie sowohl der HPV-, der Pap- als auch der VIA-Test (visual inspection of the cervix with acetic acid) jeweils im Vergleich zu keinem Screening auf ein Zervixkarzinom: Im vorliegenden Bericht werden die für die Fragestellung relevanten Daten dargestellt.

f: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass ursprünglich 72131 Frauen in die interessierenden Untersuchungsgruppen randomisiert worden waren: Interventionsgruppe: n = 36 938 und Kontrollgruppe: n = 35 193. In der Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten [112] werden nur 66 213 Frauen berücksichtigt.

g: Es wird berichtet, dass die Datenerhebung bis Dezember 2007 erfolgte.

Tabelle 28: Basisdaten zu Charakteristika der Screeningteilnehmerinnen (Sankaranarayanan 2009)

Studie	Population ^a N	Alter in Jahren ^b	Sonstige Charakteristika ^b	Einschlusskriterien ^c	Ausschlusskriterien
Sankaranarayanan 2009	I: 34 136 K: 32 077	I: 39,2 (8,6) ^d K: 39,2 (8,6) ^d	Schwangerschaften: I: 4,0 K: 4,0 aktuell verheiratet: I: 90 % K: 91 % keine formale Bildung: I: 70 % K: 73 %	30 – 59 Jahre alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung „gesund“ ^e verheiratet / ehemals verheiratet wohnhaft im Bezirk Osmanabad	schwanger frühere Hysterektomie frühere Diagnose Zervixkarzinom
I = Interventionsgruppe; K = Kontrolle;					

a: Angabe zu randomisierten Personen, sofern nicht anders vermerkt

b: Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt

c: Es werden alle in den Vollpublikationen beschriebenen Einschlusskriterien aufgelistet, die über allgemeingültige oder selbsterklärende Kriterien hinausgehen. Zu allgemeingültig / selbsterklärend wird gezählt: Interessenbekundung gegenüber Teilnahme.

d: Auf Anfrage wird berichtet, dass das durchschnittliche Alter der Frauen bei Studieneinschluss sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe 39,2 (SD 8,6) Jahre betrug, die Spannweite betrug 30 bis 59 Jahre. In der Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten wird eine Standardabweichung von 0,6 Jahren berichtet.

e: von den Autoren nicht näher definiert

Tabelle 29: Beschreibung der Screeningstrategie und der Intervention (Sankaranarayanan 2009)

Studie	Screening-intervall	Screeningstrategie Interventionsgruppe	Screeningstrategie Kontrollgruppe
Sankaranarayanan 2009	einmalig	<p><u>Screeningtest^a</u> HPV-Test^b HPV+ : RLU \geq 1</p> <p><u>Screeningstrategie</u> HPV-: keine weiteren Maßnahmen HPV+: Kolposkopie / Biopsie</p> <p><u>Therapie</u> Kolposkopie nicht eindeutig: LEEP ggf. sofortige Therapie bei geeigneten Läsionen^e Kolposkopie/Biopsie \geq CIN 2: Kryotherapie oder LEEP invasives Zervixkarzinom: Hysterektomie und / oder Radiotherapie</p>	<p><u>Screeningtest^c</u> Pap-Test Pap+ : Pap \geq ASCUS^d</p> <p><u>Screeningstrategie</u> Pap-: keine weiteren Maßnahmen Pap+: Kolposkopie / Biopsie</p> <p><u>Therapie</u> Kolposkopie nicht eindeutig: LEEP ggf. sofortige Therapie bei geeigneten Läsionen^e Kolposkopie/Biopsie \geq CIN2: Kryotherapie oder LEEP invasives Zervixkarzinom: Hysterektomie und / oder Radiotherapie</p>
ASCUS = Atypical squamous cells of undetermined significance; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; HC2-Test = Hybrid Capture II-Test; HPV = Humanes Papillomavirus; LEEP = Loop electrosurgical excision procedure; Pap-Test = Testverfahren nach Papanicolaou; RLU = relative light unit			

a: Das Instrument zur Testentnahme wird nicht beschrieben.

b: hrHC2-Test (Qiagen)

c: entnommen mittels Zervixbürste

d: Klassifikation Bethesda 1991

e: War unter Kolposkopie ersichtlich, dass weniger als 3 Quadranten der Zervix von einer Läsion betroffen waren, keine Ausdehnung in die Endozervix, die vaginalen Wände oder die Transformationszone vorlag und konnte ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden, so wurde sofort eine Kryotherapie vollzogen.

