

S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms

Langversion 1.1 – März 2020
AWMF-Registernummer 015/027OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	10
1.1.	Herausgeber	10
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	10
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	10
1.4.	Kontakt	10
1.5.	Zitierweise	10
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 1	10
1.7.	Besonderer Hinweis	11
1.8.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	11
1.9.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	12
1.10.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	13
1.10.1.	Koordination und Redaktion.....	13
1.10.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	13
1.10.3.	Patientenbeteiligung	15
1.10.4.	Methodische Begleitung	16
1.10.5.	Auftragnehmer der Leitliniengruppe.....	16
1.11.	Verwendete Abkürzungen	16
2.	Einführung	19
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	19
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	19
2.1.2.	Adressaten	20
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	22
2.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach GRADE.....	22
2.2.2.	Priorisierung der Endpunkte.....	22
2.2.3.	Schema der Empfehlungsgraduierung	23
2.2.4.	Klassifikation der Konsensusstärke	24
2.2.5.	Statements	24
2.2.6.	Expertenkonsens (EK)	24
2.3.	Umgang mit den potentiellen Interessenskonflikten der Leitlinienmitarbeiter	24

3.	Pathologische, zytologische und virologische Grundlagen	27
3.1.	Ätiologie	27
3.2.	Virologie	28
3.3.	Pathogenese	29
3.4.	Zytologische Nomenklatur	30
3.5.	Pathologie.....	31
4.	Epidemiologie.....	33
4.1.	Epidemiologie des Zervixkarzinoms.....	33
4.1.1.	Weltweit.....	33
4.1.2.	Europa.....	33
4.1.3.	Deutschland	33
4.1.4.	Risikofaktoren für ein Zervixkarzinom.....	38
4.2.	Epidemiologie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien und auffälligen zytologischen Befunden	38
4.3.	Natürlicher Verlauf von HPV-Infektionen und zervikalen intraepithelialen Neoplasien und auffälligen zytologischen Befunden	39
4.4.	Epidemiologie von genitalen HPV-Infektionen.....	39
4.4.1.	Weltweit.....	39
4.4.2.	Europa.....	40
4.4.3.	Deutschland	40
4.4.4.	Risikofaktoren für genitale HPV-Infektionen.....	40
4.5.	Fazit	41
5.	Primäre Prävention (HPV-Impfung).....	42
5.1.	Einleitung.....	42
5.2.	Hintergrund	43
5.2.1.	Beschreibung und Zusammensetzung der Impfstoffe.....	43
5.2.2.	Wirkmechanismus.....	44
5.2.3.	Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer	44
5.2.4.	Impfung nach Konisation	44
5.2.5.	Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen.....	45
5.2.6.	UAW/Sicherheit.....	45
5.3.	Primärprävention von CIN, VIN und Genitalwarzen	46

5.4.	Zusammenfassung der verfügbaren populationsbasierten Daten	47
5.5.	Nonavalente HPV-Impfung (9-fach Impfung)	48
5.6.	Empfehlungen der Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“	48
6.	Sekundärprävention – Zytologie	50
6.1.	Qualitätsmerkmale eines guten zytologischen Abstrichs	50
6.2.	Dünnschicht-Zytologie	51
6.2.1.	Eingeschlossene Studien	52
6.2.2.	Probenqualität	53
6.2.3.	Zusammenfassung	54
6.3.	Computer-unterstützte Zytologie	54
6.3.1.	Einführung	54
6.3.2.	Vergleich von Computer-unterstützter Zytologie mit konventioneller Zytologie und Dünnschicht-Zytologie	55
6.3.3.	Voraussetzungen für die Leistungsfähigkeit	57
6.3.4.	Zunahme der Produktivität	58
6.3.5.	Zusammenfassung	58
7.	Sekundärprävention – HPV	59
7.1.	Geeignete HPV Testverfahren	59
7.2.	Vergleich des alleinigen oder mit Zytologie kombinierten HPV-Screenings mit dem zytologischen Screening	62
7.2.1.	Literaturrecherche und eingeschlossene Studien	62
7.2.2.	Ergebnisse des Reports von Kleijnen Systematic Reviews Ltd.	63
7.2.3.	Vergleich des Kleijnen Reviews mit anderen existierenden systematischen Reviews	67
7.3.	Number needed to screen	70
7.4.	Mögliche patientenrelevante Nachteile durch ein HPV-basiertes Screening	71
7.4.1.	Psychologischer Stress	71
7.4.2.	Überdiagnostik klinisch bedeutungsloser CIN 2, die zu Fehlbehandlungen führen kann	72
7.5.	Empfohlene zukünftige Forschungsschwerpunkte	73
8.	Screeningbeginn, –ende und –intervalle, besondere Screeningsituationen	75
8.1.	Screeningbeginn	75

8.2.	Screeningintervalle	78
8.3.	Screeningende	82
8.4.	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland	83
8.5.	Wie soll das Screening nach HPV-Impfung erfolgen?	85
8.6.	Wie soll das Screening nach Hysterektomie erfolgen?	85
8.7.	Wie soll das Screening bei Immunsuppression erfolgen?	86
8.8.	Empfohlene zukünftige Forschungsschwerpunkte	86
9.	Biomarker	88
9.1.	Einführung	88
9.2.	Literaturrecherche	88
9.3.	Eingeschlossene und geprüfte Studien – „Studiencharakter“	89
9.4.	Qualitätsprüfung der eingeschlossenen Studien	89
9.5.	Ist ein primäres Screening mit einem Biomarker der HPV-DNA Analytik überlegen?	90
9.6.	Ist ein primäres Screening mit einem Biomarker der konventionellen Zytologie überlegen? ...	91
9.7.	Zusammenfassung	92
10.	Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus	93
10.1.	Einführung	93
10.2.	Indikation zur Kolposkopie in Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit für eine CIN 3	94
10.3.	Datenlage zur Abklärung einer auffälligen Screening Zytologie	96
10.4.	Datenlage zur Abklärung eines auffälligen HPV Screeningtests	97
10.5.	Welche Abklärungsmethoden sind geeignet bei auffälliger Zytologie	97
10.5.1.	Grenzwertige zytologische Auffälligkeiten (Pap II-p, II-g)	97
10.5.2.	Zytologischer Verdacht auf leichte Dysplasie (Pap IIID1)	98
10.5.3.	Unklare zytologische Befunde mit Pap III-p, III-g, III-x	100
10.5.4.	Mittel- und höhergradige zytologische Auffälligkeiten (Pap IIID2, Pap IVa, Pap IVb, Pap V)	100
10.6.	Welche Abklärungsmethoden sind geeignet bei positivem HPV-Test im Screening >30 Jahre?	101
10.7.	Zusammenfassung	103

11. Kolposkopie	104
11.1. Evidenzgrundlage.....	104
11.2. Technische Voraussetzungen und Durchführung	104
11.3. Kolposkopische Terminologie.....	104
11.4. Einsatz der Abklärungskolposkopie	105
11.5. Kolposkopie Ausbildung. DKG und EFC Ausbildung Standards „expert colposcopist“	106
11.6. Qualitätsmerkmale einer Abklärungskolposkopie bzw. einer Dysplasiesprechstunde	107
11.7. Kolposkopie Qualitätssicherung.....	107
11.8. Testgüte der Abklärungskolposkopie in der Abklärung von auffälligen Screeningbefunden inklusive ACIS.....	108
11.9. Nutzen und Risiken	109
11.10. Perspektive für die Abklärungskolposkopie in Deutschland	109
12. Versorgungsstrukturen	111
12.1. Evidenzgrundlage.....	111
12.2. Situation in Deutschland.....	111
12.3. Zertifizierte Strukturen in Deutschland	112
12.4. Teilnahmerate	114
12.4.1. Europa.....	114
12.4.2. Deutschland	115
12.5. Qualitätsmerkmale eines organisierten Screenings.....	118
12.6. Ist ein organisiertes Screeningverfahren besser geeignet als ein opportunistisches?	119
12.6.1. Einladungssysteme	119
12.6.2. Beispiele erfolgreich etablierter organisierter Screeningsysteme	120
12.6.3. Organisiertes Screening in Deutschland?	123
12.7. Europäische Leitlinie	125
13. Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge	127
13.1. Einführung	127
13.2. Einladungsschreiben	128
13.3. HPV-Selbstabnahme.....	129

14. Therapie	132
14.1. Welche Therapieverfahren sind für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasien geeignet?	132
14.2. Sollte die Therapie unter kolposkopischer Kontrolle erfolgen?.....	136
14.3. Management der CIN.....	137
14.3.1. Abwarten, Kontrolle oder Therapie der CIN 1	137
14.3.2. Kontrolle oder Therapie der CIN 2	139
14.3.3. Therapie der CIN 3.....	140
14.3.4. Therapieempfehlungen für Adolescentinnen	141
14.3.5. Ist ein Exzisionsverfahren der Hysterektomie beim zervikalen Adenocarcinoma in situ (ACIS) gleichwertig?.....	142
14.3.6. R0 Resektion und Vorgehen bei R1 Resektion.....	142
14.3.7. Sollten Exzidate immer hochgradige präkanzeröse Befunde enthalten?	144
14.3.8. Histopathologische Beurteilung des Konisats/ Exzidats	144
14.3.9. Blutungskomplikationen nach chirurgischer Therapie	144
14.3.10. Spätkomplikationen (Zervixstenose, Frühgeburt)	144
14.4. Zukünftiger Forschungsbedarf.....	146
15. Schwangerschaft	147
15.1. Einführung	147
15.2. Abklärungskolposkopie in der Schwangerschaft.....	147
15.3. Vorgehen bei CIN 2/3 oder ACIS in der Schwangerschaft.....	148
15.4. Geburtsmodus bei CIN 2/3	149
15.5. Geburtshilfliche Komplikationen nach CIN Therapie	150
16. Nachbetreuung	152
16.1. HPV-Test und Zytologie in der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN	152
16.1.1. Zeitpunkt und Dauer der Nachbetreuung.....	154
16.2. Stellenwert der Biomarker in der Nachbetreuung nach CIN Therapie.....	155
16.2.1. Absetzungsrand als Prädiktor für ein Rezidiv einer therapierten CIN-Läsion.....	155
16.2.2. Weitere Biomarker als Prädiktoren für ein Rezidiv einer therapierten CIN 2/3-Läsion .	156
17. Komplementäre, Alternative und Integrative Medizin	158
17.1. Alternativmedizinische Diagnostik.....	158

17.2.	Alternativmedizinische Therapie	160
17.3.	Komplementärmedizinische Therapie	161
17.4.	Integrativmedizinische Therapie	163
18.	Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung	164
18.1.	Aufklärung und Information von Teilnehmerinnen an der Zervixkarzinom Früherkennung ..	164
18.2.	Aufklärung und Information zur Prävention des Zervixkarzinoms	168
18.3.	Aufklärung Impfung	169
18.4.	Aufklärung Präventionsuntersuchung	170
18.5.	Aufklärung über die Diagnose, Behandlungsmöglichkeiten und Nachbetreuung	171
18.6.	Psychische Belastungen und ihre Bewältigung	173
19.	Kosteneffektivität	176
19.1.	Statements	176
19.2.	Einführung	177
19.3.	Fragestellungen und Endpunkte	177
19.4.	Evidenzbasierte Entscheidungsanalyse	177
19.4.1.	Entscheidungsanalytisches Modell	177
19.4.2.	Population, Zeithorizont und Perspektive	179
19.4.3.	Screeningstrategien und diagnostisches Work-up	179
19.4.4.	Evidenzbasierte Modellparameter und Literaturrecherche	180
19.4.5.	Analyse	181
19.5.	Ergebnisse	182
19.5.1.	Basisfallanalyse	182
19.5.2.	Sensitivitätsanalysen	185
19.6.	Diskussion und Limitationen	185
20.	Qualitätsindikatoren	186
21.	Abbildungsverzeichnis	190
22.	Tabellenverzeichnis	191

23.	Literaturverzeichnis	192
24.	Anhang	223
24.1.	Testverfahren, Biomarker und andere Begriffsdefinitionen	223
24.1.1.	Begriffsdefinitionen Zytologie	223
24.1.2.	Immunzyto- und immunhistochemische Marker	223
24.1.3.	Nachweisverfahren für humane Papillomaviren	223
24.2.	Anlagen zu Kapitel 4. Epidemiologie	226
24.3.	Anlagen zu Kapitel 6.3 Computer-unterstützte Zytologie	233
24.4.	Anlagen zu Kapitel 11 Kolposkopie	236
24.4.1.	Major findings	237
24.5.	Anlagen zum Kapitel 19 Kosteneffektivität	238

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

Eine Teilfinanzierung für die Kosten-Nutzen-Analyse (Kapitel 19) erfolgte über die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.1, 2020, AWMF
Registernummer: 015/027OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

Version 1.0, Dezember 2017

Version 1.1, März 2020: Streichung des in Kapitel [7.1](#) beschriebenen Prozesses zur Aktualisierung der [Tabelle 7.1](#) zu den HPV-Testverfahren, weil dieser Aktualisierungsprozess nicht umgesetzt werden konnte.

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten

Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenzberichte

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Homepages der beteiligten Fachgesellschaften (www.dggg.de)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordinatoren

Univ.-Prof. Dr. Peter Hillemanns, Hannover, DGGG
Prof. Dr. Klaus Friese, München, DGGG

Leitung des Leitliniensekretariats

Dr. Matthias Jentschke, Hannover

Weitere Mitarbeiter

Nikki Adrian Krentel, Hannover

1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 1.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt. Darüber hinaus waren die in [Tabelle 1.2](#) aufgeführten Experten ad personam und ohne Stimmrecht an der Leitlinienerstellung beteiligt.

Tabelle 1.1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Christian Dannecker
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Stefanie Klug
Deutsche Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)	Thomas Iftner
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Thomas Löning Lars Horn (Stellvertreter) Dietmar Schmidt (Stellvertreter)
Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG)	Hans Ikenberg
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)*	Heinrich Neumann (bis 14.08.2013) Volker Schneider (bis 12.05.2014)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)	Uwe Siebert Willi Sauerbrei (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DKG, AGO	Matthias Beckmann
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.	Marion Gebhardt Heidemarie Haase (Stellvertreter)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Berufsverband der Frauenärzte e.V., BVF*	Manfred Steiner Ulrich Freitag (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (BLFG)	Michael Friedrich
Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e.V. (AZÄD)*	Klaus Neis Bodo Jordan (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der DGGG*	Wolfgang Kühn Michael Menton (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO), DKG Sektion B	Karsten Münstedt
HPV-Management-Forum (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie PEG e.V.)	Achim Schneider Andreas Kaufmann (Stellvertreter)
Studiengruppe Kolposkopie e.V.	K. Ulrich Petry
Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der DGGG (AGII)	Axel P. A. Schäfer
DKFZ	Magnus von Knebel-Doeberitz (bis 25.06.2013) Michael Pawlita
Internationale Organisationen	
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie und Brustgesundheit (AGO) der (SGGG)**	Mathias Fehr
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der (OEGGG)**	Christoph Grimm Olaf Reich (Stellvertreter)
European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)***	Rainer Kimmig Martin Heubner (Stellvertreter)
* AG-CPC, AZÄD, BVF und DGZ traten am 12.05.2014 von der Mitarbeit an der Leitlinie zurück (siehe Kapitel 2.3). Der BVF trat am 01.09.2017 wieder der Leitliniengruppe bei und hat bei der ad-hoc Kommission und hat bei der finalen Verabschiedung mitgewirkt (siehe Kapitel 2.3)	
** Die internationalen Fachgesellschaften nahmen ohne Stimmrecht im Konsensusprozess teil	
*** Die ESGO hat zwar einen Mandatsträger und einen Stellvertreter benannt, diese haben sich jedoch nicht an der Leitlinienarbeit beteiligt.	

Tabelle 1.2 Externe Mitarbeiter (ohne Stimmrecht)

Person	Organisation	Mitarbeit
Hagen Barlag	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. - ADT	AG Qualitätsindikatoren
Juliane Hädicke	Institut für Medizinische Virologie, Sektion Experimentelle Virologie, Universitätsklinikum Tübingen	Mitarbeiterin von Prof. Iftner
Dinah Lier	Institut für Medizinische Virologie, Sektion Experimentelle Virologie, Universitätsklinikum Tübingen	Mitarbeiterin von Prof. Iftner
Anja Mehnert	Sektion „Psychosoziale Onkologie“, Universitätsmedizin Leipzig	Kapitel Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung
Jens Quaas	DKG – Zertifizierungskommission	AG Qualitätsindikatoren
Ulrike Seifert	Tumorepidemiologie, Universitäts KrebsCentrum Dresden	Mitarbeiterin von Prof. Klug
Gaby Sroczynski	UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol	Mitarbeiterin von Prof. Siebert Kapitel Kosteneffektivität
Joachim Weis	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	Kapitel Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung
Nicolas Wentzensen	Division of Cancer Epidemiology and Genetics (DCEG), National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH), USA	Internationaler Experte, Beratung zu HPV Nachweisverfahren, Biomarkern und anderen spezifischen Fragestellungen. Mitarbeit an amerikanischer Leitlinie

1.10.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Marion Gebhardt (Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.) war von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

1.10.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft)
 - Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer (Office des Leitlinienprogramms Onkologie – Deutsche Krebsgesellschaft):
2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF):
 - Dr. med. Monika Nothacker, MPH (c/o Philipps-Universität, Karl-von-Frisch-Str. 1, 35043 Marburg)

1.10.5. Auftragnehmer der Leitliniengruppe

Für Evidenzberichte

- Kleijnen Systematic Reviews Ltd, Unit 6, Escrick Business Park, Riccall Road, Escrick, York YO19 6FD, United Kingdom
- Dr Marc Arbyn, WIV-ISP, 14, Rue Juliette Wytsman, 1050 Brussels, Belgium

Für die Entwicklung der Qualitätsindikatoren

- Dr. Simone Wesselmann MBA, Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung (Recherche und Vorschläge zur Ableitung der Qualitätsindikatoren)

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACIS/ AIS	Adenocarcinoma in situ
bds.	beidseits
BLFG	Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V.
BM	Basalmembran
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CAS	Computerassistenz System
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie

Abkürzung	Erläuterung
CTA	Zytologieassistent/-in
d.h.	das heißt
ECC	endozervikale Kürettage
EFC	European Federation for Colposcopy
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung,
etc.	et cetera
FP	FocalPoint
ggf.	gegebenenfalls
GF	Gesichtsfeld
gyn.	gynäkologischs
HPV	humanes Papillomvirus
ICC	invasives Zervixkarzinom
i.d.R.	in der Regel
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
inkl.	inklusive
IS	in situ
KFU	Krebsfrüherkennungsuntersuchung
LBC	Flüssigzytologie
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NW	Nebenwirkung
o.ä.	oder ähnlich
OP	Operation

Abkürzung	Erläuterung
PPV	Positive Predictive Value
RR	Relatives Risiko
S.	Seite
s.a.	siehe auch
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SCJ	Zylinder-Plattenepithelgrenze
SP	Surepath
SPMSD	Sanofi Pasteur MSD
SR	systematischer Review
STM	specimen transport medium
TP	ThinPrep
TVC	total vaccinated cohort
TZ	Transformationszone
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VLP	Virus-ähnliche Partikel
vs.	versus
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Zervixkarzinom ist weltweit die dritthäufigste, in Deutschland die elfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Ähnlich wie in anderen westlichen Ländern ist auch in Deutschland die absolute Zahl der Neuerkrankungen zurückgegangen, nach Daten des Robert-Koch-Instituts (2010) von 1980 bis 2008 um etwa 35 %.[1] Im aktuellen Vergleich westeuropäischer Staaten liegt die Zervixkarzinominzidenz in Deutschland aber weiterhin im oberen Drittel. Es gibt es immer noch ca. 4700 Neuerkrankungen pro Jahr, hiervon ein bedeutender Anteil bei jüngeren Frauen. Die hochgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) sind um ein Vielfaches häufiger. Basierend auf Krankenkassendaten wurden in Deutschland 2009 etwa 90.600 Konisationen durchgeführt (217 Konisationen/ 100.000 Frauen pro Jahr).[2]

Infektionen mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) sind ursächlich für die Entstehung des Zervixkarzinoms. Für Europa wurde eine gepoolte HPV-Prävalenz von 8,1 % berechnet.[3] Die Häufigkeit von HPV-Infektionen ist altersabhängig. Seit 1971 erfolgt in Deutschland die Früherkennungsuntersuchung mittels eines jährlichen, opportunistischen zytologischen Abstrichs mit einer jährlichen Teilnehmerate von ca. 50 %. Mehrere internationale Studien konnten die Überlegenheit eines HPV-basierten Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zur klassischen Zytologie zeigen. 40 Jahre nach Einführung der „Vorsorge“ sind durch diese S3 Leitlinie folgende Punkte hinsichtlich einer Neubewertung der Zervixkarzinomprävention zu klären:

- Die sekundäre Prävention des Gebärmutterhalskrebses mittels verschiedener Maßnahmen evidenzbasiert zu verbessern und zwar hinsichtlich:
- des Potentials eines organisierten Screening-Programms
- des Benefits eines HPV-Screenings bzw. eines kombinierten HPV- und Pap-Screenings versus eines zytologischen Screenings
- der Qualität zytologischer Screening-Verfahren (konventionelle Zytologie, Dünnschichtzytologie, Computer-basierte Verfahren)
- der Definition von Altersgrenzen und Screeningintervall
- der Möglichkeiten, bisherige Nicht-Teilnehmer zum Screening zu bewegen
- des differentialdiagnostischen Managements (Abklärungs-Algorithmus bei auffälligen zervikalen Veränderungen, z.B. mittels Kolposkopie)
- Das therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherter Dysplasie
- Strukturierte Nachkontrolle nach Zervixdysplasie-Behandlung

Aufgrund der von Frauen in Deutschland jährlich millionenfach in Anspruch genommenen Vorsorgeuntersuchung und der damit verbundenen Kosten sind diese oben genannten Punkte von hoher gesundheitspolitischer Relevanz. Eine umfassende Evidenzaufarbeitung ist notwendig, um hierauf entsprechende gesundheitspolitische Entscheidungen zu basieren. Durch die Etablierung dieser S3 LL wird zum einen eine wichtige Forderung des Nationalen Krebsplans zum Zervixkarzinom-Screening erfüllt. Zum anderen kann die S3 LL wesentliche Informationen und Hilfestellungen für das geplante organisierte Zervixkarzinomscreening in Deutschland geben.

