

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