Tabelle 30: Teilnehmerinnen- und Behandlungsfluss (Sankaranarayanan 2009)

Studie	N eingeschlossen ^a	N (%) gescreent	N (%) screeningtest-positiv	N (%) Kolposkopie	N (%) Biopsie	N (%) behandelt
Sankaranarayanan 2009	I: 34 126 ^{b, c} K: 32 058 ^{b, c}	I: 27 192 (79,7) ^d K: 25 549 (79,7) ^d	I: 2812 (8,2 ^d / 10,3 ^e) K: 1787 (5,6 ^d / 7,0 ^e)	I: 2505 (7,3 ^d / 9,2 ^e) K: 1570 (4,9 ^d / 6,1 ^e)	I: 924 ^f (2,7 ^d / 3,4 ^e) K: 704 ^f (2,2 ^d / 2,8 ^e)	I: 486 ^{g, h} (1,4 ^d / 1,8 ^e) K: 531 ^{g, h} (1,7 ^d / 2,1 ^e)
I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe						

a: Angabe zu randomisierten Personen, sofern nicht anders vermerkt

b: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Publikationen ist bekannt, dass ursprünglich 72 131 Frauen in die interessierenden Untersuchungsgruppen randomisiert worden waren: Interventionsgruppe: n = 36 938 und Kontrollgruppe: n = 35 193.

c: In der aktuellsten Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten wird berichtet, dass in der Interventionsgruppe von 34 136 Frauen 10 bzw. in der Kontrollgruppe von 32 077 Frauen 19 wegen Tod oder Wegzug vor Studienbeginn nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

d: Eigene Berechnung: Prozentwert

e: bezogen auf die Zahl der gescreenten Studienteilnehmerinnen

f: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Daten.

g: Summe der Frauen, die wegen einer CIN 1 / CIN 2 oder CIN 3 / einem Zervixkarzinom behandelt wurden: Interventionsgruppe: 197 / 216 / 73 bzw. Kontrollgruppe: 214 / 234 / 83. Wie viele Frauen aufgrund eines unklaren Kolposkopiebefundes einer LEEP unterzogen wurden, ist unklar.

h: Wie viele Frauen im Rahmen des Follow-ups aufgrund eines diagnostizierten Zervixkarzinoms (Interventionsgruppe / Kontrollgruppe: 54 / 69) therapiert wurden, bleibt unklar.

Tabelle 31: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Sankaranarayanan 2009)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat	Zuteilungsverdeckung adäquat	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Screening-teilnehmerinnen	Med. Personal			
Sankaranarayanan 2009	ja ^a	unklar ^b	nein ^c	nein ^d	ja	nein ^e	hoch ^f

a: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass die Randomisierungssequenz der 52 Cluster mittels Zufallszahlengenerator erfolgte.

b: Auf Anfrage berichten die Autoren, dass die Rekrutierung innerhalb der Cluster nach der Randomisierung stattfand.

c: Die Studienteilnehmerinnen waren gegenüber der Gruppenzuteilung nicht verblindet.

d: Die Testerheber, die Testauswerter sowie die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet.

e: Unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden Informationen finden sich Hinweise auf eine nachträgliche Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien: In einer früheren Publikation [113] wurden vermutlich auch Schwangere und Frauen, die nie verheiratet waren, in die Auswertung mit einbezogen. Dies führt zu einer Gesamtzahl von 72 131 Frauen, die in die interessierenden Untersuchungsgruppen randomisiert worden waren: Interventionsgruppe: n = 36 938 und Kontrollgruppe: n = 35 193 anstelle von 66 213 Frauen (Interventionsgruppe: n = 34 136 und Kontrollgruppe: n = 32 077) in der aktuellsten Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten [112].

f: aufgrund nicht ausreichender Gewährleistung der Verdeckung der Gruppenzuteilung, fehlender Verblindung sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflussen

Tabelle 32: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (Sankaranarayanan 2009)