Die Ziele der alten S2k-Leitlinie „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale“ werden fokussiert auf den

Gebärmutterhals. LL Empfehlungen zur primären Prävention werden aus der aktualisierten S3-Leitlinie zur HPV-Impfung übernommen, allerdings ergänzt bezüglich der Auswirkungen, die eine HPV-Impfung auf das Screening haben kann. Die 2014 fertig gestellte S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms umfasst alle Aspekte des invasiven Zervixkarzinoms.

Adressaten dieser S3 LL zur Prävention des Zervixkarzinoms sind Ärzte, Angehörige von Pflegeberufen und Selbsthilfegruppen, die sich mit der Früherkennung des Zervixkarzinoms beschäftigen. Die Leitlinie soll ratsuchenden Frauen bzw. Patientinnen und deren Angehörigen als Orientierungshilfe dienen.

2.1.2. Adressaten

2.1.2.1. Patientenzielgruppe

Diese S3-Leitlinie richtet sich an alle Frauen ab einem Alter von 20 Jahren.

2.1.2.2. Anwenderzielgruppe

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Früherkennung des Zervixkarzinoms befasst sind, vor allem an Gynäkologen, Pathologen bzw. Zytologen, sowie alle Mitarbeiter von Dysplasiesprechstunden und -zentren.

Weitere Adressaten sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände, die mit der Früherkennung des Zervixkarzinoms befasst sind,
- Interessenvertretungen von Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- Qualitätssicherungseinrichtungen und -projekte auf Bundes- und Länderebene,
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Kostenträger,
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

2.1.2.3. Versorgungsbereich

Diese S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms legt die Aspekte zur Prävention des Zervixkarzinoms und zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge bis einschließlich der hochgradigen präinvasiven Läsionen dar. Wesentliche Ziele der LL sind die Analyse der vorhandenen Daten nach Optimierung der Krebsfrüherkennung des Zervixkarzinoms hinsichtlich der Testverfahren, der Organisationsstruktur, des Abklärungsalgorithmus, der Therapie und die Klärung der Frage, wie die Vorsorgeverweigererinnen zur Teilnahme stimuliert werden können. Daneben gilt es, die Auswirkung der HPV-Impfung auf die Krebsfrüherkennung-Strategie zu untersuchen.

Durch die Umsetzung der o.g. Ziele sollen mittel- und langfristig die Inzidenz und die Mortalität der Patientinnen mit präinvasiven und invasiven Läsionen des Gebärmutterhalses gesenkt und deren Lebensqualität erhöht werden.

Die Empfehlungen richten sich an behandelnde ärztliche Kolleginnen und Kollegen,

Pflegeberufe und medizinische Partner, die in der primären und sekundären Prävention des Zervixkarzinoms involviert sind. Betroffene und Ratsuchende und deren Familien sollen eine Orientierung haben. Da die inhaltliche Ausgestaltung der Krebsfrüherkennungsmaßnahmen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgt, soll die S3-LL wichtige evidenzbasierte Empfehlungen für die Umsetzung neuer Screeningalgorithmen im Rahmen der Initiative „Nationaler Krebsplan“ des Bundesministeriums für Gesundheit geben. Durch die Etablierung dieser S3-LL wird damit auch eine wichtige Forderung des Nationalen Krebsplans erfüllt. Darüber hinaus sollen die Informationen Grundlage der Interdisziplinären Dysplasie- und Tumorkonferenzen bei den Dysplasiesprechstunden und -einheiten sowie Gynäkologischen Krebszentren sein. Ferner sollen die Empfehlungen der Leitlinie systematisch Berücksichtigung finden bei der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse werden berücksichtigt. Die Leitlinie soll zukünftig kontinuierlich überarbeitet werden.

Die Leitlinie umfasst die gesamte sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms, wobei die Themen der primären Prävention (HPV Impfung) sowie Diagnostik und Therapie des invasiven Zervixkarzinoms jeweils in separaten Leitlinien abgehandelt werden:

- „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“, AWMF-Register Nr. 082/002, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>
- Zervixkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, AWMF-Register Nr. 032/033OL, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html>

Die HPV-Impfung, die Früherkennung und Nachsorge ist Bestandteil von Versorgungsstrukturen insbesondere der niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, die deshalb ein wichtiger Adressat dieser Leitlinie sind. Sie ist daher auch von sektorübergreifender Bedeutung.

2.2. Grundlagen der Methodik

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach GRADE

Zur Graduierung der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie, das von der GRADE Working Group [4] (www.gradeworkinggroup.org) entwickelte System (GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) angewendet (siehe [Tabelle 2.1](#))

Tabelle 2.1: Schema der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group

GRADE	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind uns sehr sicher, dass der wahre Effekt nah an der Schätzung liegt. <i>„We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect“</i>	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir sind uns relativ sicher mit der Abschätzung des Effekts: Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nah an der Schätzung, allerdings besteht auch die Möglichkeit eines substantiellen Unterschieds <i>“We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.”</i>	⊕⊕⊕⊖
Niedrige Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist eingeschränkt: Der wahre Effekt könnte sich substantiell vom Effektschätzer unterscheiden. <i>„Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.“</i>	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrige Qualität	Wir haben nur sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt unterscheidet sich wahrscheinlich substantiell vom Effektschätzer. <i>“We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.”</i>	⊕⊖⊖⊖

2.2.2. Priorisierung der Endpunkte

Damit die Abwägung von Nutzen und Schaden einer Maßnahme transparent wird, sieht die Evidenzbewertung nach GRADE eine a priori Festlegung relevanter Endpunkte vor, zu denen die Qualität der vorhandenen Studien bewertet wird. Die Leitliniengruppe hatte zu Beginn der Leitlinienarbeit im Vorfeld der externen Evidenzaufarbeitung mehrere kritische und wichtige Endpunkte konsentiert.

Kritische (essentielle) patientenrelevante Nutzenendpunkte:

- Inzidenz von CIN 3 / ACIS
- Inzidenz von invasiven Karzinomen

- Inzidenz von frühinvasiven Karzinomen

Kritische (essentielle) patientenrelevante Schadenendpunkte:

- Anteil von Intervallkarzinomen

Wichtige patientenrelevante Nutzenendpunkte:

- Zervixkarzinomspezifische Mortalität
- Richtig positive Befunde/Richtig negative Befunde (Sensitivität/Spezifität)
- Gesamtmortalität
- Teilnahmerate an der Früherkennungsmaßnahme
- Morbidität durch Krebsvorstufe einschließlich der operativen Eingriffe
- Positiver prädiktiver Wert (PPV)
- Negativer prädiktiver Wert (NPV)

Wichtige patientenrelevante Schadenendpunkte:

- Falsch positive Befunde/Falsch negative Befunde
- Anzahl operativer Eingriffe mit histologischem Ergebnis CIN 1
- Langfristige NW der lokalen CIN-Therapie (vorzeitige Wehen, Frühgeburt, erhöhte Sectiorate)

Wichtige gesundheitssystemrelevante Endpunkte:

- Kosteneffektivität

2.2.3. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [5] (Details im Leitliniereport). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel [1.10.2](#)) formal abgestimmt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen Angaben zur Evidenzgraduierung (siehe [2.2.1](#)) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie entsprechend des AWMF-Regelwerks [5] drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 2.2](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2.2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

2.2.4. Klassifikation der Konsensusstärke

Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist in [Tabelle 2.3](#) dargestellt und orientiert sich am Regelwerk der AWMF [5].

Tabelle 2.3: Klassifikation der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

2.2.5. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.6. Expertenkonsens (EK)

Empfehlungen, für die keine systematische Aufarbeitung der Literatur erfolgte, sondern eine Bearbeitung auf der Grundlage eines Expertenkonsens beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens = EK“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 2.2](#).

2.3. Umgang mit den potentiellen Interessenskonflikten der Leitlinienmitarbeiter

Angesichts des gesundheitspolitischen Spannungsfeldes um eine etwaige Änderung der Zervixkarzinom-Vorsorge wurden weitreichende protektive Maßnahmen vor und während des laufenden Leitlinienverfahrens ergriffen.

- Die S3-Leitlinie wurde von zwei Koordinatoren Prof. Dr. Peter Hillemanns und Prof. Dr. Klaus Friese geleitet.
- Die S3-Leitlinie von zwei unabhängigen Moderatoren betreut, Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Herr Dr. Markus Follmann (Leitlinienprogramm Onkologie).
- Es wurde von der Leitliniengruppe, unterstützt von den Leitlinienmoderatoren, beschlossen, dass die Evidenzaufarbeitung durch zwei externe Institute erfolgen sollte. Um direkte und indirekte Einflüsse in der methodischen Analyse durch das deutsche Gesundheitssystem zu vermeiden, wurden keine deutschen Institutionen beauftragt. Für die Kernfrage der zytologisch-basierten versus HPV-basierten Früherkennung wurde ein Methodiker beauftragt, der bisher keine Involvierung in

dieser Thematik aufwies (Professor Jos Kleijnen, York, England). Für weitere wesentliche Fragestellungen einigte sich die Leitliniengruppe auf Dr. Marc Arbyn, WIV-ISP (Wissenschaftliches Institut für Public Health, Belgien), der eine langjährige Erfahrung in dieser Thematik aufweist und an der Europäischen Leitlinie mitgewirkt hat.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten zu Beginn des Projektes unter Verwendung des AWMF-Formblatts (siehe LL-Report) Sachverhalte und Beziehungen offen, die auf einen Interessenkonflikt hinweisen. Während des Kick-Off-Meetings zu dieser Leitlinie wurde vereinbart, zunächst eine für alle Teilnehmer transparente Klassifikation der finanziellen Beziehungen in Bezug zur Zervixkarzinom-Früherkennung gemäß dem Vorgehen der AGO Mamma vorzunehmen (Kategorien A, B und C. A < 10.000 Euro, B 10. – 99.999 Euro, C über 100.000 Euro) um daran den Umgang mit Interessenkonflikten auszurichten.

In einer Telefonkonferenz der AG-Leiter wurden die offengelegten Angaben zu Interessenkonflikten gesichtet und graduiert. Da man sich innerhalb der Steuergruppe nicht auf ein einheitliches Vorgehen einigen konnte, wurde eine externe unabhängige Bewertung der potentiellen Interessenkonflikte vorgeschlagen. Hierüber wurde in einer Online-Abstimmung abgestimmt.

Für die externe Bewertung der Interessenskonflikte dieser Leitlinie konnte die Arbeitsgemeinschaft „Interessenskonflikte“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) gewonnen werden. Das Gutachten der AG Interessenskonflikte der AKdÄ mit Vorschlägen zum Umgang mit den Interessenkonflikten innerhalb der Leitlinie ist im Leitlinienreport dokumentiert.

Die Empfehlungen der AG Interessenskonflikte der AKdÄ zum Umgang mit Interessenkonflikten wurden bei der 1. Konferenzkonferenz vorgestellt und diskutiert. Die Leitliniengruppe entschied sich angesichts der bereits geleisteten ehrenamtlichen Arbeit keine Mitglieder der Leitlinie auszuschließen oder Stimmrechte einzuschränken. Stattdessen wurde beschlossen, zu Beginn jedes Kapitels die offengelegten Informationen zu Interessenkonflikten der verantwortlichen Autoren aufzuführen. Ergänzend ist im Leitlinienreport detailliert eine kritische Bewertung des Verzerrungspotentials zu spezifischen Fragestellungen dargelegt.

Nach der 2. Konsensuskonferenz zogen sich der Berufsverband der Frauenärzte, die Deutsche Gesellschaft für Zytologie, die Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland und die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie aus der Leitliniengruppe zurück.

Nachdem Mitte 2016 die Konsultationsphase dieser S3-Leitlinie abgeschlossen wurde, hat der Gemeinsame Bundesausschuss am 15.09.2016 „Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs“ publiziert [6].

Zur Vermeidung widersprüchlicher Leitlinienempfehlungen hat die DGGG auf Bitte des Lenkungsausschusses des Leitlinienprogramms Onkologie eine ad-hoc Kommission ins Leben gerufen. Die ad-hoc Kommission, bestehend aus Vertretern der DGGG und der S3-Leitliniengruppe, aber auch des Berufsverbandes der Frauenärzte (BVF) hat unter Moderation durch die AWMF Vorschläge zur Adaptation an die neue Konstellation entwickelt.

Dabei wurden keine Änderungen an den Aussagen zur Evidenzgrundlage vorgenommen, die den Kern dieser S3-Leitlinie ausmachen. Lediglich wurden die Inhalte der Eckpunkte des G-BA eingepflegt. Ergänzend wurden wenige Aktualisierungen vorgenommen, die zwischenzeitlich notwendig wurden. Die

revidierten Punkte wurden den Mandatsträgern in einem Online-Delphi-Verfahren zur finalen Konsentierung vorgelegt und von diesen konsentiert.

Nach den konstruktiven Diskussionen in der ad-hoc Kommission ist der Berufsverband der Frauenärzte der Leitliniengruppe wieder beigetreten.

3. Pathologische, zytologische und virologische Grundlagen

T. Iftner¹, T. Löning², A. Kaufmann³, J. Hädicke⁴, L. Horn⁵

3.1. Ätiologie

In 99,7% aller invasiven Zervixkarzinome aus 22 Ländern konnte Humane Papillomvirus (HPV)-DNA nachgewiesen werden [7], und der Zusammenhang zwischen einer persistenten Infektion mit bestimmten Vertretern der HPV-Familie und dem Risiko, ein Zervixkarzinom zu entwickeln, wurde vielfach wissenschaftlich belegt und ist allgemein anerkannt [8]. Mehr als 176 verschiedene Genotypen der HP Viren sind inzwischen bekannt (www.hpvcntr.com), wobei etwa 40 davon den Genitalbereich infizieren können. Die genitalen HPV Typen werden entsprechend ihres Risikopotentials für die Induzierung von invasiven Zervixkarzinomen in Hochrisiko (HR)- und Niedrigrisiko (low risk, LR)-Typen eingeteilt.

Tabelle 3.1 Klassifizierung von HPV-Typen nach Karzinogenität für den Geschlechtsbereich laut IARC Monograph 100B [8].

HPV-Typ	IARC Klassifizierung
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	1 (karzinogen, high risk)
68	2A (wahrscheinlich karzinogen)
26, 30*, 34*, 53, 66, 67, 69*, 70, 73, 82, 85*, 97*	2B (möglicherweise karzinogen)
Gamma-, Beta-HPV, 6, 11	3 (nicht klassifizierbar)
40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81	Niedrigrisiko (low risk)
*durch phylogenetische Analogie klassifiziert	

LR-Typen verursachen zum Beispiel gutartige Kondylome der Zervix, während der Nachweis von HR-HPV Typen von Vorstadien bis zum Zervixkarzinom zunimmt [9]. Nach der neuesten IARC Klassifizierung von 2012 werden 12 HPV-Typen als Klasse 1 karzinogen und HPV 68 als Klasse 2A karzinogen eingestuft ([Tabelle 3.1](#); [8, 10]). Die

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ¹ T. Iftner: Beratertätigkeit: Siemens Healthcare Diagnostics. Vortragshonorar: Hologic GmbH, Roche Diagnostics GmbH, Greiner Bio One und Becton Dickinson. Forschungsförderung: Roche Diagnostics GmbH und Hologic GmbH: an das Universitätsklinikum Tübingen. Patente: HPV Nachweisverfahren. Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne
- ² T. Löning: Beratertätigkeit: Zytologielabor, Frau Dr. Kühler-Obbarius, Hamburg. Vortragshonorar: Endokrinologikum, Hamburg. Expertengutachten: MTM-Studie, Wolves-Studie (Sanofi-Pasteur)
- ³ A. Kaufmann: Beratertätigkeit: GlaxoSmithKline (Advisory Board Impfkademie Deutschland), Advisory Board GSK Biologicals International. Vortragshonorar: GlaxoSmithKline, Roche. Expertengutachten: GlaxoSmithKline Biologicals
- ⁴ J. Hädicke: Keine angegeben
- ⁵ L. Horn: Vortragshonorare: Roche. Forschungsförderung: BMBF. Reisekostenunterstützung: Roche und Dako

HPV-Typen 16 und 18 sind alleine bereits für 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich [11].

3.2. Virologie

Humane Papillomviren sind weit verbreitet und infizieren ausschließlich Epithelzellen der Schleimhaut und der verhornenden Haut. Sie gehören zu der Familie der Papillomaviridae, sind unbehüllt und relativ klein, mit einem ikosaedrisch geformten Kapsid, welches das DNA Genom enthält. Die Anordnung der teilweise überlappenden 9 bis 10 Leserahmen (open reading frames, ORF) innerhalb des Genoms ist zwischen den verschiedenen Papillomvirus-Typen konserviert. Die moderne Klassifizierung der verschiedenen HPV-Genotypen basiert auf den Unterschieden in den Nukleotidsequenzen, die für die Proteine E6, E7 und L1 kodieren. Sequenzhomologien in diesen Regionen, die kleiner als 90% sind, bezeichnen unterschiedliche Genotypen [12]. Anhand dieser Definition wurden bis heute mehr als 176 HPV-Typen beschrieben [11]. Das Genom wird in 3 Regionen eingeteilt: Die long control region (LCR) enthält die Kontrollelemente, die die Replikation der HPV-DNA und die Transkription der HPV-Gene regulieren, die Region der frühen Gene (E1-8) und die Region der späten Gene (L1 und L2). Während die späten Proteine L1 und L2 als Kapsidproteine für die Produktion von Viruspartikeln gebraucht werden, sind die frühen Proteine primär für die Virusreplikation, Regulationsprozesse und die Umprogrammierung der Wirtszelle verantwortlich. Deren kontinuierliche Expression kann unter Umständen zur Entartung der Wirtszelle führen. Vor allem die Gene E6 und E7 spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von HPV assoziierten Tumoren indem sie für potente virale Onkogene kodieren, welche eine transformierende und immortalisierende Wirkung auf Wirtszellen ausüben. Diese Funktionen sind in den E6 und E7 Proteinen von high risk und low risk HPV-Typen unterschiedlich ausgeprägt und werden deshalb für die unterschiedliche Karzinogenität von HPV-Typen verantwortlich gemacht.

Eine Neuinfektion durch HPV erfolgt über Stammzellen der Basalzellschicht des Epithels [13]. Die viralen Genome werden nach der Infektion als autonom replizierende Elemente im Zellkern etabliert. Nach der Zellteilung der Basalzellen wandert eine Tochterzelle in die suprabasale Zellschicht und beginnt ein irreversibles Programm der Differenzierung. Dies führt in den differenzierenden Zellen zur Amplifizierung der viralen DNA, zur Expression der Kapsidproteine und letztlich zur Bildung von Viruspartikeln. Die andere Tochterzelle verbleibt in der Basalzellschicht und stellt ein Reservoir viraler DNA dar [14]. Da HPV bei der Replikation auf zelluläre Enzyme angewiesen ist, beeinflusst HPV den Zellzyklus von infizierten Zellen dahingehend, dass es auch in differenzierten Zellen zu einem Wiedereintritt in den Zellzyklus kommt, um HPV Genome produzieren zu können. Dies wird durch die Proteine E6 und E7 vermittelt. In infizierten Basalzellen wird die virale DNA Replikation durch den viralen Replikationsaktivator E2 und das Replikationsrepressorprotein E8-E2C auf 10-50 Kopien pro Zelle beschränkt [15]. Veränderungen in der Replikationskontrolle können sich auf die Progression von HR-HPV induzierten Läsionen auswirken. So wurde vielfach gezeigt, dass virale DNA in benignen Läsionen meist extrachromosomal vorliegt, während sie in invasiven Tumoren häufig in das Wirtsgenom integriert ist [16, 17]. Die Integration des viralen Genoms verursacht Deletionen, welche zur Inaktivierung der Repressorproteine E2 und E8-E2C und dadurch zu einer Erhöhung der E6 und E7 Proteinmengen führen können [18, 19].

3.3. Pathogenese

Bei der HPV-Infektion handelt es sich um örtlich begrenzte Infektionen. Eine andauernde Infektion mit bestimmten karzinogenen Typen humaner Papillomviren kann Krebs vor allem in Bereichen hervorrufen, die als sogenannte Transformationszonen bezeichnet werden [14]. Diese Zonen sind dadurch charakterisiert, dass mehrschichtiges Plattenepithel stufenweisen durch den Transformationsprozess der Metaplasie in Drüsenepithel übergeht. Beispiele für solche Organbereiche, sind die Zervix, der Anus und die Tonsillen, die alle empfänglich für die HPV-Karzinogenese sind. Die Metaplasie der Zervix findet in der Kindheit noch nicht statt, wird jedoch während der Pubertät stark aktiviert. Die Infektion der Transformationszone der Zervix mit humanen Papillomviren findet fast ausschließlich durch Sexualkontakt statt. Sie hat unabhängig vom Vorliegen gleichzeitiger zytologischer Abnormalitäten eine hohe Tendenz zur spontanen Abheilung, wie sie auch für HPV-induzierte Warzen an anderen Körperstellen bekannt ist. So verschwinden etwa 80-90% der HPV-Infektionen innerhalb eines Zeitraums von bis zu 2 Jahren [14]. Auch die meisten Infektionen, die bereits zu zytologischen Abnormalitäten geführt haben, werden noch erfolgreich vom Immunsystem bekämpft und heilen aus. Eine rasche Reinfektion mit demselben HPV-Genotyp ist unwahrscheinlich, was auf eine HPV-Typ spezifische Immunitätslage hinweist. Natürliche HPV-spezifische Antikörper induziert durch eine HPV-Infektion verringern das Risiko von Neuinfektionen mit demselben HPV-Typ [20]. Da jedoch HPV-Infektionen auch in latenter Form im Epithel verbleiben können, lässt sich beim Wiederauftreten einer Infektion mit einem bestimmten HPV-Typ nicht unterscheiden, ob es sich hier um eine neue Infektion, oder um die Rekurrenz einer vorliegenden latenten Infektion handelt.

Die persistierende Infektion der Zervix mit karzinogenen HPV Typen ist der notwendige Risikofaktor für die Entwicklung intraepithelialer Neoplasien (SIL/CIN), die gemäß ihrem Schweregrad als CIN1 (=LSIL), CIN2 und CIN3 (subsumiert unter HSIL) bezeichnet werden, sowie bei Progression (s. S. 39: [Natürlicher Verlauf von HPV-Infektionen und zervikalen intraepithelialen Neoplasien und auffälligen zytologischen Befunden](#)) zu einem Zervixkarzinom führen (s. [Abbildung 3.1](#)).

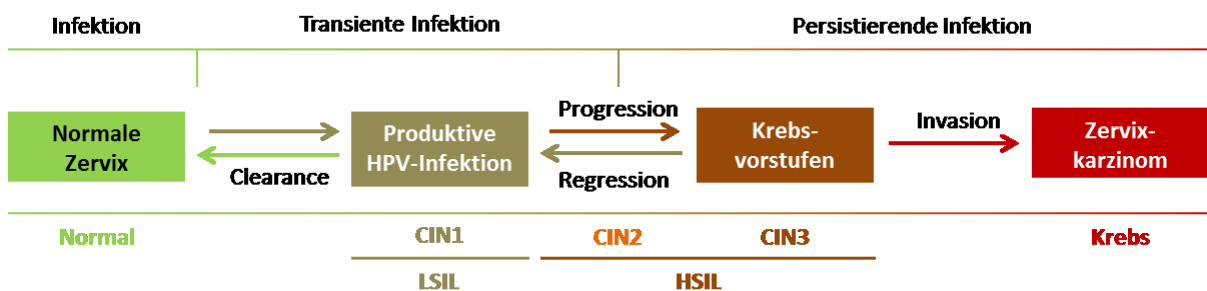


Abbildung 3.1 Krebsentstehung nach Infektion der Zervix mit HPV (nach [21] und [22]).

Neben der persistenten Infektion mit Hochrisiko-HPV Typen, begünstigen folgende zusätzliche Risikofaktoren die Krebsentstehung: Rauchen, junges Gebäralter, Einnahme von oralen Kontrazeptiva über mehr als 5 Jahre, die Koinfektion mit weiteren sexuell übertragbaren Erregern (z.B. Herpes-simplex oder Chlamydien) und ein geschwächtes Immunsystem [21].

Die Hauptdeterminanten, welche die treibende Kraft für die Progression zum malignen Tumor darstellen, sind virale Faktoren wie der vorherrschende HPV-Genotyp und die

Dauer der typspezifischen Viruspersistenz. So liegt z.B. abnormalen Pap-Befunden und klassischen histologischen Veränderungen ein natürlicher Verlauf einer HPV-Infektion zugrunde, die von einer Vielzahl von verschiedenen HPV-Typen einschließlich der nicht karzinogenen Typen verursacht werden. Das Spektrum HPV-assoziiertes Abnormalitäten des Zervixepithels wird daher zytologisch und histologisch als eine schrittweise Progression betrachtet und dementsprechend in niedrig-gradige Dysplasien (CIN1/LSIL), mäßig-gradige (CIN2/HSIL) und schwere Dysplasien (CIN3/Carcinoma *in situ*/HSIL) bis hin zum invasiven Plattenepithelkarzinom eingeteilt (Abbildung 1).

3.4. Zytologische Nomenklatur

3.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die bisherige zytologische Klassifikation (München II) soll auf die neue Münchner Nomenklatur III umgestellt werden ohne die darin enthaltenen Empfehlungen.
	Konsensusstärke: 100%

Die ab Juli 2014 gültige Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix beinhaltet die bewährte Gruppeneinteilung von I bis V und wurde durch die Einführung von Zusätzen, die den Ursprung der Veränderungen verdeutlichen, erweitert [23] (Tabelle 3.2). Die Pap II Gruppe wurde neu definiert und bezeichnet nun Zellveränderungen oder anamnestische Auffälligkeiten, die gegebenenfalls zytologisch nachkontrolliert werden sollen. Die Pap IIw Gruppe wird durch die Einführung des Pap IIa Befunds obsolet (Tabelle 3.2). Darüber hinaus wurde der Pap IIID Befund in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Untergruppe Pap IIID1 leichte (CIN1/LSIL) und Pap IIID2 mäßig schwere (CIN2/HSIL) Dysplasien bezeichnet. Die neue Einteilung erleichtert die Kommunikation zwischen Zytologen und Gynäkologen und verbessert die weiterführende Diagnostik und Therapie [23]. Außerdem wird die internationale Vergleichbarkeit mit der Bethesda Nomenklatur deutlich vereinfacht.

Tabelle 3.2 Neu definierte Zusätze für die Einteilung zytologischer Befunde laut Münchner Nomenklatur III.

Zusatz	Bedeutung	Gruppe
a	Auffälligkeit in der Anamnese	Pap II
p	Plattenepithelveränderungen	Pap II, III, IVa, IVb, V
g	Glanduläre Veränderungen	Pap II, III, IVa, IVb, V
e	Endometrium vorhanden	Pap II, III, V
x	Unklare Herkunft	Pap III, V

3.5. Pathologie

Mit Erscheinen der seit 2014 gültigen, novellierten Ausgabe der WHO-Klassifikation von Tumoren des weiblichen Reproduktionstraktes wurde die dreistufige Einteilung plattenepithelialer intraepithelialer Neoplasien der Cervix uteri (CIN1-3) zugunsten einer zweistufigen Einteilung in low-grade- und high-grade-Läsionen verlassen, wobei allerdings ausdrücklich auf die Option einer Eingruppierung nach dreistufiger CIN-Terminologie (in Parenthese oder Kommentar) hingewiesen wird [24, 25]:

1. Squamöse intraepitheliale Läsionen

a. *Low grade; CIN1*

b. *High grade; CIN2/3*

2. Adenocarcinoma in situ (= AIS oder ACIS)

Die Einteilung der dysplastischen Epithelveränderungen erfolgt in Anlehnung an das in der gynäkologischen Zytologie im englischen Sprachraum etablierte Bethesda-System. Entsprechend werden unter den „low-grade squamous intraepithelial lesions“ (LSILs) Kondylome und geringe Dysplasien (bislang CIN1) zusammengefasst. Unter „high-grade squamous intraepithelial lesions“ (HSILs) werden die mäßige und die schwere Dysplasie (bislang CIN2 und CIN3) subsumiert. Der Anspruch der seit 2014 gültigen Klassifikation ist es, 1.) die „klassische“ Dysplasiegradierung (anhand struktureller und zellulärer Atypien) um die pathogenetisch bzw. zellbiologisch relevanten Charakteristika der HPV-Assoziation zu erweitern, und damit 2.) die unterschiedliche Tendenz zur Progression dieser Läsionen, in Abhängigkeit einer *high-risk*- oder *low-risk*-HPV-Infektion zu berücksichtigen. Wichtiges Hilfsmittel zur Unterscheidung (post-)inflammatorischer und meta- sowie hyperplastischer Läsionen von echten Präkanzerosen ist der Einsatz von p16 als Marker für transformierende high-risk-HPV-Infektionen (bevorzugt in Kombination mit Ki67). Damit gelingt auch die Sicherung der meisten glandulären Präkanzerosen der Cervix uteri (Adenocarcinoma in situ = AIS/ACIS sive *high-grade* cervikale glanduläre intraepitheliale Neoplasie= HG-CGIN). Die im Falle nur gering ausgeprägter zellulärer glandulärer Atypien bislang gebräuchlichen Einordnungen als endozervikale glanduläre Dysplasien (EGD) oder als *low-grade* glanduläre zervikale intraepitheliale Neoplasie (LG-CGIN) wird nach der aktualisierten WHO-Klassifikation hinfällig. Subgruppen der glandulären Präkanzerosen der Cervix uteri können analog zu den Subgruppen der zervikalen Adenokarzinome unterschieden werden [24, 25]:

- *endozervikal*
- *intestinal (mit Becherzellen)*
- *„gastric type“*
- *endometrioid*
- *tuboendometrioid*
- *serös*
- *klarzellig*
- *SMILE („stratified mucin producing intraepithelial lesion“/adenosquamös)*

Klinisch-pathologisch ist von Bedeutung, dass im Unterschied zu den plattenepithelialen (Prä)Neoplasien bis zu 25% (in Japan) der glandulären Präkanzerosen und Karzinome HPV-negativ sind (speziell „gastric type“-Läsionen, z.B. sog. Adenoma malignum).

3.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es soll weiterhin die klassische 3-stufige Einteilung in CIN 1, CIN 2 und CIN 3 verwendet werden. Die 2-stufige Einteilung nach WHO (LSIL/HSIL) soll entsprechend in Parenthese oder Kommentar hinzugefügt werden.
	Konsensusstärke: 100%

Die S3 Leitliniengruppe empfiehlt für den deutschsprachigen Raum die Verwendung der klassischen 3-stufigen Einteilung in CIN1, CIN2 und CIN. Die 2-stufige Einteilung nach WHO (LSIL/HSIL) soll in Parenthese oder Kommentar hinzuzufügen. Folgende Gründe sind dafür maßgebend:

1. Studien zur natürlichen Biologie der CIN bzw. Beobachtungsstudien belegen nur für die CIN3 ein signifikantes Progressionspotential in Richtung eines invasiven Zervixkarzinoms [26] (s.a. S. [39 Natürlicher Verlauf von HPV-Infektionen und zervikalen intraepithelialen Neoplasien und auffälligen zytologischen Befunden](#)).
2. Die CIN3 wurde aufgrund des deutlich erhöhten Malignitätspotentials als einer der wesentlichen Endpunkte für alle Impfstudien verwendet, quasi als Surrogatparameter für ein invasives Potential des vorzubeugenden Zervixkarzinoms.
3. Die Subsumierung von CIN2 in die Gruppe der hochgradigen SIL (CIN2/3) impliziert eine therapeutische Indikationsstellung, d.h. sie verleitet zur Konisation im Stadium CIN2, welches in über 50% der Fälle spontan regredient verläuft. Diese Übertherapie würde bei vielen jungen Frauen zu einem erhöhten Frühgeburtsrisiko führen.
4. Da die CIN2 mit einer sehr hohen Inter- und Intraobservervariabilität assoziiert ist, werden in der Gruppe der hochgradigen SIL (CIN2/3) auch noch viele Fälle mit CIN1 enthalten sein. Das wiederum erhöht das Schadenspotential für die Patientin zusätzlich ohne erkennbaren Benefit in Richtung einer Krebsprävention.
5. Da die WHO-Kommission von US-Amerikanern mit ihrer seit Jahren bekannten Vorliebe für die Bethesda-Nomenklatur und ein aggressives Vorgehen bei CIN2 dominiert wurde, ist die sehr kontrovers diskutierte Entscheidung für eine Änderung der CIN-Graduierung getroffen worden.
6. Auch in den US-amerikanischen Leitlinien wird die Indikation zur Konisation bei CIN2 nur bei älteren Frauen noch aufrechterhalten. Dies ist eine wesentliche Änderung gegenüber älteren amerikanischen Empfehlungen.

3.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die p16 Immunhistochemie sollte nur zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber reaktiven und regenerativen zervikalen Veränderungen eingesetzt werden, die eine intraepitheliale Neoplasie vortäuschen.
	Konsensusstärke: 100%

4. Epidemiologie

S.J. Klug⁶, U. Seifert⁷, A. Gingelmaier⁸, T. Iftner⁹

4.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms

4.1.1. Weltweit

Das invasive Zervixkarzinom (ICD-10 C53) stellt weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung bei Frauen dar. Jährlich erkranken ca. 528.000 Frauen an einem Zervixkarzinom. Weltweit wird die altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard¹⁰) auf 14,0 pro 100.000 pro Jahr geschätzt. Die altersstandardisierten Inzidenzraten variieren stark zwischen 2,0 (Palästina) und 75,9 (Malawi) pro 100.000 pro Jahr [27]. Im Jahr 2012 starben etwa 266.000 Frauen infolge eines Zervixkarzinoms [27]. Weltweit beläuft sich die altersstandardisierte Mortalitätsrate auf 6,8 pro 100.000 pro Jahr. Auch die Mortalität variiert weltweit stark zwischen 0,4 (Island) und 49,8 (Malawi) pro 100.000 pro Jahr [27].

4.1.2. Europa

Im Jahr 2012 erkrankten in Europa ca. 58.300 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, 13.400 Frauen verstarben daran. Die altersstandardisierte Inzidenzrate (Europastandard¹⁰) beträgt 13,4 pro 100.000 pro Jahr und die altersstandardisierte Mortalitätsrate liegt bei 4,9 pro 100.000 [28]. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten variieren stark zwischen den einzelnen Ländern, wobei diese in Westeuropa deutlich niedriger liegen als in Osteuropa [29, 30] ([Abbildung 4.1](#)).

4.1.3. Deutschland

Die Daten der deutschen Krebsregister zeigen, dass in Deutschland im Jahr 2012 4.640 Frauen an einem Zervixkarzinom erkrankten [31]. Die tatsächliche („rohe“)¹¹ Erkrankungsrate lag bei 11,3 pro 100.000. Wird die Altersverteilung in Deutschland bzgl. der durchschnittlichen europäischen Altersverteilung (Europastandard) angepasst, betrug die altersstandardisierte Erkrankungsrate 9,3 pro 100.000. Die

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ⁶ S.J. Klug: Berater Tätigkeit: Rhein Saar-Studie (randomisierte Studie zum Vergleich konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie in Deutschland); Beratung der Cytyc/ Hologic bei der Planung und Durchführung (letztmalig 2010)
- ⁷ U. Seifert: keine angegeben
- ⁸ A. Gingelmaier: Berater Tätigkeit: Abbott GmbH&Co KG; MSD Sharp&Dohme GmbH. Vortragshonorar: Bistol-Myers Squibb GmbH; Dr. August Wolff GmbH&Co KG; Dt. STI-Gesellschaft; Dt. Gesellschaft f. Infektiologie; Dt. Gesellschaft für Gynäkologie u. Geburtshilfe; Universitätsklinik Basel. Sonstige Zuwendungen: Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH; Bristol-Myers Squibb GmbH; Dt. AIDS Gesellschaft
- ⁹ T. Iftner: Berater Tätigkeit: Siemens Healthcare Diagnostics. Vortragshonorar: Hologic GmbH, Roche Diagnostics GmbH, Greiner Bio One und Becton Dickinson. Forschungsförderung: Roche Diagnostics GmbH und Hologic GmbH: an das Universitätsklinikum Tübingen. Patente: Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne

¹⁰ Altersstandardisierte Raten beziehen sich auf eine Population, die an eine vorgegebene standardisierte Altersverteilung angepasst wurde, z.B. die geschätzte Europabevölkerung für den Europastandard oder die geschätzte Weltbevölkerung für den Weltstandard. Dies dient dem europa- bzw. weltweiten Vergleich von Daten einzelner Länder.