Studie	Endpunkt	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Sankaranarayanan 2009	iZK	z. T. ^{a, b}	ja	ja	nein ^c	hoch ^d
	CIN 3, CIN 3+	nein ^a	ja	ja	ja	hoch ^e
	kM	z. T. ^{a, b}	ja	ja	nein ^f	hoch ^d
	UE	unklar	nein ^g	ja	unklar ^{h, i}	hoch ^j

CIN = cervical intraepithelial neoplasia; ITT = Intention-to-Treat; iZK = invasives Zervixkarzinom; kM = krankheitsspezifische Mortalität; UE = Unerwünschte Ereignisse

a: Für die Screeningphase gilt: Die Kolposkopisten waren sowohl gegenüber der Gruppenzuteilung als auch gegenüber den Testergebnissen nicht verblindet. Die Verblindung der Histologen / Pathologen ist unklar.

b: Die Krebsregistermitarbeiter, die die Daten für die Analyse zusammentrugen, waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet.

c: Die Daten zum Endpunkt Zervixkarzinom werden über das Krebsregister erhoben. Die Vollständigkeit dieses Registers ist unklar.

d: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, fehlender Verblindung der Kolposkopisten sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

e: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie fehlender bzw. unklarer Verblindung der Endpunkterheber

f: Daten zur krankheitsspezifischen Mortalität wurden lediglich für Frauen erhoben, die über das Krebsregister als an einem Zervixkarzinom erkrankt identifiziert worden waren. Die Todesursache wird über Patientenakten, den Totenschein, Hausbesuche und die Befragung von Angehörigen festgelegt. Wie viele Todesfälle unter den an einem Zervixkarzinom Erkrankten insgesamt vorlagen, ist unklar.

g: Die berichteten Daten beziehen sich ausschließlich auf diejenigen, die gescreent und behandelt wurden (weniger als ca. 4 % der Randomisierten bzw. Gescreenten). Das Ausmaß der unerwünschten Ereignisse unter allen gescreenten Frauen bzw. Randomisierten ist unklar.

h: Es ist unklar, ob unerwünschte Ereignisse systematisch bzw. auf welche Art und Weise sie erhoben wurden.

i: Die Autoren berichten eine Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, ohne eine Differenzierung nach Gruppenzugehörigkeit vorzunehmen.

j: aufgrund hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, Unklarheiten hinsichtlich der Verblindung, Verletzung des ITT-Prinzips sowie „sonstiger Aspekte“, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

Sankaranarayanan 2009 berichtete Ergebnisse zu CIN 3 / CIS, zum invasiven Zervixkarzinom, zur Zervixkarzinom-assoziierten Mortalität sowie unerwünschten Folgen der Screeningstrategie. Darüber hinaus wurden Ergebnisse zu mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) dokumentiert. Diese finden sich in Tabelle 34, da diese gemäß Berichtsplan nur ergänzend darzustellen waren.

Die dokumentierten Daten für den patientenrelevanten Endpunkt CIN 3 / CIS wurden dem IQWiG auf Anfrage von den Autoren zur Verfügung gestellt. Es handelt sich hierbei um einmalig erhobene Daten im Rahmen eines Beobachtungszeitraums von weniger als einem Jahr. Die Daten werden aus Gründen der Vollständigkeit in der Ergebnistabelle dargestellt und kursiv gekennzeichnet. Angaben zu einem Gruppenunterschied fehlten. Die eigene Berechnung lieferte keine statistische Signifikanz.

Zum patientenrelevanten Endpunkt invasives Zervixkarzinom wurden Ergebnisse für das einmalige Screening sowie das nachfolgende Follow-up von bis zu 8 Jahren berichtet. Angaben zu einem Gruppenunterschied fehlten auch hier. Die eigene Berechnung lieferte keine statistische Signifikanz.

Die Berechnung der dokumentierten Daten zum patientenrelevanten Endpunkt CIN 3+ wurden durch die dem IQWiG auf Anfrage von den Autoren zur Verfügung gestellten Informationen ermöglicht. Es handelt sich hierbei um einmalig erhobene Daten im Rahmen eines Beobachtungszeitraums von weniger als 1 Jahr. Die Daten werden aus Gründen der Vollständigkeit in der Ergebnistabelle dargestellt und kursiv gekennzeichnet. Angaben zu Gruppenunterschieden fehlten. Die eigene Berechnung lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (RR 0,82 [0,68; 0,98], $p = 0,030$).