¹¹ rohe Rate, unabhängig von der Altersstruktur einer Bevölkerung. Die rohe Rate sollte betrachtet werden, wenn es nicht um den Vergleich zwischen Ländern geht.

Anzahl der Todesfälle lag im Jahr 2012 bei 1.617. Die altersstandardisierte Sterberate lag bei 2,6 pro 100.000 (Europastandard), die rohe Sterberate lag bei 3,9 pro 100.000 [31] (Tabelle 4.1).

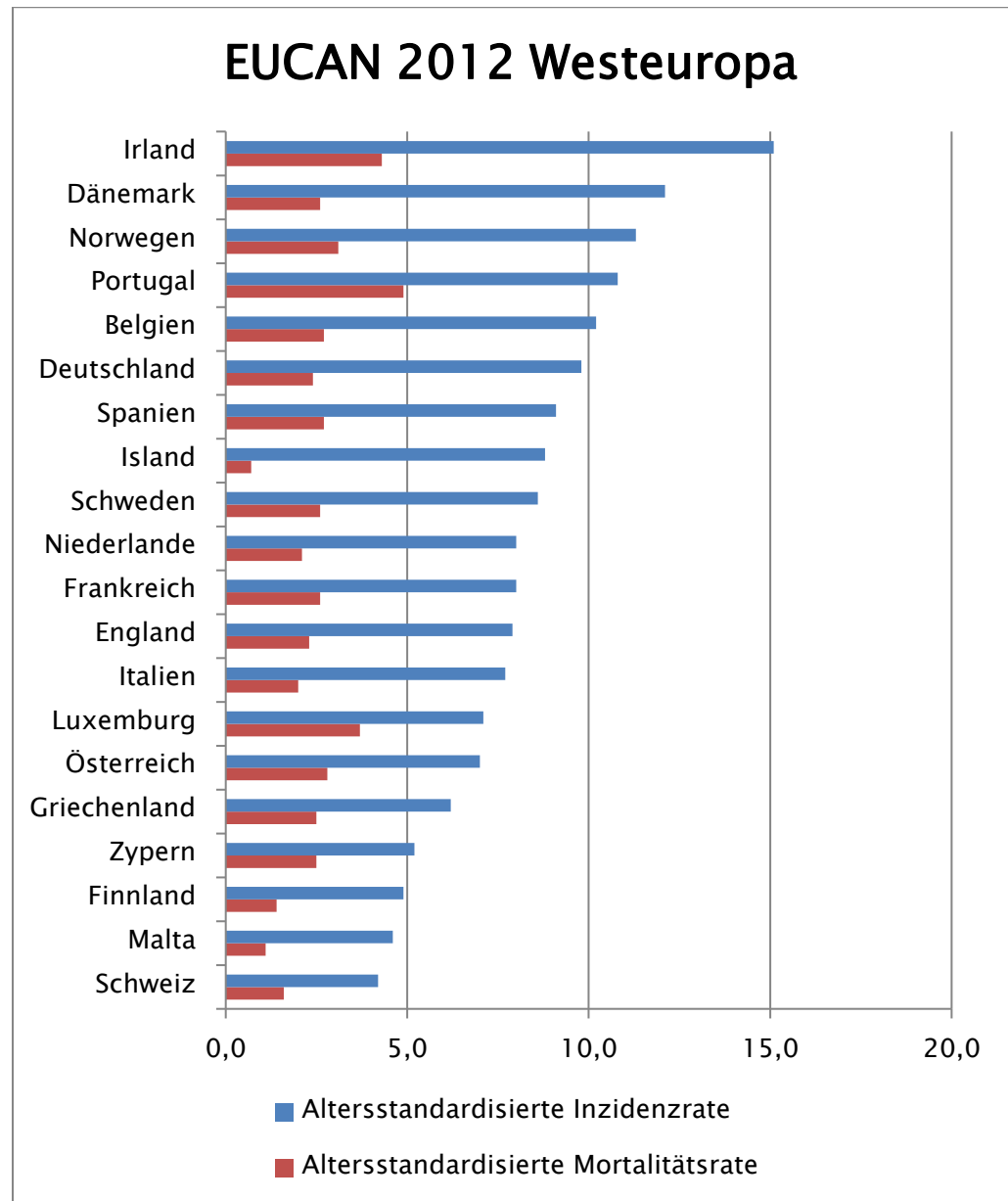


Abbildung 4.1 Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten für Westeuropa (Europastandard), Daten der europäischen Krebsregister [30]

Tabelle 4.1 Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Zervixkarzinom aus den Jahren 2011 und 2012, ICD-10 C53, Daten der deutschen Krebsregister [31]

	2011	2012	Prognose für 2016
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	4.720	4.640	4.300
rohe Erkrankungsrate ¹	11,5	11,3	10,4
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	9,4	9,3	8,5
mittleres Erkrankungsalter ³	54	53	
Sterbefälle	1.626	1.617	
rohe Sterberate ¹	4,0	3,9	
standardisierte Sterberate ^{1,2}	2,6	2,6	
5-Jahres-Prävalenz	18.200	17.900	
	<i>nach 5 Jahren</i>	<i>nach 10 Jahren</i>	
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	65 (60–71)	58 (55–65)	
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	68 (62–74)	65 (60–71)	

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Anfang der 1960er Jahre lagen in Deutschland (DDR (36,0 pro 100.000) und Hamburg (35,6 pro 100.000)) sehr hohe Inzidenzraten des Zervixkarzinoms vor [32]. Zwischen 1960 und 1980 kam es zu einer starken Reduktion der Inzidenzraten im Saarland und der DDR [32, 33]. Zwischen 1980 und 2000 waren die Inzidenz- und Mortalitätsraten weiter rückläufig [34] ([Abbildung 4.2](#)). Auffällig ist jedoch, dass in jüngerer Zeit kein weiterer Rückgang der Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland zu verzeichnen ist [31] ([Abbildung 4.3](#)).

Gebärmutterhals

Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970–2002
Fälle pro 100.000

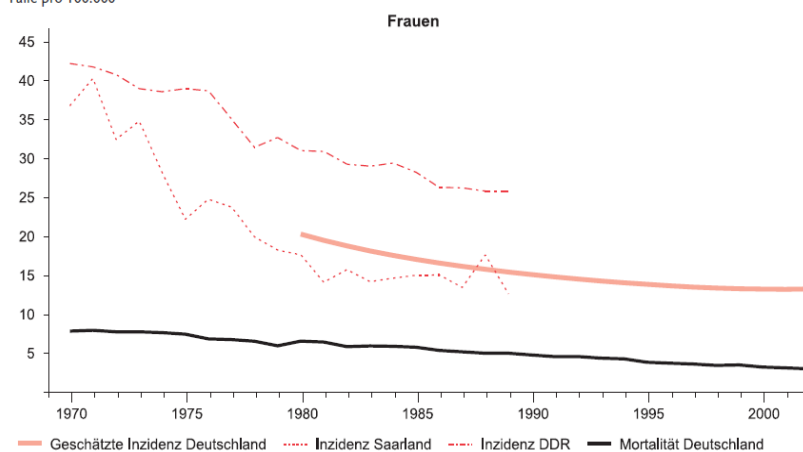


Abbildung 4.2 Altersstandardisierte Inzidenzraten (DDR und Saarland) 1970 - 1989 und Hochrechnung der Inzidenzrate für Gesamtdeutschland 1980 - 2002 sowie Mortalitätsraten in Deutschland 1970 - 2002, ICD-10 C53, Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. Auflage 2006, Daten der deutschen Krebsregister [34]

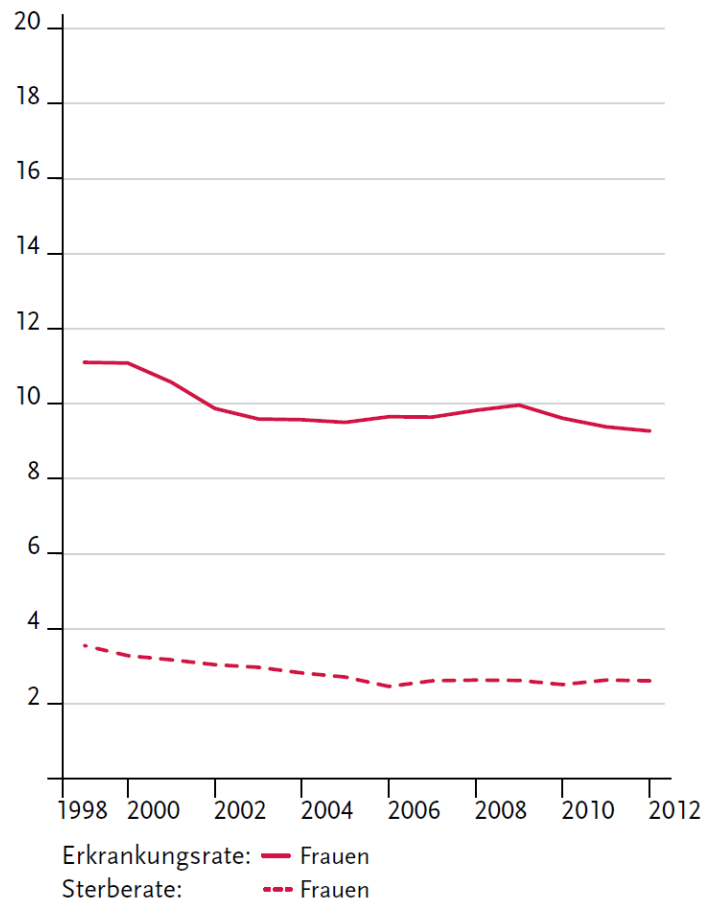


Abbildung 4.3 Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland 1998 - 2012, ICD-10 C53, 10. Auflage, Krebs in Deutschland 2011/2012, Daten der deutschen Krebsregister [31]

In [Abbildung 4.2](#) und [Abbildung 4.3](#) stimmen die Inzidenz- und Mortalitätsraten der sich überlappenden Jahre 1999 bis 2001 nicht exakt überein. Dies ist bedingt durch unterschiedliche Auswertemethoden mit den zugrundeliegenden Daten der epidemiologischen Krebsregister über die Zeit.

Die Methodik, die in der 5. Auflage [34] ([Abbildung 4.2](#)) verwendet wurde, wurde Anfang der 1990er Jahre entwickelt und bis 1999 angewendet. Zu diesem Zeitpunkt lagen nur wenige Daten zu Inzidenzraten für Gesamtdeutschland vor und viele Register waren noch nicht für alle Entitäten vollzählig. Daher wurde der Verlauf von 1980 bis 2001 (durchgehende Linie für Gesamtdeutschland) geschätzt, d.h. statistisch modelliert und über die Jahre geglättet. Die Inzidenz wurde dadurch überschätzt. Kurzfristige Trendänderungen waren nicht darstellbar ([Abbildung 4.2](#)). Die dargestellten Inzidenzraten von 1970 bis 1989 stammen aus dem Krebsregister des Saarlandes (gepunktete Linie) bzw. dem Krebsregister der DDR (gestrichelte Linie) ([Abbildung 4.2](#)).

Ab der 8. Auflage von Krebs in Deutschland [31] wurde die Methodik aufgrund der verbesserten Datenlage verändert. Modellierungen mit statistischen Annahmen werden nur noch selten durchgeführt, vor allem dann nicht, wenn die Daten der deutschen Krebsregister für eine Tumorentität als vollzählig angesehen werden. Die neue Methodik geht mit einer verbesserten Datenqualität einher. Inzidenzraten für einzelne

Jahre sind mit großer Sicherheit mit der neuen Methode genauer dargestellt. Die Daten aus der [Abbildung 4.3](#) haben eine bessere Qualität als die Modellierung aus [Abbildung 4.2](#). Damit sind die Daten Deutschland ab 1999 ([Abbildung 4.3](#)) als deutlich belastbarer anzusehen als die Schätzung in [Abbildung 4.2](#).

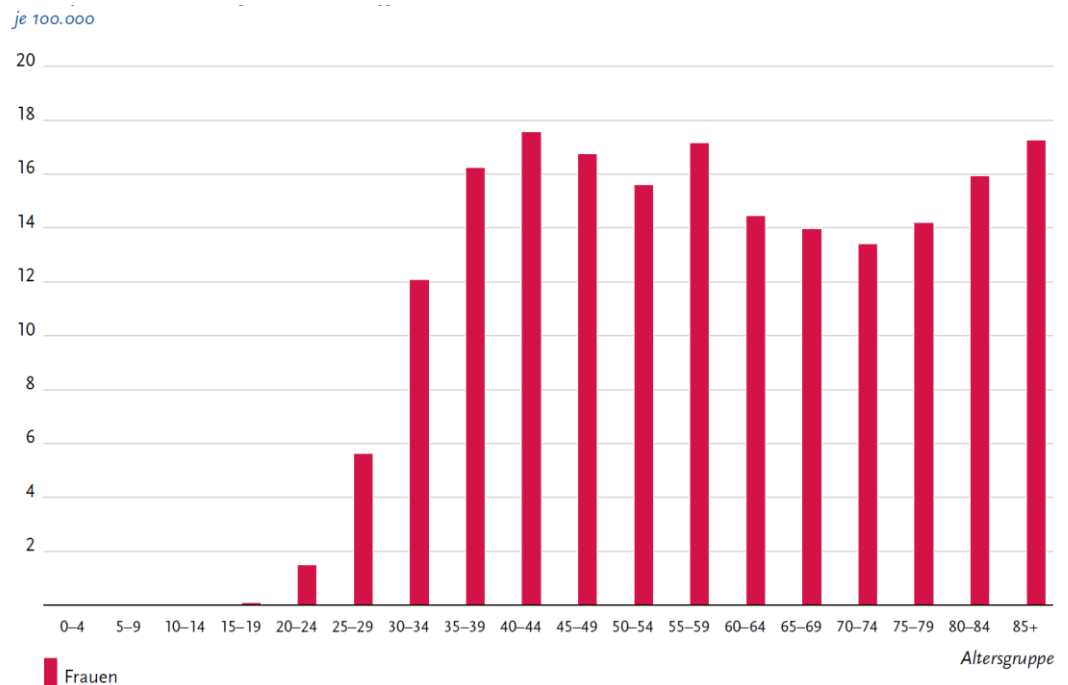


Abbildung 4.4 Altersspezifische Inzidenzraten, ICD-10 C53, Deutschland, 2011 - 2012, Daten der deutschen Krebsregister [31]

Das mittlere Erkrankungsalter des invasiven Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei 53 Jahren und damit 16 Jahre unter dem von Krebs insgesamt [31].

Anders als bei anderen Tumorerkrankungen steigt die Inzidenzrate bereits ab einem Alter von 30 Jahren deutlich an ([Abbildung 4.4](#)). In der Altersgruppe 40 bis 44 Jahre werden die meisten Zervixkarzinome diagnostiziert. Ab einem Alter von 70 Jahren steigt die Inzidenzrate erneut an ([Abbildung 4.4](#)). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die für die Inzidenzschätzung verwendete Bezugsbevölkerung auch alle hysterektomierten Frauen enthält und die Wahrscheinlichkeit einer Hysterektomie mit steigendem Alter zunimmt. Ohne eine Korrektur um den Anteil der hysterektomierten Frauen in der Bezugsbevölkerung sind die Inzidenzraten vor allem in den höheren Altersgruppen möglicherweise unterschätzt [35, 36].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für ein invasives Zervixkarzinom in Deutschland liegt aktuell bei 65-69% [37, 38]. Diese entspricht der 5-Jahres-Überlebensrate in Europa (65.4%, 95% CI 64,9-65,9) [39, 40]. Ein Vergleich mit den USA zeigte, dass amerikanische Frauen mit 72,5% eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate haben als deutsche Frauen [38]. Noch deutlicher sind die Unterschiede bei den relativen 10-Jahres-Überlebensraten. In Deutschland lagen diese in den Jahren 2000-2002 bei 58,1%, in den USA dagegen bei 69,6%. Zudem sind amerikanische Frauen bei Diagnose eines Zervixkarzinoms im Durchschnitt vier Jahre jünger [38].

4.1.4. Risikofaktoren für ein Zervixkarzinom

Eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) ist sexuell übertragbar (STI) und für die Entstehung eines Zervixkarzinoms eine notwendige, aber nicht hinreichende Ursache [7, 41-45]. Eine persistierende Infektion mit Hochrisiko (HR)-HPV-Typen kann zu zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) führen, welche sich über die Zeit zu einem Zervixkarzinom entwickeln können. In 99% aller Tumormaterialien (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome) konnte HPV nachgewiesen werden [7]. Die HPV-Typen 16 und 18 sind für 60 bis 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich [46, 47]. Die acht häufigsten HPV-Typen (HPV 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 und 35) wurden in bis zu 90% der untersuchten Tumormaterialien nachgewiesen [7, 47]. Das individuelle Risiko verschiedener HR-Typen wurde in einigen Studien vor allem für HPV 16 und 18 untersucht [48-52]. Aktuelle Daten stammen aus einer dänischen Studie von 2010 [53]. Darin zeigte sich, dass das Risiko bei 20 bis 29-jährigen Frauen während der Beobachtungszeit von 12 Jahren, hochgradige intraepitheliale Neoplasien (CIN3) und Zervixkarzinom zu entwickeln, mit einer einmalig nachgewiesenen HPV 16 Infektion bei 26,7% liegt. Bei persistenten Infektionen mit HPV 16 besteht der Studie zufolge ein Risiko von 47,4%, dass CIN 3+ Läsionen entstehen [53]. Das entsprechende Risiko anderer HR-HPV Typen, wie HPV 18, 31 und 33 lag zwischen 14,3% und 19,1%. In einer aktuellen Untersuchung von weiteren möglichen HR-Typen (HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82) auf die Karzinogenese des Zervixkarzinoms stellte sich heraus, dass diese als HPV-Typen ähnliche pathologische Eigenschaften wie die bisher bekannten HR-Typen haben. Weitere wissenschaftliche Studien sind jedoch notwendig, um zusätzliche potentielle HPV-Typen in die Klassifikation der HR-Typen aufzunehmen [54]. In dieser Untersuchung waren 96% der Zervixkarzinome Plattenepithelkarzinome und 4% Adenokarzinome bzw. adenosquamöse Karzinome. Weitere Kofaktoren wie zahlreiche verschiedene Sexualpartner, ein geschwächtes Immunsystem, Rauchen, häufige Geburten und die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöhen das Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms [55-58].

4.2. Epidemiologie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien und auffälligen zytologischen Befunden

In einer populationsbasierten Studie aus den USA bei Frauen ab 15 Jahren wurden die Pap-Abstriche von insgesamt 150.000 Frauen untersucht [59]. Dabei konnte eine jährliche Inzidenzrate von 1,2 pro 1.000 Frauen für eine CIN 1 festgestellt werden. Die Inzidenzraten bei CIN 2 und CIN 3 beliefen sich auf 0,8 und 0,7 pro 1.000 Frauen pro Jahr [59]. Die höchsten Anteile an CIN 1 wurden in der Altersgruppe der 20 bis 24-Jährigen mit einer Inzidenz von 5,1 pro 1.000 Frauen pro Jahr festgestellt. In der Altersgruppe zwischen 25 und 29 Jahren wurden mit 3,8 und 4,1 pro 1.000 Frauen die höchsten Inzidenzraten für CIN 2 und CIN 3 dokumentiert. In einer populationsbasierten Kohortenstudie aus Großbritannien wurde die Prävalenz von CIN 2 und 3 in verschiedenen Altersgruppen dargestellt [60], wobei die höchste Prävalenz von CIN 3 in der Altersgruppe vom 30 bis 34 Jahren auftrat. In Mecklenburg-Vorpommern gibt es seit 1997 eine Jahressammelstatistik zu zytologischen und histologischen Befunden [61]. Im Zeitraum von 1997 bis 2006 konnten 1,25% auffällige zytologische Befunde (\geq Gruppe III) dokumentiert werden, 98,75% waren im Normalbereich. Im Jahr 2012 wurden in Deutschland nach Angaben der Kassenärztlichen Vereinigung 16,2 Mio. Frauen zytologisch untersucht [62]. Von diesen wurden 1,58% (n=255.013) zweifelhafte oder positive Befunde (PAP III

(n=43.279), IIID (n=181.903), IVa, b (n=27.178), V (n=2.662), Münchner Nomenklatur II) festgestellt. Allerdings wurde lediglich bei 19,2% (n=48.904) der Frauen mit auffälligem Befund dieser auch histologisch abgeklärt. Die positive Prädiktion der zytologischen Ergebnisse erwies sich vor allem im Bereich der schwergradigen Dysplasien als gut. In der Pap-Gruppe IVa und IVb wurden in 82% der Fälle eine CIN 3 festgestellt. In der Gruppe IIID wurden in 54% eine CIN 1 oder CIN 2 und in 30% eine CIN 3 oder ein Carcinoma in situ diagnostiziert. In der Gruppe III konnte bei 32% der untersuchten Präparate eine CIN 3 oder ein Zervixkarzinom diagnostiziert werden [62].

4.3. Natürlicher Verlauf von HPV-Infektionen und zervikalen intraepithelialen Neoplasien und auffälligen zytologischen Befunden

Es ist möglich, dass HPV-Infektionen bestehen bleiben und zu präkanzerogenen Vorstufen führen, die sich über 5 bis 10 Jahren zu einem invasiven Zervixkarzinom weiterentwickeln. In ca. 80% der Fälle ist eine HPV-Infektion jedoch transient und heilt innerhalb von drei Jahren spontan ohne Symptome wieder ab [46, 63]. Basierend auf Daten aus den 1990er Jahren regredieren 60% der CIN 1 Läsionen, während 30% persistieren und 10% zu einer CIN 3 Läsion progredieren. Bei einer CIN 2 Läsion progredieren bzw. persistieren jeweils 40%, während 20% zu einer CIN 3 Läsion progredieren. Eine CIN 3 Läsion regrediert in 33%, während mehr als 12% zu einem invasiven Zervixkarzinom progredieren [26]. In einer Untersuchung von 18.810 Frauen im Alter über 30 Jahren aus den USA (Kaiser Permanente) stellte sich heraus, dass HPV 16 bei <CIN2, CIN2 und CIN3+ der häufigste HPV-Typ mit jeweils 13,1%, 23,7% und 44,6% ist [64]. Dies zeigte sich ebenso in einer Studie, in die 17 europäische Länder eingeschlossen wurden [65]. Nähere Ausführungen zur Pathogenese sind im Kapitel [3.3](#) dargestellt.

4.4. Epidemiologie von genitalen HPV-Infektionen

4.4.1. Weltweit

Die weltweite HPV-Prävalenz wird bei Frauen ohne zytologische Veränderungen auf 11,7% geschätzt [66]. Im Rahmen dieser Metaanalyse, die Studien von 1995 bis 2009 einbezog, wurden mehr als eine Million Frauen untersucht. Abhängig von der Region variiert die Prävalenz von 8% in Asien bis hin zu 22% in Afrika. In Westeuropa wird die HPV-Prävalenz auf 9% geschätzt [66, 67]. Die meisten Frauen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit HPV. Die meisten HPV-Infektionen heilen jedoch innerhalb von 1 bis 2 Jahren wieder ab [46]. Weltweit sind HPV 16 und 18 die beiden häufigsten Typen, wobei es regionale Unterschiede gibt [66, 68]. Die Prävalenz von HPV-Infektionen variiert stark in den einzelnen Altersgruppen. Die höchsten Prävalenzen wurden bei Frauen unter 25 Jahren festgestellt [69, 70]. Dunne und Kollegen fanden heraus, dass 27% der amerikanischen Frauen zwischen 20 und 24 Jahren eine HPV-Infektion aufweisen [71]. Eine Untersuchung von Hariri und Kollegen, ebenfalls zur HPV-Prävalenz amerikanischer Frauen zeigte in dieser Altersgruppe eine weitaus höhere HPV-Prävalenz von 53,8% [72]. Bei älteren Frauen finden sich niedrigere HPV-Prävalenzen, z.B. 6% in einer populationsbezogenen Studie aus Costa Rica bei Frauen zwischen 45 und 54 Jahren [73]. In einigen Studien wurde jedoch ein zweiter Anstieg der HPV-Prävalenz ab ca. 45 Jahren dokumentiert [67, 74]. Frauen aus den USA zwischen 40 und 59 Jahren weisen eine Prävalenz von HR-HPV-Infektionen zwischen 23,5 und 27,3% auf [66].

Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die HPV-Prävalenz stark von der Auswahl der untersuchten Stichprobe, dem Alter der Stichprobe und dem verwendeten HPV-Test abhängig ist. Die Daten der vorliegenden Studien sind oftmals nur schwer vergleichbar und bevölkerungsbezogene, repräsentative und unselektierte Studien sind selten.

4.4.2. Europa

Die HPV-Prävalenz in Europa wird auf 8,1% geschätzt [67]. In einer Literaturübersicht von de Vuyst und Kollegen variierten die HR-HPV-Prävalenzen von 2% in Spanien bis 12,5% in Belgien [69]. In dieser Metaanalyse wurden 18 Studien aus vorwiegend nord- und westeuropäischen Ländern betrachtet. HPV 16 und 18 waren mit 30 und 12% am häufigsten vertreten. Die höchsten HPV-Prävalenzen in Europa treten in der Altersgruppe zwischen 20 und 24 Jahren auf, z.B. von 29 (England und Belgien) bis 45% (Dänemark) [69].

4.4.3. Deutschland

In Deutschland gibt es bis dato nur wenige Studien, die die HPV-Prävalenz untersucht haben. In einer Studie von Schneider und Kollegen wurden 4761 Frauen aus Thüringen im Alter von 18 bis 70 Jahren (Durchschnittsalter 35 Jahre) untersucht [75]. Die HR-HPV-Prävalenz in dieser Studie wurde auf 7,8% geschätzt. Petry und Kollegen führten eine Studie zur HPV-Prävalenz in der Region Hannover und Tübingen (HAT-Studie) durch [76]. In dieser Studie wurden 8101 Frauen zwischen 30 und 60 Jahren eingeschlossen, die HR-HPV-Prävalenz lag bei 6,4% [76]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die MARZY-Studie, eine randomisierte populationsbasierte Kohortenstudie bei Frauen zwischen 30 und 65 Jahren in der Region Mainz und Mainz Bingen. Die HR-HPV-Prävalenz lag in dieser Population bei 6,3% [77]. Bei Frauen über 30 Jahre in der HAT-Studie waren die häufigsten HR-HPV-Typen HPV 16, 31, 52, 51, 18 und 45 [78]. Die häufigsten HR-HPV-Typen in der MARZY-Kohorte waren HPV 16, HPV 56 und HPV 66. Bei Frauen unter 30 Jahren lag die HPV-Prävalenz in Deutschland bei 22,3% [79]. In der Altersgruppe zwischen 20 und 22 Jahren lag die HPV-Prävalenz bei 28,3% [79]. In dieser jungen Altersgruppe liegen die HPV-Prävalenzraten ähnlich hoch wie bei amerikanischen Frauen in diesem Alter [71]. In einer weiteren deutschen Studie in Wolfsburg bei Frauen aus den Jahrgängen 1983/1984 (Alter 25 bis 27 Jahre) lag die HPV-HR-Prävalenz bei 22,8%, bei Frauen geboren in den Jahren 1988/89 (Alter 20 bis 22 Jahre) bei 23,7% [80]. Die häufigsten HPV-Typen waren 16 und 51 [80]. In einer Selbstabnahmestudie an 787 Frauen zwischen 20 und 25 Jahren (223 gegen HPV 16/18 geimpft, 512 nicht geimpft) lag die HPV Prävalenz bei der nicht-geimpften Population bei 38,1% mit HPV 16 (19,5%) als häufigstem Genotyp [81].

4.4.4. Risikofaktoren für genitale HPV-Infektionen

Häufig wechselnde Sexualpartner, Rauchen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva konnten in einer amerikanischen Studie als Risikofaktoren für eine genitale HPV-Infektion identifiziert werden [82]. Hierbei wurden Studentinnen im Alter von 18 bis 20 Jahren untersucht. Die kontinuierliche Anwendung von Kondomen zeigte einen protektiven Effekt, der jedoch nicht signifikant war. Dass eine hohe Anzahl von Sexualpartnern mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion korreliert, zeigte sich auch in verschiedenen Studienpopulationen von unter 30-jährigen Frauen aus Deutschland [80, 83].

Eine HPV-Infektion ist von Alter und Ethnie abhängig [72, 74]. Die meisten HPV-Infektionen werden bei Frauen unter 30 Jahren diagnostiziert [74]. Weiterhin besteht

für Frauen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, sich mit HPV zu infizieren, wenn der Ehemann oder Partner mit HPV infiziert ist. Auch bei HIV-positiven Frauen findet sich eine höhere HPV-Prävalenz [84].

4.5. Fazit

Das Zervixkarzinom stellt weltweit die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen dar. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten variieren erheblich. Vor allem in weniger entwickelten Ländern sterben jährlich nach wie vor viele Frauen an einem Zervixkarzinom.

In Deutschland lag die altersstandardisierte Inzidenzrate (Europastandard) bei 9,3 pro 100.000 im Jahr 2012. Die tatsächliche rohe Inzidenzrate lag im Jahr 2012 in Deutschland bei 11,3 pro 100.000. Unter anderem durch die Einführung der Krebsfrüherkennung mit dem Pap-Abstrich im Jahr 1971 konnten die Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms in Deutschland deutlich gesenkt werden. In den letzten Jahren stagnieren Inzidenz- und Mortalitätsraten jedoch.

Eine persistierende Infektion mit humanen Papillomviren ist die Hauptursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms. Insbesondere junge Frauen unter 30 Jahren wiesen oft hohe HPV-Prävalenzen auf. HPV 16 ist der häufigste HPV-Typ weltweit. Die HPV-Typen 16 und 18 sind für 60 bis 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich.

Danksagung

Für die Bereitstellung der Daten zur Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland (siehe Anhang Kapitel [24.2](#)) und für detaillierte Informationen zur Methodik der Auswertung von Daten der deutschen epidemiologischen Krebsregister für die Publikationen von „Krebs in Deutschland“ dankt die Arbeitsgruppe Herrn Dr. Klaus Kraywinkel, Leiter des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut.

5. Primäre Prävention (HPV-Impfung)

A. Kaufmann¹², A. Schneider¹³, M. Pawlita¹⁴, U. Freitag¹⁵

Dieses Kapitel basiert auf der S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ von Gross G. et al., des HPV Management Forums, einer Arbeitsgemeinschaft der Paul Ehrlich Gesellschaft, die auf der Webseite der AWMF (Register Nr. 082/002, Klasse S3, 12/2013; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>) und in der Zeitschrift Geburtshilfe und Frauenheilkunde sowie auf der Webseite des HPV Management Forums (HPV-Impfleitlinie.de) veröffentlicht wurde [85].

Folgende Abschnitte sind teilweise wörtlich aus der S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ übernommen:

[Einleitung \(aktualisierte STIKO-Empfehlungen\)](#)

[Beschreibung und Zusammensetzung der Impfstoffe \(ergänzt um das 2 Dosen Schema\)](#)

[Wirkmechanismus](#)

[Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer](#)

[Impfung nach Konisation \(ergänzt um eine aktuelle Studie\)](#)

[Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen](#)

[UAW/Sicherheit](#)

[Primärprävention von CIN, VIN und Genitalwarzen](#)

Die übrigen Abschnitte („Zusammenfassung der verfügbaren populationsbasierten Daten“ und „Nonavalente HPV-Impfung (9-fach Impfung)“) wurden von den Kapitelautoren neu erstellt.

5.1. Einleitung

Mit der Entwicklung des prophylaktischen Vierfachimpfstoffs (HPV 6, 11, 16, 18) bzw. Zweifachimpfstoffs (HPV16, 18) lässt sich die Infektion des Zervixepithels und anderer Plattenepithelien, die Entwicklung von Krebsvorstufen und im Falle des Vierfachimpfstoffs auch die Entwicklung von Condylomata acuminata verhindern. Für die HPV-Impfung liegt eine Empfehlung der ständigen Impfkommision (STIKO) vor [86, 87]. Basierend auf den Studiendaten zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe für die Prävention von Krebsvorstufen von Zervix, Vagina und Vulva empfiehlt die STIKO die Impfung aller Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Die S3 Leitlinie zur „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ ergänzt diese Empfehlung umfassend. Die S3-Leitlinie befasst sich mit der prophylaktischen Vakzinierung gegen die HPV 16 und HPV 18 bzw. HPV 6 und HPV 11 Infektion und damit mit der Prävention des Zervixkarzinoms, des Vulvakarzinoms, Vaginalkarzinoms, Analkarzinoms und deren Vorstufen sowie der

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ¹² A. Kaufmann: Beratertätigkeit: GlaxoSmithKline (Advisory Board Impfkademie Deutschland), Advisory Board GSK Biologicals International. Vortragshonorar: GlaxoSmithKline, Roche
- ¹³ A. Schneider: Beratertätigkeit, Vortragshonorar und Forschungsförderung: Karl Storz; GSK; Sanofi Pasteur
- ¹⁴ M. Pawlita: keine angegeben.
- ¹⁵ U. Freitag: Beratertätigkeit, Vortragshonorar und Kongresseinladungen: Sanofi Pasteur MSD

primären Prävention der Condylomata acuminata und Larynxpapillome. Im Folgenden werden die wesentlichen Inhalte der Leitlinie gekürzt dargestellt.

5.2. Hintergrund

5.2.1. Beschreibung und Zusammensetzung der Impfstoffe

Die beiden bisher zugelassenen Impfstoffe basieren auf „virus-like particles“ (VLP), leeren Virushüllen, die keine virale DNA enthalten, somit keine Infektion verursachen aber das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper stimulieren können.

Der Vierfachimpfstoff wurde von Merck entwickelt und wird in Deutschland von Sanofi Pasteur MSD (SPMSD) vertrieben. Er enthält 20-40 µg der in Hefe produzierten VLP der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 mit Aluminiumsalzen als Adjuvans. Bei der Einführung wurde erwartet, dass durch Immunisierung 90% der Genitalwarzen und 70% der Zervixkarzinome zu verhindern sind.

Der Vierfachimpfstoff wurde im September 2006 von der EMA für die Staaten der EU zugelassen und ist seit Oktober 2006 in Deutschland erhältlich [88]. Die Zulassung beruht auf Studiendaten zur Prävention von HPV-induzierten intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN), Vulva (VIN) und Vagina (VAIN) bei Frauen im Alter von 16-26 Jahre und zur Immunogenität bei Mädchen und Jungen im Alter von 9-15 Jahren. Der Vierfachimpfstoff kann auch an Frauen höheren Alters verabreicht werden, da es keine Kontraindikationen gibt. Aufgrund der sehr guten Effektivitäts- und Sicherheitsdaten wurde der Vierfachimpfstoff von den Behörden im beschleunigten Verfahren zugelassen [89].

Ein nonavalenter Impfstoff mit erweitertem HPV Typenspektrum 6/11/16/18/31/33/45/52/58 befindet sich im Zulassungsverfahren, ist aber derzeit noch nicht verfügbar. Bei Impfentscheidungen sollte nicht auf seine Zulassung gewartet werden, da die Effektivität der prophylaktischen HPV-Impfung nach Aufnahme des Geschlechtsverkehrs und HPV-Exposition deutlich zurückgeht [90].

Ein bivalenter Impfstoff wurde von GlaxoSmithKline entwickelt. Er enthält jeweils 20 µg VLPs der HPV-Typen 16 und 18 (hergestellt in Insektenzellen) und zusätzlich zu den Aluminiumsalzen das Adjuvans AS04 (3-deacyliertes Monophosphoryl - Lipid A, ein Zellwandbestandteil aus dem Bakterium Salmonella minnesota). Damit können höhere Antikörpertiter als durch den Vierfachimpfstoff induziert werden, wobei allerdings deren Bedeutung für einen besseren Impfschutz bisher noch nicht nachgewiesen wurde. Der bivalente Impfstoff ist somit für die Prävention von HPV 16 und 18 induzierten Krebsvorstufen der Cervix, der Vulva und der Vagina sowie Zervixkarzinomen und anderen HPV 16 und 18 assoziierten Tumoren entwickelt worden. Die Immunogenität bis zu 9,4 Jahren und Effektivität von bis zu 93% Gesamtschutz in HPV naiven Impfungen wurde in umfangreichen Phase II und Phase III Studien belegt [91-103]. Eine Zulassung seitens der EMA für die Staaten der EU besteht seit September 2007 [89].

Seit 12/2013 besteht die Zulassung des Impfstoffs Cervarix in einem 2 Dosen Schema für Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren (bei Älteren weiterhin bei 3 Dosen). Die beiden Impfzeitpunkte sollen dabei 5-7 Monate auseinander liegen [104]. Das bisherige 3 Dosen Schema ist in dieser Altersgruppe nicht mehr in der Zulassung vorgesehen, es sei denn die 2. Dosis wurde früher als 5 Monate nach der ersten Dosis verimpft.

5.2.2. Wirkmechanismus

Impfungen mit den prophylaktischen HPV-VLP-Impfstoffen induzieren Serum-Antikörper, deren Titer initial mehr als hundertfach über denen nach einer natürlichen Infektion liegen und langfristig 10-20fach höher sind [105, 106]. Die Antikörper sind Virus-neutralisierend, d.h. sie verhindern durch Bindung an die Viruskapside die Infektion der Epithelzellen. Inwieweit auch das zelluläre Immunsystem mit CD4-Helferzellen und CD8 zytotoxischen T-Zellen eine Rolle für das immunologische Gedächtnis und die Verhinderung der Persistenz der Infektion spielen, ist bislang nicht geklärt. In den bisherigen Studien mit >25.000 Probanden konnten bereits nach der ersten Immunisierung hohe Antikörpertiter bei >99,9% der Geimpften nachgewiesen werden.

5.2.3. Dosierung und Impfzeitpunkte /Impfschutzdauer

Die bisher durchgeführten und veröffentlichten klinischen Studien zur Effektivität der Impfstoffe wurden an Frauen zwischen 15 und 26 Jahren durchgeführt [90]. Darüber hinaus zeigten Studien mit gesunden 9-15 jährigen Jugendlichen, Jungen und Männern sowie Frauen bis 55 Jahre, dass die Impfung generell gut verträglich, hoch immunogen und, soweit messbar, effektiv ist [100, 107, 108]. Seit 2014 ist die Impfung von der STIKO für Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen. Sie sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr vollständig (d.h. mit drei bzw. 2 Dosen) abgeschlossen sein. Die Zulassung der Impfstoffe gilt für Mädchen (bei Gardasil auch für Jungen) ab 9 Jahre mit nach oben offenem Alter. Eine Erweiterung der Impfempfehlung auf Jüngere und auf Jungen kann die Durchimpfungsraten verbessern und eine bessere Herdenimmunität erzielen, allerdings voraussichtlich auf Kosten der Kosteneffizienz. Für einen frühen Beginn sprechen:

- geringeres Risiko einer bereits erfolgten HPV-Exposition (Kohabitarche)
- höhere Immunogenität bei Jüngeren sowie kein Hinweis auf schlechtere Verträglichkeit
- Erreichbarkeit der Zielgruppe (Impfschemakompatibilität)

Es wird empfohlen, nach initialer Immunisierung nach etwa einem (bivalenter Impfstoff) bzw. zwei (Vierfachimpfstoff) sowie nach sechs Monaten den Impfzyklus zu vervollständigen. Neue Daten belegen allerdings, dass ähnlich hohe Immunantworten erreicht werden können, wenn von den empfohlenen Schemata abgewichen wird und beispielsweise zu den Zeitpunkten 0, 6 und 12 Monaten geimpft wird [109-111]. Auch Frauen, die in dem von der STIKO empfohlenen Impfzeitraum keine Impfung erhalten haben, können von der Impfung profitieren. Die betreuenden Ärzte haben Nutzen und Risiko der Impfung zu prüfen und die Patientinnen auf der Basis der Impfstoffzulassung darauf hinzuweisen [86].