In der Studie Sankaranarayanan 2009 wurden Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Mortalität für das einmalige Screening sowie das nachfolgende Follow-up von bis zu 8 Jahren berichtet. Es zeigte sich ein numerischer Effekt zugunsten der Intervention. Angaben für einen Gruppenunterschied fehlten. Die eigene Berechnung lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention (RR 0,59 [0,39; 0,91], $p = 0,018$).

Daten zu unerwünschten Folgen der Screeningstrategie wurden zwar berichtet. Diese wurden jedoch nicht nach Gruppenzugehörigkeit differenziert. Insgesamt wurden für alle (HPV-, Zytologie-, VIA- und Kontrollgruppe, siehe Abschnitt Beschreibung der Studie) Screeningsteilnehmerinnen mit nachfolgender Therapie 124 unerwünschte Ereignisse berichtet, hierunter ein schwerwiegendes (unkontrollierte Blutungen nach Schlingenkonisation).

Die detaillierten Ergebnisse zur Identifikation von CIN 3 / CIS bzw. invasiven Zervixkarzinomen bzw. CIN 3+ sowie der krankheitsspezifischen Mortalität finden sich in Tabelle 33.

Tabelle 33: CIN 3 / CIS / invasives Zervixkarzinom / CIN 3+ / krankheitsspezifische Mortalität (Sankaranarayanan 2009)

Endpunkt	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe ^a N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
CIN 3 / CIS	< 1 Jahr ^b	Einmaliges Screening I: 34 126 ^c K: 32 058 ^c	Einmaliges Screening I: 137 ^d (0,40) ^e K: 159 ^d (0,50) ^e	0,81 [0,64; 1,02] p = 0,071 ^f	hoch
Invasives Zervixkarzinom ^g	Jan 2000 – Dez 2007	Einmaliges Screening I: 34 126 ^c K: 32 058 ^c	Einmaliges Screening I: 73 (0,21) ^e K: 83 (0,26) ^e	0,83 [0,60; 1,13] p = 0,261 ^f	hoch
		Follow-up I: 34 126 K: 32 058	Follow-up I: 54 ^h (0,16) ^e K: 69 ⁱ (0,22) ^e	0,74 [0,52; 1,05] p = 0,104 ^f	
		Gesamte Studiendauer I: 34 126 K: 32 058	Gesamte Studiendauer I: 127 (0,37) ^e K: 152 (0,47) ^e		
CIN 3+	< 1 Jahr ^b	Einmaliges Screening I: 34 126 ^c K: 32 058 ^c	Einmaliges Screening^j I: 210 (0,62) ^e K: 242 (0,75) ^e	0,82 [0,68; 0,98] p = 0,030 ^f	hoch
Krankheitsspezifische Mortalität ^{g, k}	Jan 2000 – Dez 2007	I: 34 126 ^c K: 32 058 ^c	I: 34 ^l (0,1) ^e ; 12,7 ^m K: 54 ⁿ (0,2) ^e ; 21,5 ^m	0,59 [0,39; 0,91] p = 0,018 ^o	hoch
CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; VzP = Verzerrungspotenzial					

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Im Gegensatz zum Zervixkarzinom und zur Mortalität werden die Daten zu CIN 3 lediglich einmalig im Rahmen des Screenings erhoben.

c: In der aktuellsten Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten wird berichtet, dass in der Interventionsgruppe von 34 136 Frauen 10 bzw. in der Kontrollgruppe von 32 077 Frauen 19 wegen Tod oder Wegzug vor Studienbeginn nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

d: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Daten.

e: eigene Berechnung: Prozentwert

f: Schätzer, Konfidenzintervall und p-Wert (Fishers exakter Test) selbst berechnet

(Fortsetzung)

Tabelle 33: CIN 3 / CIS / invasives Zervixkarzinom / CIN 3+ / krankheitsspezifische Mortalität (Sankaranarayanan 2009) (Fortsetzung)

g: Die Datenerhebung erfolgte über Krebsregister, Krankenhausakten und jährliche Hausbesuche bei den Familien der in die Studie eingeschlossenen Frauen.