5.2.4. Impfung nach Konisation

In diesem Zusammenhang sind Daten interessant, die das Wiederauftreten von Dysplasien nach einer Konisation untersucht haben. Bei einem retrospektiven Vergleich der Patientinnen aus den Phase III Studien FUTURE I+II (Vierfachimpfstoff) sowie PATRICIA (bivalenter Impfstoff) zeigte sich eine signifikante Reduktion von Wiedererkrankungen in der geimpften Gruppe gegenüber der Placebogruppe. In bis zu 4 Jahren Nachbeobachtungszeit nach Konisation (Durchschnittsalter in dieser Studie allerdings mit 20 Jahren sehr jung) wurde in der Analyse der FUTURE-Daten eine Reduktion der Inzidenz einer Wiedererkrankung um 65% beschrieben [112]. Gemäß

eines Abstracts von 2011 ergab die Analyse der PATRICIA-Daten eine Reduktion von CIN 2 oder höhergradigen Läsionen um 88,2% im Verlauf [113]. Diese Daten können mit einer hohen Wiederinfektionsrate bei diesen jungen Patientinnen interpretiert werden, die vor der Konisation offensichtlich keine effiziente Immunität generieren konnten, sich danach schnell wieder infizieren können und daher als eine besondere Risikogruppe angesehen werden könnten.

Ergänzend zu dem aus der S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ übernommenen Evidenzdarlegung wurde eine weitere aktuelle Studie identifiziert. Diese retrospektive Studie an 737 konisierten Frauen, die eine Woche nach Operation mit Gardasil geimpft wurden (Durchschnittsalter 37 Jahre), belegte, dass HPV 16/18 positive LEEP-Patientinnen mit CIN 2/3 von einer HPV-Impfung profitierten. In der Impfgruppe (n=360) entwickelten 9 Frauen (2,5%) ein Rezidiv im Vergleich zu 27 Frauen (7,2%) in der Kontrollgruppe (n=377). Bei den HPV 16/18 positiven LEEP-Patientinnen war der Benefit nicht mehr statistisch signifikant [114]. Eine kürzlich publizierte Subgruppenanalyse des prospektiv randomisiert kontrollierten *Costa Rica HPV Vaccine Trial* konnte keinen signifikanten Effekt der Impfung auf die Häufigkeit von Infektionen/ Läsionen nach Therapie zeigen [115].

Daten zur Dauer des Impfschutzes liegen noch nicht vor und sind auch im Rahmen der von den Firmen durchgeführten Phase III Studien nicht zu erwarten. Immerhin wurden in einer Subgruppe von Frauen aus einer Phase IIb Studie die bislang über 9,4 Jahre nachbeobachtet wurden, keine Impfdurchbrüche beobachtet, während in der Placebogruppe 4 Fälle von persistierenden Infektionen auftraten (Unterschied statistisch nicht signifikant). Dies korreliert mit einem über den Zeitraum konstanten mittleren Antikörpertiter bei den geimpften Frauen, der um ein Vielfaches über dem auf natürliche Weise erworbenen Immunantwort liegt [116]. Informationen zur Dauer des Impfschutzes werden erst nach etlichen Jahren aus der skandinavischen Impf- und Krebsregisterstudie und im Verlauf von populationsbasierten Studien vorliegen.

5.2.5. Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

In der Zulassung für den tetravalenten wie auch den bivalenten Impfstoff werden keine spezifischen Gegenanzeigen für die HPV-Impfung angegeben [88, 89]. Die Impfung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da noch keine ausreichenden Daten vorliegen, welche die Unbedenklichkeit belegen. Stillenden Frauen können die HPV-Impfstoffe verabreicht werden [86, 87].

5.2.6. UAW/Sicherheit

Die HPV Impfstoffe haben ein hervorragendes Sicherheitsprofil und weisen eine geringe Nebenwirkungsrate auf. In den bisher durchgeführten Studien brachen nur sehr wenige Probandinnen (0,2%) die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Diese Abbrüche gab es in beiden Studienarmen und die Anzahl war vergleichbar zwischen Verum und Placebo (Aluminiumsalze bzw. HAV Impfstoff). Schwerwiegende Nebenreaktionen, die definitiv durch die Impfstoffe ausgelöst wurden, sind nicht beobachtet worden. Es traten impftypische akute lokale und systemische Reaktionen auf, die als mild bis mittelschwer bezeichnet wurden und nur vorübergehend (<3 Tage) anhielten. Lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle wie Schmerz, Rötung und Schwellung wurden häufig, d.h. in über 10% der Probandinnen und in Impfstoffempfängerinnen häufiger und mit höherem Schweregrad als in Placeboempfängerinnen registriert. Dies wird durch eine spezifische Reaktion gegen das Antigen erklärt. Systemische Nebenreaktionen waren Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit. Eine Körpertemperatur über 37,8 Grad Celsius war bei etwa 10% und über

38,9 Grad Celsius bei ca. 1% der Probandinnen messbar. Die Nebenwirkungsraten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Placeboempfängern. Einzelne Fälle (<0,1/1000) von möglicherweise impfbezogenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden registriert, wozu Fälle von Bronchospasmus, Gastroenteritis, Kopfschmerz mit Bluthochdruck sowie vaginale Blutung gehörten.

Bisher reicht die Beobachtungszeit nach Impfung über maximal 9,4 Jahre. In diesem Zeitraum wurde in den verschiedenen Phase-II- und -III-Studien keine Zunahme der Häufigkeit neu auftretender Autoimmunerkrankungen in den Studienarmen beobachtet. Zwischen den Studienarmen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Das zahlenmäßig etwas höhere Auftreten von möglichen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Arthritis in der Impfstoffgruppe ist innerhalb der Schwankungsbreite der natürlichen Fallzahlen.

Große Phase-IV-Anwendungsstudien zeigten keine signifikante Erhöhung von späten und schwerwiegenden Nebenwirkungen nach HPV Impfung. Zum Beispiel registrierten Gee et al. [117] prospektiv zwischen 2006 und 2009 das Auftreten von schwerwiegenden Erkrankungen (Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Schlaganfall, venöse Thromboembolie, Appendizitis, Krampfanfälle, Synkope, allergischen Reaktionen und Anaphylaxie) nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff. Nach über 600.000 Impfdosen gab es statistisch kein erhöhtes Risiko für eine der erwähnten Erkrankungen in dieser Studie.

Arnheim-Dahlström et al. [118] untersuchten in den skandinavischen Krankenregistern im Zeitraum 2006 – 2010 das Auftreten von 53 verschiedenen autoimmun, neurologischen und tromboembolischen Erkrankungen bei 997.585 Mädchen. Im Alter von 10-17 Jahren waren 296.826 mit dem Vierfachimpfstoff geimpft worden.

Es wurde keinerlei Erhöhung in der geimpften Gruppe gefunden, wobei Ereignisse bis 180 Tage als Impf-assoziiert betrachtet wurden.

Die HPV-Impfung wird vor allem bei jungen Frauen angewendet, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft haben. Es wurden keine Hinweise auf eine mangelnde Sicherheit bei der Impfstoffanwendung an schwangeren Frauen gefunden. Die Rate der Schwangerschaften mit einer kongenitalen Anomalie betrug 3-4% und war damit niedrig und im Rahmen der Häufigkeit wie in Überwachungsregistern angegeben. Die Zahl der Spontanaborte, von Frühgeburten und von Kaiserschnitten war vergleichbar in den beiden Studienarmen. Die bisherigen Studien waren aber nicht ausgerichtet auf die Untersuchung der Impfung bei Schwangeren. Daher wird bis zum Beweis einer Unbedenklichkeit in Phase-IV-Studien die Impfung während der Schwangerschaft in Deutschland nicht empfohlen. Eine Impfung während der Stillzeit führte weder bei der Mutter noch beim Kind zu schwerwiegenden impfinduzierten Nebenwirkungen [86, 87].

5.3. Primärprävention von CIN, VIN und Genitalwarzen

Ein annähernd 100-prozentiger Impfschutz vor der Entwicklung von durch HPV16 oder HPV18 verursachten CIN wurde bei Frauen festgestellt, die zum Zeitpunkt der vollständigen Immunisierung, d.h. nach den drei Impfdosen, negativ für die HPV-Impfgenotypen waren (sowohl in der PCR als auch seronegativ) [90]. Ein teilweiser Impfschutz von 44% wurde bereits nach Gabe von mindestens einer Impfdosis an Frauen ohne Berücksichtigung des HPV-Status beobachtet. Der Schutz vor impftypassoziierter VIN/VAIN liegt bei prophylaktischer Gabe ebenfalls bei 100%. Ohne Berücksichtigung des HPV-Status bei Studienbeginn sank dieser Effekt auf 71% in

Bezug auf die Prävention von impftypassoziiertes VIN/VAIN Grad 2/3. Alle VIN/VAIN-1-Läsionen ließen sich unabhängig vom HPV-Typ in 18%, die VIN/VAIN 2/3 in 26% verhindern. Die natürlich induzierten Antikörper gegen einen HPV-Typ reagieren nicht oder nur sehr schwach mit den Kapsiden anderer HPV-Typen [119]. Nach Impfung sind die Antikörpertiter jedoch erheblich höher als nach natürlicher Infektion. Es wurde auch gezeigt, dass die induzierten Antikörper teilweise kreuzneutralisierend und kreuzprotektiv wirken [120]. Kreuzbindung oder Kreuzreaktion wurde mit Seren von Probandinnen, die mit dem Vierfachimpfstoff geimpft worden waren, gezeigt. Diese Seren enthielten Antikörper die, wenn auch weniger effektiv, an die Kapside der mit HPV16 und 18 nahe verwandten HPV-Typen HPV31, 45, 52, 58 binden. In einem Pseudovirionen-Neutralisationstest konnte in vitro gezeigt werden, dass diese Kreuzreaktion auch die Infektiosität reduziert [121]. Daher könnten die Impfstoffe einen breiteren Schutz als nur gegen die Impfstofftypen bieten. Eine teilweise Kreuzprotektion über die Impfgenotypen HPV16 und 18 hinaus konnte für nahe verwandte Genotypen HPV31 und 45 in der Phase-II-Studie mit dem bivalenten Impfstoff belegt werden [120]. Die Effektivität betrug 50% bzw. 90%. Unterstützt werden diese Daten durch serologische Untersuchungen zur kreuzneutralisierenden Wirkung der spezifischen induzierten Antikörper. In der Phase-III-Studie von Paavonen et al. [122] zeigte sich eine Effektivität bezüglich der Verhinderung einer sechsmonatigen Persistenz der HPV-Typen 45, 31, 33, 52 von jeweils 59,9%, 36,1%, 36,5% und 31,6%. Neue Analysen der end-of-study-Daten aus der PATRICIA-Studie zeigten eine konsistente Effektivität gegen persistierende Infektionen und CIN2 oder höhergradige Läsionen in Subkohorten für HPV31, 33, 45 und 51. Eine Vakzineffizienz gegen 12 nicht in der Vakzine enthaltene HPV-Typen (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, und 68) betrug zusammengenommen 46,8% für die according-to-protocol (ATP) Population, 56,2% in der TVC-naiven Population (alle Geimpften die im Monat 7 HPV-negativ waren) und 34,2% für alle mindestens einmalig geimpften Probandinnen. Die Effektivität in der Verhinderung von CIN3 oder höhergradigen Läsionen betrug in denselben Gruppen jeweils 73,8%, 91,4% und 47,5%.

5.4. Zusammenfassung der verfügbaren populationsbasierten Daten

Zum Nachweis der Effektivität der HPV Impfprogramme wurden in verschiedenen Ländern populationsbasierte Beobachtungen durchgeführt.

Im Falle der Genitalwarzen wurde in Australien zwischen 2008 und 2013 der Rückgang dokumentiert. Seit 2007 wird Mädchen und Frauen unter 27 Jahren die Impfung mit Gardasil angeboten. Mädchen können sich im Rahmen von Schulprogrammen impfen lassen, wodurch eine Impfrate von etwa 70% erreicht wurde. Im Vergleich zu anderen sexuell übertragbaren Infektionen nahmen Genitalwarzen in der Gruppe der geimpften Frauen progressiv über die 4 Jahre Beobachtungszeitraum um etwa 90% ab, während bei Frauen über 30 Jahren, die nicht an diesen Programmen partizipierten, der Anteil an Genitalwarzen konstant blieb. Ebenso unverändert war die Häufigkeit der Diagnose Genitalwarzen bei "non-residents", meist Besucherinnen aus anderen Ländern. Es ist bemerkenswert, dass auch bei heterosexuellen jungen Männern, die routinemäßig nicht geimpft werden, ein ähnlicher Rückgang beobachtet wurde, offensichtlich als Folge einer sich bildenden Herdenimmunität [123-126]. Erste Daten zur Häufigkeit von Präkanzerosen der Zervix deuten an, dass in einer Population mit hoher Impfrate auch Infektionen mit HPV16 und 18 effizient verhindert werden können [127].

Um die Herdenimmunität auch rückwirkend auf ungeimpfte Mädchen zur Wirkung zu bringen besteht in Australien und USA inzwischen die Empfehlung auch Jungen im Alter von 12-18 Jahren zu impfen.

Auch für Deutschland ist eine erste Effektivität der HPV Impfung anhand der Abnahme vom Impfstoff-HPV Typen in der geimpften Population erkennbar [81].

5.5. Nonavalente HPV-Impfung (9-fach Impfung)

Über 14.000 Frauen, Mädchen und Jungen wurden in das Impfstudienprogramm aufgenommen mit Vergleich des Neunfach-HPV-Impfstoffs mit dem etablierten tetravalenten HPV-Impfstoff [128]. Der nonavalente Impfstoff enthält zusätzlich die fünf HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58, so dass eine theoretische Impfeffektivität gegenüber dem invasiven Zervixkarzinom von 90 %, gegenüber CIN 2/3 von 75 - 85 % und gegenüber CIN 1 von 50 - 60 % erwartet wird. Trotz der erhöhten Gesamtdosis von Impfstoff und auch Adjuvanz (Aluminiumhydroxid) fand sich keine erhöhte Rate von schweren Nebenwirkungen. Die Reizungen und Beschwerden an der Injektionsstelle waren im direkten Vergleich mit Gardasil höher, bei den Mädchen häufiger als bei den Jungen, jedoch leicht niedriger als bei den jungen Frauen (zwischen 73 und 85 %). Die Serokonversionsrate war bei dem nonavalenten HPV-Impfstoff mit 99,8 - 100 % im Monat 7 nach Impfung sehr hoch. Es bestätigte sich eine sehr hohe Wirksamkeit bei den Endpunkten der impftypspezifischen intraepithelialen Neoplasien von Zervix, Vulva und Vagina von über 95% in der HPV-naiven Gruppe. Die Zulassung wurde von der amerikanischen FDA und der europäischen Zulassungsbehörde EMA im Jahre 2015 erteilt. Der nonavalente HPV-Impfstoff könnte eine deutliche Verbesserung der anogenitalen HPV-assoziierten Impfeffektivität erzielen. Derzeit gibt es keine Studien, die den individuellen und gesundheitsökonomischen Nutzen einer zusätzlichen Impfung von Personen, die bereits vollständig mit dem quadrivalenten oder bivalenten Impfstoff immunisiert wurden, belegen. Die Vervollständigung eines begonnenen Impfzyklus mit der neu verfügbaren nonavalenten Vakzine erscheint sinnvoll. Eine dokumentierte Aufklärung des Impflings bzw. des Erziehungsberechtigten über den Wechsel des Impfstoffs ist dabei notwendig.

5.6. Empfehlungen der Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“

Die folgenden Punkte der HPV-Impfleitlinie 082/002 stellen die Zusammenfassung der Empfehlungen der Leitliniengruppe dar.

5.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Entscheidungsfindung zur HPV Impfung wird eine vorige HPV Testung nicht empfohlen. Eine solche Testung würde zusätzliche Kosten, Belastungen und Ängste produzieren. Eine Impfung sollte dennoch bei evtl. HPV-Positivität durchgeführt werden, weil in den seltensten Fällen gleichzeitig eine Infektion mit allen Impfstoff-HPV Typen vorliegen würde.
	Leitlinienadaptation: S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“
	Konsensusstärke: 94%

5.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Mädchen sollen ab dem 9. Lebensjahr möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden. Dies ist durch die Zulassung beider Impfstoffe möglich und eine möglichst frühe Impfung kann Schutz vor denjenigen Infektionen erhöhen, die nicht über sexuelle Kontakte übertragen werden.
	Leitlinienadaptation: S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“
	Konsensusstärke: 87%,
5.3	Konsensbasiertes Statement
EK	Mit Aufnahme sexueller Aktivität kann sich der erwartete Nutzen der Impfung verringern. Für bereits sexuell aktive Personen soll eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.
	Leitlinienadaptation: S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“
	Konsensusstärke: 93%
5.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung bereits bestehender CIN oder ICC mittels Impfung ist nicht empfohlen, da eine Wirksamkeit nicht belegt ist. Demgegenüber gibt es Hinweise für eine Verhinderung einer Wiedererkrankung nach chirurgischer Therapie bei HPV-Geimpften. Die HPV-Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden, um das Wiedererkrankungsrisiko zu vermindern.
	Leitlinienadaptation: S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“
	Konsensusstärke: 88%
5.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten HPV geimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen, da die gegenwärtigen Impfstoffe nicht alle onkogenen HPV-Infektionen verhindern können.
	Leitlinienadaptation: S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“
	Konsensusstärke: 100%

6. Sekundärprävention – Zytologie

D. Schmidt¹⁶, H. Ikenberg¹⁷, P. Hillemanns¹⁸, S. J. Klug¹⁹

6.1. Qualitätsmerkmale eines guten zytologischen Abstrichs

Die Qualitätsbewertung eines zytologischen Präparates ist integraler Bestandteil der Diagnose. Hierzu gehören neben der Beurteilung der Zellzahl (gewünscht etwa 8.000-12.000 Zellen, bei LBC >5000) und der technischen Qualität die Prüfung der Dokumentation der Patientendaten auf dem Abstrichpräparat und dem dazu gehörigen Einsendeschein mit Angaben zu Anamnese und ggf. kolposkopischem Befund. Das Vorhandensein oder Fehlen von endozervikalen Zellen (EZ) und / oder Zellen aus der Transformationszone (TZ) ist bei allen Frauen mit einer Zervix anzugeben. Ein fehlender Nachweis dieser Zellen sollte jedoch nicht zur Einordnung in die Gruppe 0 (nicht ausreichend) führen, da in prospektiven Longitudinalstudien gezeigt werden konnte, dass diese Frauen nicht häufiger plattenepitheliale Läsionen entwickelten als Frauen, bei denen EZ/TZ im Abstrich vorhanden waren [129].