h: Hiervon wurden 22 Fälle bei Screeningteilnehmerinnen und 32 bei Nichtteilnehmerinnen diagnostiziert.

i: Hiervon wurden 27 Fälle bei Screeningteilnehmerinnen und 42 bei Nichtteilnehmerinnen diagnostiziert.

j: selbst berechnet

k: Tod infolge von Zervixkarzinom ab Randomisierung

l: Summe aus 22 Nicht-Screeningteilnehmerinnen, 0 Screeningtestnegativen und 12 Screeningtestpositiven der insgesamt 127 Frauen in der Interventionsgruppe, die an einem Zervixkarzinom erkrankt waren.

^m: Rate / 100 000 Personenjahre

n: Summe aus 27 Nicht-Screeningteilnehmerinnen, 9 Screeningtestnegativen und 18 Screeningtestpositiven der insgesamt 152 Frauen in der Kontrollgruppe, die an einem Zervixkarzinom erkrankt waren.

o: Schätzer, Konfidenzintervall und p-Wert (Fishers exakter Test) selbst berechnet. Die eigene Berechnung aus den paarweisen Hazard Ratios (0,52 bzw. 0,89) im Vergleich zu einer dritten in der Studie gewählten Gruppe (hier nicht dargestellt) ergibt 0,58.

Ergänzende Darstellung: Auftreten von CIN 2 und CIN 2+

Auch für die beiden ergänzend darzustellenden Endpunkte CIN 2 und CIN 2+ wurde ein hohes Verzerrungspotenzial ermittelt. Dies begründet sich durch dieselben Argumente, die auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der patientenrelevanten Endpunkte CIN 3 und CIN 3+ identifiziert wurden (siehe Tabelle 32). Die dokumentierten Daten für die Studie Sankaranarayanan 2009 wurden dem IQWiG auf Anfrage von den Autoren zur Verfügung gestellt. Es handelt sich hierbei um einmalig erhobene Daten im Rahmen eines Beobachtungszeitraums von weniger als einem Jahr. Die Daten werden aus Gründen der Vollständigkeit in der Ergebnistabelle dargestellt und kursiv gekennzeichnet. Angaben zu einem Gruppenunterschied fehlten. Die detaillierten Ergebnisse zur Identifikation von CIN 2 und CIN 2+ finden sich in Tabelle 34.

Tabelle 34: Ergänzende Darstellung CIN 2 und CIN 2+ (Sankaranarayanan 2009)

Endpunkt	Beobachtungszeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
CIN 2	< 1 Jahr ^b	Einmaliges Screening I: 34 126 ^c K: 32 058 ^c	Einmaliges Screening I: 108 ^d (0,32) ^e K: 103 ^d (0,32) ^e	n. g.	hoch
CIN 2+	< 1 Jahr ^b	Einmaliges Screening I: 34 126 ^c K: 32 058 ^c	Einmaliges Screening^f I: 318 (0,93) ^e K: 345 (1,08) ^e	n. g.	hoch

CIN = cervical intraepithelial neoplasia; I = Interventionsgruppe; K = Kontrollgruppe; KI = Konfidenzintervall; n. g. = nicht genannt; VzP = Verzerrungspotenzial

a: sofern nicht anders vermerkt

b: Im Gegensatz zum Zervixkarzinom und zur Mortalität werden die Daten zu CIN 2 lediglich einmalig im Rahmen des Screenings erhoben.

c: In der aktuellsten Publikation zu den patientenrelevanten Endpunkten wird berichtet, dass in der Interventionsgruppe von 34 136 Frauen 10 bzw. in der Kontrollgruppe von 32 077 Frauen 19 wegen Tod oder Wegzug vor Studienbeginn nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

d: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Daten.

e: eigene Berechnung; Prozentwert

f: selbst berechnet

Anhang O – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben 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 im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Siebert, Uwe	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Sroczyński, Gaby	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Esteban Guerra, Eva Maria	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mühlberger, Nikolai	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Schnell-Inderst, Petra	nein	nein	nein	ja	ja	nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hillemanns, Peter	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Klug, Stefanie	nein	ja	nein	ja	nein	nein

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 Interessenvertreter⁷ 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 Institution⁸, 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?

⁷ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁸ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.