Technisch gute zytologische Abstriche lassen sich sowohl mit der konventionellen Abstrichmethode (PAP-Abstrich) als auch mit Dünnschichtverfahren herstellen. Die Zellen werden hierfür laut Krebsfrüherkennungs-Richtlinien „in der Regel mit Hilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)“ entnommen [130]. Eine entsprechende Schulung ist bei beiden Verfahren notwendig. Die Fixierung der Zellen hat bei beiden Methoden ohne zeitliche Verzögerung unmittelbar nach der Abstrichentnahme zu erfolgen, da sonst Artefakte auftreten und eine verlässliche Beurteilung der Zellen erschwert wird oder unmöglich ist (Gruppe 0).

Gute Präparate sind Voraussetzung für eine hohe Sensitivität und Spezifität. Ein Abstrich kann nicht nur falsch-negativ, sondern auch falsch-positiv sein. Die Rate falsch-positiver Befunde beträgt 2-3% [131]. In einer Langzeit-Kohorten-Studie fanden sich bei HPV-negativen Frauen sogar 14,4% falsch positive zytologische Befunde bei jährlichem Abstrich akkumuliert nach 5 Jahren [132], mit einer entsprechend gesteigerten Zahl an weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und damit assoziierten Folgen für die Psyche (Angst, Beunruhigung etc.).

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ¹⁶ D. Schmidt: Ärztliche Leitung Institut für Pathologie synlab MVZ Pathologie Mannheim GmbH
Beratertätigkeit: mtm labs / Heidelberg; jetzt: Roche Tissue Diagnostics / Mannheim
- ¹⁷ H. Ikenberg: Gesellschafter und stv. Geschäftsführer MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt
Beratertätigkeit: Abbott, B&D, Genprobe, Hologic, MTM, Roche. Vortragshonorar inkl. Reisekostenerstattung: Abbott, B&D, MTM, Hologic
- ¹⁸ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); 2010-2012: Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD.; Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung
- ¹⁹ S. J. Klug: Beratertätigkeit: Rhein Saar-Studie: Beratung der Cytyc/ Hologic

6.1	Statement
EK	Ein zytologischer Standardabstrich der Cervix uteri enthält ausreichend epitheliale Zellen aus der Transformationszone, die möglichst gleichmäßig verteilt auf dem Objektträger liegen und adäquat fixiert sowie gefärbt sind.
	Konsensusstärke: 100%

6.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Abnahme des Zellmaterials soll beim zytologischen Standardabstrich mit einem laut Krebsfrüherkennungs-Richtlinie empfohlenen Entnahmeinstrument erfolgen, unmittelbar gefolgt von einer Fixation für 10 Minuten in 96%igem Alkohol oder mit einem speziellen Fixationsspray.
	Konsensusstärke: 75%

6.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Dünnschichtzytologie soll das empfohlene Entnahmeinstrument sofort in die zugelassene Fixierlösung überführt werden.
	Konsensusstärke: 94%

Die Sensitivität eines einzelnen PAP Abstrichs zur Detektion von Krebsvorstufen schwankt erheblich und hängt offensichtlich von vielen Faktoren ab. In einer Metaanalyse von 12 Studien fand sich eine Sensitivität zwischen 37 und 66% (51% im Durchschnitt) bei einer durchschnittlichen Spezifität von 98% (95% Konfidenzintervall von 97 bis 99%) [131]. Es gibt Hinweise, dass die Sensitivität in Deutschland in der Vergangenheit unterdurchschnittlich war. In einer Untersuchung von Fällen mit invasivem Zervixkarzinom in Mecklenburg-Vorpommern hatten 42% der betroffenen Frauen in den fünf Jahren vor der Diagnose mindestens einen PAP Abstrich zur Krebsvorsorge erhalten [133]. In zwei Studien aus Deutschland lag die Sensitivität für den Nachweis einer CIN2/CIN3 in der Hannover-Tübingen Studie bei 43,5 % [76] und in einer Studie aus Thüringen sogar nur bei 20 % [134]. In der randomisierten Rhein-Saar Studie war Sensitivität der Dünnschichtzytologie im Vergleich zur konventionellen Zytologie statistisch signifikant höher (relative Sensitivität 2,74 (95% Konfidenzintervall 1,66-4,53) [135]. Da eine solche Überlegenheit der Dünnschichtzytologie in anderen aktuellen großen randomisierten Studien [136, 137] nicht gefunden wurde, könnte dies ein Hinweis auf eine weiterhin niedrige Qualität der opportunistischen Krebsfrüherkennung für das Zervixkarzinom in Deutschland sein.

6.2. Dünnschicht-Zytologie

Die Dünnschicht-Zytologie oder flüssigkeitsbasierte Zytologie (LBC) ist eine Technik, um Zellmaterial zu übertragen, welches zuvor mit einem Spatel und/oder einer Bürste von der Transformationszone der Cervix uteri gewonnen wurde. Die Zellen werden nicht wie beim konventionellen Pap-Abstrich auf einem Objektträger ausgestrichen,

sondern sie werden in ein Gefäß mit einer Fixierlösung übertragen. Bislang wurden nur zwei kommerziell verfügbare LBC-Systeme von der FDA zugelassen, ThinPrep (Cytoc, Boxborough, NC) und SurePath (früher AutoCyte PREP oder CytoRich, TriPath Imaging Inc., Burlington, NC).

Die Treffsicherheit der LBC im Vergleich zum Pap Abstrich wird definiert über die absolute und die relative klinische Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität), um eine hochgradige zervikale Präkanzerose (CIN2+) zu identifizieren oder auszuschließen.

Als ein Maß für die Abstrichqualität der LBC im Vergleich zum Pap Abstrich wurde in der Literatur der Prozentsatz von Zervixzellen angesehen.

6.2.1. **Eingeschlossene Studien**

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen alle untersuchten Objekte der Verifizierung durch den Goldstandard zugeführt wurden. Dieser basierte auf der Kolposkopie und auf der Histologie kolposkopisch entnommener Biopsien, die eine Bestimmung der absoluten und relativen Testgenauigkeit für zervikale epitheliale Neoplasien Grad 2 oder schlechter (CIN2+) ohne „verification bias“ zulassen. Außerdem wurden randomisiert kontrollierte Studien mit mindestens 90% vollständigem Follow-up von zytologisch positiven Frauen der Metaanalyse der relativen Sensitivität hinzugefügt.

Insgesamt wurden 11 Studien [138-148] eingeschlossen, welche die Selektionskriterien zur Bestimmung der absoluten Testgenauigkeit erfüllten. Zwei Studien waren randomisierte Studien [145, 147], die 9 anderen waren Studien zur Bestimmung der Testgenauigkeit.

Zusätzlich wurden vier randomisierte [136, 137] oder quasi randomisierte Studien [135, 149] ausgewählt, wo Frauen zufällig entweder der konventionellen Zytologie oder der Dünnschichtzytologie zugeordnet wurden. Die 11 Studien, die für die Bestimmung der absoluten Genauigkeit verwendet wurden, wurden auch zur Bestimmung der relativen Sensitivität und Spezifität berücksichtigt. Das ThinPrep-System wurde in 10 Studien [135-138, 140, 142-144, 148, 149] verwendet, die AutoCyte/SurePath Prozedur in zwei anderen Studien [139, 147]. CellSlide [141], DNA Citoliq [146] und Liqui-Prep [145] wurden jeweils in einer Studie angewendet. In den meisten Studien wurden die Frauen wegen vorausgegangener zytologischer Abnormalitäten zur weiteren diagnostischen Abklärung zur Kolposkopie überwiesen [138-148]. Bei 4 Studien wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen, die am primären zervikalen Screening teilnahmen [135-137, 149]. Die Zahl der eingeschlossenen Frauen variierte zwischen 151 und mehr als 85.000 Frauen.

In 11 Studien wurde die Anzahl unzureichender Abstriche in der konventionellen Zytologie und Dünnschichtzytologie vermerkt. 8 Studien enthielten Angaben zur Zahl unzureichender Abstriche in verschiedenen Dünnschichtverfahren (s. Leitlinienreport).

In 12 Studien wurde die durchschnittliche Mikroskopiedauer bei Dünnschichtpräparaten und konventionellen Pap-Präparaten miteinander verglichen (s. Leitlinienreport).

6.4	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.
	de Novo: [135-149]
	Konsensusstärke: 100%

6.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Dünnschicht-Zytologie kann im Screening eingesetzt werden. Aus dem Probenmaterial für die Dünnschicht-Zytologie können Zusatztests ohne Wiedereinbestellung der Frau durchgeführt werden.
	Konsensusstärke: 100%

Es wurde eine signifikante Heterogenität zwischen den jeweiligen Studien hinsichtlich der Sensitivitätswerte beobachtet, wobei jedoch die große Mehrheit der Studien eine ähnliche Sensitivität aufwies. Die Variation in der Sensitivität ließ sich nicht durch den Gebrauch verschiedener Präparationssysteme für die Dünnschichtzytologie erklären. Die absolute und relative Sensitivität sowie die Spezifität für die Dünnschichtzytologie und für den Pap-Abstrich zur Detektion von CIN2+ sind im Leitlinienreport aufgeführt. Insgesamt war die Dünnschicht-Zytologie nicht sensitiver als der konventionelle Pap-Abstrich, weder für den cut-off ASC-US+ noch für LSIL+ oder HSIL+. Die Dünnschichtzytologie war jedoch für die gängigen Systeme nie weniger sensitiv als der konventionelle Pap-Abstrich. Auch hinsichtlich der Spezifität zeigten sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede. Die Heterogenität zwischen den Studien hinsichtlich der relativen Spezifität war ebenfalls groß und variierte auch signifikant hinsichtlich des Dünnschichtsystems. In wenigen Studien fand sich eine signifikant niedrigere Spezifität der Dünnschichtzytologie. Nur in einer Studie wurde eine höhere Spezifität für die Dünnschichtzytologie bei einem cut-off von HSIL+ nachgewiesen.

6.2.2. Probenqualität

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Beurteilung der verschiedenen Abstrichsysteme ist der Anteil qualitativ unzureichender Präparate.

In split-sample Studien war zwar die durchschnittliche Rate unzureichender Präparate sowohl für ThinPrep als auch für Autocyte oder andere Systeme niedriger als für den Pap-Abstrich, aber nur bei Autocyte war dieser Unterschied statistisch signifikant.

In direct-to vial Studien (Überführung des abgestrichenen Zellmaterials direkt in das Probengefäß mit Flüssigzytologiemedium) war die Rate unzureichender Präparate für ThinPrep und Autocyte ebenfalls niedriger als in der konventionellen Zytologie. Der Unterschied war jedoch bei Autocyte größer als bei ThinPrep.

Auch in split-sample oder direct-to-vial Studien, in denen die Rate unzureichender Präparate bei ThinPrep und SurePath/Autocyte miteinander verglichen wurden, zeigte

sich, dass beim SurePath System signifikant seltener unzureichende Präparate auftraten.

Die Produktivität eines zytologischen Systems hängt wesentlich von der Zeit ab, die für das Durchmusterung eines Präparates aufgewendet werden muss. Angaben zur durchschnittlichen mikroskopischen Interpretation von Dünnschichtpräparaten und Pap-Abstrichen finden sich in 12 Studien, wovon 11 in die Betrachtung einfließen. Im Durchschnitt betrug der Zeitaufwand für die Dünnschichtzytologie mit durchschnittlich 263 Sekunden 27% weniger als für die konventionelle Zytologie (358 Sekunden).

Um mehrmalige Abstrichentnahmen zu vermeiden, muss bei geplanter Durchführung einer HPV Diagnostik, ein Probentransportmedium verwendet werden, dass vom Hersteller des verwendeten HPV Tests als kompatibel im Testprotokoll aufgelistet ist. Wie in [Tabelle 7.1](#) zusammengefasst, können ThinPrep und SurePath mit allen aufgeführten Testverfahren verwendet werden. STM ist dagegen lediglich mit dem Hybrid Capture 2 HPV Test verwendbar.

6.2.3. Zusammenfassung

Die Dünnschicht-Zytologie ist in der überwiegenden Zahl der Studien statistisch nicht besser geeignet als die konventionelle Zytologie, um zervikale behandlungsbedürftige Präkanzerosen zu entdecken. Überlegungen, die Dünnschichtzytologie im Primärscreening einzusetzen, beruhen auf zusätzlichen Vorteilen wie eine verbesserte Probenqualität, kürzere Mikroskopiedauer und die Möglichkeit, Zusatztests durchzuführen. Dabei müssen allerdings die deutlich höheren Kosten für Geräte und Verbrauchsmittel berücksichtigt werden.

6.3. Computer-unterstützte Zytologie

6.3.1. Einführung

Etwa ein Drittel der falsch negativen zytologischen Diagnosen ist die Folge von Screeningfehlern, also dem Übersehen oder der Fehlinterpretation (meist weniger auffälliger Zellen [150, 151]. Eine Computerassistenz (CAS) könnte diese Screeningfehler reduzieren. Gegenwärtig sind weltweit nur zwei Systeme für die computerassistierte Diagnostik in der Zervixzytologie verfügbar.

FocalPoint-System

FocalPoint (FP) [Becton Dickinson; B&D] verwendet Bilderkennungsalgorithmen um LBC-Präparate (Surepath) und konventionelle Abstriche auszuwerten. Ein FP-Gerät kann 60-70.000 konventionelle und rund 90.000 Präparate/Jahr analysieren.

Bei optimierter Etablierung der Technik sind etwa 95% der Abstriche einer Untersuchung zugänglich, aber auch niedrigere Werte um die 90% werden berichtet [152-154]. FP weist Präparate mit absteigender Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Auffälligkeit einer von sechs Gruppen zu. Abstriche der am wenigsten auffälligen Kategorie („no further review“) können nach der US-Zulassung ganz ohne manuelle Bewertung als unauffällig eingestuft werden, da sie keine Dysplasien enthalten [152, 155-157]. Diese Zuordnung scheint zuverlässig zu sein [153, 158, 159]. Da in Deutschland nach der Münchner Nomenklatur eine Bewertung von Proliferationsgrad und Mikrobiologie erforderlich ist, müssen hier auch diese Abstriche von der CTA angesehen werden. Die Präparate der anderen fünf Gruppen sollten jeweils mit gleicher Sorgfalt gescreent werden, da sich auch in den niedrigeren Gruppen vereinzelt

Dysplasien höheren Grades finden können[156]. Allerdings fanden sich meist mit konventioneller Zytologie [155] wie mit SP [154, 157, 160, 161] über 90% der auffälligen plattenepithelialen Läsionen in den beiden höchsten Kategorien. Bei atypischen Drüsenzellen in einer Untersuchung mit SP war diese Verteilung teils weniger eindeutig [162].

Eine weitere Option des FP ist „location guided screening“ (LGS). An einem computerisierten Mikroskop werden der CTA jene 15 Gesichtsfelder (GF) präsentiert, welche mit höchster Wahrscheinlichkeit diagnostisch relevante Zellen enthalten. Sind diese Areale unauffällig, ist die Untersuchung des Präparates abgeschlossen. Findet sich hingegen eine (auch nur minimale) Auffälligkeit, muss der gesamte Abstrich mit besonderer Sorgfalt durchgesehen werden.

Die Angaben des FP zum Vorhandensein oder Fehlen von Endozervikalzellen sind nicht verlässlich [163].

ThinPrep-Imaging-System

Das Imaging-System von Hologic basiert auf einer densitometrischen Messung von Zellkernen. Diese Technik erfordert die Anfertigung von Dünnschichtpräparaten (ThinPrep-LBC). Eine Untersuchung von Standard-Abstrichen ist mit dieser Methode nicht möglich. Der CTA werden die 22 GF eines jeden Präparates präsentiert, welche zuvor vom IS nach einem zweifachen Erfassen der Kerndichte als die auffälligsten erkannt wurden. Somit entfällt auch hier das zeitaufwendige Durchmustern des gesamten Objektträgers und die Aufmerksamkeit des Screeners fokussiert sich auf die Areale mit der höchsten Wahrscheinlichkeit von Atypien. Ein Gerät kann 100.000 Präparate/Jahr untersuchen. In der Regel sind 97% der Abstriche technisch der computerassistierten Auswertung zugänglich.

6.3.2. Vergleich von Computer-unterstützter Zytologie mit konventioneller Zytologie und Dünnschicht-Zytologie

Es wurden primär Studien berücksichtigt, in denen alle untersuchten Frauen eine Verifizierung durch den Goldstandard Histologie erfuhren. Wegen der besonders für FP limitierten Studienlage wurden auch Studien aufgenommen, deren Endpunkt die Zytologie war. Die Zahl der eingeschlossenen Frauen variierte zwischen gut 1000 und über 100.000.

FocalPoint wurde in 9 Studien mit über 100.000 Fällen verwendet, das ThinPrep-Imaging in 16 Studien mit über 700.000 Fällen.

Fünf der FP-Studien verglichen CAS mit manuell ausgewerteter konventioneller Zytologie (CC), drei mit manuell ausgewerteter Surepath (SP) LBC (siehe [Tabelle 24.6](#)).

Von den IS-Studien verglichen 12 CAS mit Thinprep (TP) LBC, zwei mit CC und zwei mit TP und CC (siehe [Tabelle 24.7](#)).

Insgesamt ist das Studiendesign heterogen anzusehen, und die meisten Studien (19 von 25) waren retrospektiv bzw. parallel.

Mehrere Studien mit Focal Point wiesen auf mindestens Äquivalenz des Screenings im Vergleich zum manuellen Screening an konventionellen Präparaten oder SP-Präparaten hin [154, 161, 164-168].

Eine größere Studie fand eine signifikant höhere Findungsrate für HSIL (high grade squamous intraepithelia lesions), allerdings nur mit zytologischem Endpunkt [160].

Seit 2005 wurden 16 Studien publiziert, in denen mit dem Imaging-System mehr als 700.000 LBC-Abstriche ausgewertet wurden. Diese entsprachen bis auf zwei reine Screeningstudien [135, 159] dem üblichen Spektrum von Routinelabors. Zehn Studien fanden eine signifikant höhere Sensitivität für die Erkennung von CIN 2+ bei mindestens gleichbleibender Spezifität [135, 169-177]. In fünf Studien fand sich Äquivalenz [178-182] und in einer Studie eine niedrigere Sensitivität [159]. Eine höhere Sensitivität für CIN2+ fanden auch zwei von drei split-sample-Studien, wobei der TP-Abstrich erst nach dem konventionellen Präparat abgenommen wurde [173, 174]. Dadurch ist die Zahl der für die Untersuchung gewonnenen Zellen deutlich vermindert. Im Maximum wurde eine fast zweieinhalbmal höhere Nachweisrate von HSIL gefunden verglichen mit dem konventionellen PAP- Abstrich. Gegenüber der manuellen Auswertung des TP-Abstriches war der Unterschied jedoch nicht signifikant erhöht [135]. Der von der Leitliniegruppe als kritisch bewertete Endpunkt CIN 3+ wurde in den identifizierten Studien nicht untersucht.

Während alle bisher aufgeführten Studien plattenepitheliale oder nicht näher differenzierte Atypien adressierten, zeigte eine weitere Arbeit auch eine höhere Sensitivität für Adenokarzinome der Zervix und des Endometriums [183]. Wesentlich für die Bewertung dieser Studien ist, dass in allen die Spezifität gleich blieb oder zunahm (s. [Tabelle 24.7](#)). Die Rate detektierter CIN 2+ wurde in der Mehrzahl bioptisch bestätigt [135, 159, 169-175, 179, 181, 182]. Soweit dies (durch Wiederholungsuntersuchungen im Rahmen der Qualitätskontrolle) untersucht wurde, fand sich ein signifikanter um bis zu 50%iger Rückgang falsch negativer Abstriche [172, 173, 178]. Neun der 14 Studien fanden ebenfalls eine signifikant höhere Sensitivität für zytologische LSIL [135, 169, 170, 172-177]. Dies ist nicht irrelevant, da sich hinter zytologischen LSIL- und ASC-US-Diagnosen die Mehrzahl der histologischen CIN2+ verbergen [184].

Die ASCUS (atypical squamous cell of undetermined significance)- (teils auch ASC+ oder ASC-H [atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion])-Rate war in drei der oben dargestellten Studien mit dem IS [171-173] niedriger, in acht höher [135, 169, 170, 175-178, 181], in einer gleich hoch [180], und in vier [159, 174, 179, 182] gab es keine eindeutigen Angaben hierzu. Zwei Arbeiten beobachteten einen deutlichen Rückgang der ASC-US-Rate im Lauf der Studie [169, 170]. Wesentlich ist, dass dabei die Spezifität für den Nachweis von CIN2+ gleich blieb oder zunahm [135, 159, 169-182]. Ebenso war die ASC/SIL-Rate in allen Studien, welche hierzu Angaben machten [135, 169-171, 175-177], nicht signifikant erhöht. Zwei weitere Studien, welche sich nur mit der ASC-US-Rate bei (zusammen etwa 130.000) TP-Präparaten mit und ohne IS widmeten, fanden hier ebenso keine Unterschiede wie bei der HPV-HR-Positivitätsrate von ASC-US-Präparaten [185, 186]. Zwei Studien berichten über eine relativ höhere Findungsrate von Endometriumkarzinomen als von AIS (Adenocarcinoma in situ) oder invasiven Adenokarzinomen der Zervix nach AGC-Diagnosen mit dem IS (TBS: atypical glandular cells ~Pap III) [187, 188].

Die bisher einzige Untersuchung, welche beide CAS-Verfahren mit manueller Auswertung der Präparate verglich, ist die randomisierte englische MAVARIC-Studie. Sie fand im Rahmen der Routinepräventionsuntersuchung eine um 8% niedrigere Sensitivität beider Techniken für die Entdeckung histologisch bestätigter CIN2 +. Hierbei lag allerdings (s.u.) beim größten Teil der übersehenen Fälle ein Interpretationsfehler der CTA und nicht ein Lokalisierungsfehler des Geräts vor. Die

Sensitivität beider CAS-Systeme unterschied sich nicht signifikant, allerdings war die Studie nicht für einen head-to-head- Vergleich konzipiert [159].

6.6	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊖⊖⊖	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Computer-unterstützte Zytologie und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.
	de Novo: [135, 153, 161, 164, 165, 167, 173, 174, 180, 189]
	Konsensusstärke: 100%

6.7	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊖⊖⊖	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Computer-unterstützte Zytologie und die manuelle Dünnschicht- Zytologie hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.
	de Novo: [135, 154, 159, 160, 168-173, 175-179, 181, 182]
	Konsensusstärke: 100%

6.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Computer-unterstützte Zytologie kann im Screening eingesetzt werden.
	Konsensusstärke: 100%

6.3.3. Voraussetzungen für die Leistungsfähigkeit

Basis der Leistungsfähigkeit der CAS-Systeme ist die Standardisierung von Probenentnahme, Abstrichpräparation, Färbung und Eindecken bis hin zur Vorbewertung durch das Gerät und schließlich der endgültigen Beurteilung durch CTA und Zytologen. Dabei ist entscheidend, dass sowohl auf der technischen Seite (Präparation, Kalibrierung der Objektträger, Wartung der Systeme) als auch beim Screening (kritisches Bewerten der ganzen GF, ausreichende Zahl komplett gescreenter Präparate) strenge Qualitätskriterien stringent angewendet werden. Vor allem die sorgfältige Musterung der präsentierten GF ist von entscheidender Bedeutung: so waren in der MAVARIC-Studie bei 75% (einer entsprechend revidierten Teilpopulation) der diskordanten Fälle sehr wohl auffällige Zellen - oft in Randbereichen der ausgewählten GF- präsent [159]. Allerdings waren diese von den Screenern übersehen worden. Bei drei anderen Studien waren dies 100% [190], 85% [180] bzw. 69% [152]. Dieses Phänomen erklärt teilweise die ausgeprägte Lernkurve, welche bei der Einführung von CAS-Systemen zu durchlaufen ist.

Die höhere Fallzahl der CTA pro Zeiteinheit ist nur durch einen deutlich höheren technischen Gesamtaufwand möglich. Neben den Geräten zur CAS und deren aufwendiger Wartung sind weitere Faktoren die Herstellung der Präparate auf

speziellen Objektträgern, Barcodierung, standardisierte, sorgfältig kontrollierte Färbung, manuelle Einordnung in Magazine, deren Einsetzen und Herausnehmen aus den Vorscreeninggeräten., sowie die Etablierung eines Computernetzwerks.

6.3.4. Zunahme der Produktivität

Der Einsatz der CAS führt zu einer erheblich höheren Produktivität [153, 166, 173, 174, 176-179, 182, 190-192].

Wegen der trotz höherer Fallzahl viel geringeren Zahl zu beurteilender GF lässt die Aufmerksamkeit weniger nach als beim monotonen Screenen der gesamten Präparate. Kürzlich hat jedoch erstmals eine Publikation von einer sinkender Findungsrate auffälliger Diagnosen mit zunehmender Fallzahl beim Einsatz des IS berichtet. Die Auswertung beschränkte sich allerdings auf einen zytologischen Endpunkt [193].

CAS scheint sich positiv auf die Zufriedenheit der Mitarbeiter auszuwirken: mehrere Publikationen berichten eine hohe Akzeptanz der Systeme bei den CTAs was die Bedienung angeht aber auch bezüglich des (subjektiven) Eindrucks der Repräsentativität und der Sicherheit in der Diagnostik [172, 178-180, 190]. Nur in einer Arbeit [191] wird berichtet, dass CTAs computerassistiertes Screenen monotoner als die manuelle Auswertung fanden.

6.3.5. Zusammenfassung

Computerassistenz (CAS) kann Screeningfehler reduzieren. Für die Zervixzytologie gibt es nur zwei Systeme: FocalPoint (FP) [B&D] verwendet Bilderkennungsalgorithmen, um LBC-Präparate (Surepath) und konventionelle Abstriche auszuwerten. Das Imaging-System (IS) [Hologic] basiert auf der densitometrischen Messung von Zellkernen. Diese Technik erfordert eine ThinPrep-LBC. FP weist Präparate mit absteigender Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Auffälligkeit einer von sechs Gruppen zu. Eine weitere Option ist „location guided screening“ (LGS), wobei an einem computerisierten Mikroskop die 15 Gesichtsfelder präsentiert werden, welche mit höchster Wahrscheinlichkeit relevant sind. Mehrere Studien weisen auf mindestens Äquivalenz dieses Modus zum manuellen Screening bei konventionellen und SP-Präparaten hin. Beim IS, welches nur mit einem LGS-Modus arbeitet, fand die Mehrzahl der vorliegenden Studien eine signifikant höhere Sensitivität für histologisch bestätigte CIN2+. Allerdings waren die meisten Studien retrospektiv bzw. parallel. Beide Systeme ermöglichen eine deutliche höhere Produktivität, setzen allerdings auch einen höheren technischen Gesamtaufwand voraus.

7. Sekundärprävention – HPV

K.U. Petry²⁰, M. Jentschke²¹, S.J. Klug²², P. Hillemanns²³, J. Hädicke²⁴, T. Iftner²⁵

7.1. Geeignete HPV Testverfahren

Dieses Kapitel wurde in Anlehnung an die “American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer” verfasst [194].

Der HPV-Test ist generell durch eine höhere Sensitivität und eine niedrigere Spezifität in der Detektion von CIN2+ Läsionen im Vergleich zur Zytologie gekennzeichnet. Die Reproduzierbarkeit von HPV Tests ist üblicherweise höher als die der Zytologie. Um im bevölkerungsbezogenen Screening anwendbar zu sein, muss ein HPV Test bestimmte Kriterien erfüllen. Dabei sind die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [195, 196] zu berücksichtigen:

- Danach sollte ein Test mindestens die 13 Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 detektieren [196].
- Die klinische Sensitivität eines HPV Tests für die Detektion von CIN2+ sollte mindestens 95% derjeniger bereits etablierter und validierter HPV Testverfahren sein [195, 196].
- Die klinische Spezifität eines HPV Tests für die Detektion von CIN2+ sollte mindestens 98% derjeniger bereits etablierter und validierter HPV Testverfahren sein [195, 196].
- Der Anteil an positiven Testergebnissen in einer Screeningpopulation insbesondere von zytologisch unauffälligen Frauen soll vergleichbar oder kleiner sein als die entsprechende Prävalenz nachgewiesen durch bereits etablierte HPV Testverfahren [195, 196]. Eine höhere Positivitätsrate würde unweigerlich zu einer höheren Nachuntersuchungsrate der positiven Frauen führen und das Gesundheitssystem unnötig belasten.
- Die inter und intra-Labor Reproduzierbarkeit (durchgeführt von verschiedenen Personen und auf unterschiedlichen Geräten) sollte mindestens 90% betragen

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ²⁰ K.U. Petry: Beratertätigkeit: Becton Dickinson und Roche Diagnostics. Vortragshonorar: Becton Dickinson, Roche Diagnostics, GSK und Qiagen. Forschungsförderung: Personenbezogene Zuwendungen: GSK Principal Investigator; Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung
- ²¹ M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott
- ²² S.J. Klug: Beratertätigkeit: Rhein Saar-Studie: Beratung der Cytoc/ Hologic
- ²³ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); 2010-2012: Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD,; Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung
- ²⁴ J. Hädicke: Keine angegeben
- ²⁵ T. Iftner: Beratertätigkeit: Siemens Healthcare Diagnostics. Vortragshonorar: Hologic GmbH, Roche Diagnostics GmbH, Greiner Bio One und Becton Dickinson. Forschungsförderung: Roche Diagnostics GmbH und Hologic GmbH: an das Universitätsklinikum Tübingen. Patente: Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne

7.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Es sollen nur HPV Testverfahren angewendet werden, die alle folgenden Kriterien erfüllen (nach Meijer et al. und Stoler et al.):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 2. Mindestens 90% der Sensitivität eines etablierten und validierten HPV-Tests* für CIN2+ 3. Mindestens 98% Spezifität eines etablierten und validierten HPV-Tests* für CIN2+. Der Anteil positiver Testergebnisse in zytologisch negativen Frauen einer Screeningpopulation soll nicht größer sein als der von validierten und etablierten HPV-Tests*. <p>Die Inter und Intra-Labor Reproduzierbarkeit (durchgeführt von verschiedenen Personen und auf unterschiedlichen Geräten) sollte mindestens 90% betragen.</p> <p>* s. Tabelle 7.1</p>
	<p>Konsensusstärke: 87,5% (DKFZ und Gesellschaft für Virologie e.V. enthielten sich wegen Interessenkonflikten von der Abstimmung)</p>

Da in der neuen KFU-RL für das Zervixkarzinom verlängerte Screening-Intervalle im Vergleich zu den bisherigen 1-jährigen Intervallen für Frauen ab 35 Jahren vorgesehen sind sollen alle HPV-Testverfahren nachgewiesenermaßen die oben genannten Kriterien in prospektiven Studien mit mindestens 3-jähriger Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt CIN2+ erfüllen.

HPV Tests, welche diese Kriterien nicht erfüllen sollten nicht im bevölkerungsbezogenen Screening angewendet werden. Dies gilt vor allem auch für hauseigene HPV Labortests, die weder den ISO Standard 9001 entsprechen noch qualitätsgesichert unter standardisierten Bedingungen hergestellt werden oder klinisch validiert oder qualitätsgeprüft sind.

Alle HPV-Tests, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, sollten streng nach Packungsbeilage und nach geprüften SOPs in Laboren, die nach DIN EN ISO 15189 oder einem gleichwertigen System akkreditiert sind, durchgeführt werden. Außerdem sollen geeignete Labor-interne und Labor-übergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen angewendet werden.

Wenn HPV-Tests im Primärscreening eingesetzt werden, sollte darauf hingearbeitet werden, dass HPV-Tests im Annex II Liste A der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika“ aufgenommen werden, weil diese Tests einem Qualitätsbewertungsverfahren unterzogen werden müssen. Die im Primärscreening eingesetzten HPV-Tests sollten die Anforderungen für hoch kritische IVDs der Klasse C gemäß den Vorgaben der International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) erfüllen.

7.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das eingesetzte HPV-Testverfahren soll auf der Befundmitteilung benannt werden.
	Konsensusstärke: 100%

Die Leitliniengruppe empfiehlt die Durchführung einer regelmäßigen unabhängigen Bewertung der auf dem Markt befindlichen HPV Tests für die Eignung zum Screeningverfahren. Eine kontinuierliche Aktualisierung der [Tabelle 7.1](#), durch die Leitliniengruppe (wie in der Version 1.0) angekündigt, konnte aufgrund mangelnder Ressourcen nicht umgesetzt werden.

Tabelle 7.1 Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen (Stand Mai 2016*)

Test	HPV Typen	Test-system	Kompatible Proben-transportmedien	Zulassungen bzw. Zertifikate/ Bemerkungen
Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN Gaithersburg, Inc.)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	DNA: whole genome	<ul style="list-style-type: none"> • digene Specimen Transport Medium™ • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid 	FDA, CE Longitudinale Daten für bis zu 5-jährige Intervalle vorhanden [197]
cobas HPV Test (Roche Diagnostics)	HPV16/18 Genotypisierung und 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 Detektion	DNA: L1	<ul style="list-style-type: none"> • Roche cobas® PCR Cell Collection-Medium • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid 	FDA, CE Longitudinale Daten für bis zu 3-jährige Intervalle vorhanden [198]
Cervista™ HPV HR and Genfind™ DNA Extraction Kit (Hologic)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	DNA: E6/E7/L1	<ul style="list-style-type: none"> • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid 	FDA, CE / Studien [199, 200] haben gezeigt, dass für die zuverlässige Anwendung im Primärscreening eine Anpassung des FOZ Wertes von derzeit 1,93 auf 4,0-5,0 notwendig ist.
APTIMA HPV Assay (Hologic)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	RNA: E6/E7	<ul style="list-style-type: none"> • Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution (• TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid: nur bei Anwendung mit Tigris DTS oder Panther System) 	FDA, CE Longitudinale Daten für bis zu 3-jährige Intervalle vorhanden [201]
Abbott RT High-risk HPV Test	HPV16/18 Genotypisierung und 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 Detektion	DNA: L1	<ul style="list-style-type: none"> • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid • Abbott Cervi-Collect Specimen Collection Kit 	Longitudinale Daten für bis zu 3-jährigen Intervallen vorhanden [202]

Test	HPV Typen	Test-system	Kompatible Proben-transportmedien	Zulassungen bzw. Zertifikate/ Bemerkungen
BD Onclarity HPV Test	16,18,31,45,51,52; 33-58; 56-59-66; 35-39-68	DNA: E6/E7	<ul style="list-style-type: none"> • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • BD SurePath® Preservative Fluid • BD Onclarity HPV Cervical Brush Collection Kit, 	Eine in 2015 erschienene Neuauflage der Meijer Konsortialkriterien [203] hat mittels einer Meta-Analyse die Erfüllung der Kriterien bestätigt.
Papillocheck HPV Test	16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,70,73,82,6,11,40,42,43,44.	DNA: E1	<ul style="list-style-type: none"> • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid • PapilloCheck® Collection Kit • digene Specimen Transport Medium™ 	

Die S3-Leitliniengruppe übernimmt keine Gewährleistung für die Vollständigkeit aller in [Tabelle 7.1](#) aufgeführten HPV Testverfahren zum Redaktionsschluss

7.2. Vergleich des alleinigen oder mit Zytologie kombinierten HPV-Screenings mit dem zytologischen Screening

Zur Beantwortung dieser Frage wurde die unabhängige Firma Kleijnen Systematic Reviews Ltd. (York, Großbritannien) beauftragt, einen systematischen Review der zu Verfügung stehenden Literatur durchzuführen. Die Leitliniengruppe hatte im Jahr 2013 vor der Beauftragung des Reviews die Reduktion von CIN3+ als wichtigsten Parameter für ein besseres Screening prädefiniert. Der vollständige Review ist als eigenes Dokument Teil dieser Leitlinie [204].

7.2.1. Literaturrecherche und eingeschlossene Studien

Insgesamt vier bibliographische Datenbanken wurden nach Primärstudien durchsucht (Medline, Medline In-Process, Embase). In weiteren zehn Datenbanken wurde nach systematischen Reviews gesucht (CENTRAL, CDSR, DARE, HTA, NIHR, TRIP, INAHTA, AWMF, IQWiG, NICE Guidance, GIN, NGC). Sechs randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled trial = RCT) konnten identifiziert werden, die den im Voraus definierten Einschlusskriterien entsprachen (s. [Tabelle 7.2](#)):

Vergleich eines beliebigen HPV Tests allein oder in Kombination mit Zytologie mit Zytologie alleine bei Frauen >20 Jahren in einem primären Zervixkarzinomscreening Setting. Positive Testergebnisse mussten durch eine Kombination aus Kolposkopie und Histologie bestätigt werden. Die Studien mussten mindestens einen der zuvor von der Leitliniengruppe priorisierten Outcomes berichten (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben, Zervixkarzinominzidenz, Inzidenz von CIN 3, CIN 3+ oder CIN 2+, sowie durch Screening verursachter Schaden).

Einer dieser 6 RCTs wurde als zwei Studien veröffentlicht (NTCC-I und II). Die meisten RCTs wurden in westeuropäischen Ländern durchgeführt (Großbritannien, Finnland, Italien, Niederlande und Schweden) mit Ausnahme eines indischen RCT, der die Evaluation eines einmaligen Screenings („once in a lifetime“) zum Ziel hat und daher mit den anderen RCTs nur bedingt vergleichbar ist. Die fünf europäischen RCTs, die allesamt Industrie unabhängig von den jeweiligen nationalen Gesundheitsdiensten

durchgeführt wurden, weisen in ihren Studiendesigns Unterschiede auf, die im LL-Review aufgeführt sind.

Eine zusätzlich durchgeführte Suche nach kontrollierten Beobachtungsstudien zur Frage des optimalen Screeningalters und -intervalls konnte hingegen keine relevante Arbeit identifizieren.

7.2.2. **Ergebnisse des Reports von Kleijnen Systematic Reviews Ltd.**

Insgesamt wurden 462.096 Frauen in die 6 RCTs eingeschlossen (zwischen 12.527 und 203.425 in den Einzelstudien). Das Alter der Teilnehmerinnen lag zwischen 20 und 65 Jahren, wobei nur in einer Studie Frauen <25 Jahren eingeschlossen wurden. Das Intervall zwischen den Screeningrunden war entweder drei oder fünf Jahre. Alle RCTs berichten entweder eine oder zwei Screeningrunden [197, 205-208].

Ergebnisse zu den wichtigsten Endpunkten sind in [Tabelle 7.3](#) dargestellt. Keine der Studien liefert Ergebnisse zum Gesamtüberleben, lediglich im indischen RCT werden Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben berichtet [209]. Das Ziel dieser indischen Studie war es, die klinische Effektivität einer einmaligen Screeninguntersuchung im Leben auszuwerten – entweder mittels HPV Test oder per Zytologie. Hier konnte gezeigt werden, dass ein einmaliger HPV Test das Risiko am Zervixkarzinom zu versterben signifikant reduziert im Vergleich zur Zytologie (RR 0,59; 95%CI 0,39 – 0,91). In der Gruppe mit einem singulären HPV-Test verstarben 34 von 34126 (0.1%) Frauen am Zervixkarzinom verglichen mit 54 von 32058 (0.17%) Frauen in der Gruppe mit singulärem zytologischem Abstrich. Diese Ergebnisse können auf den deutschen Kontext allerdings nicht ohne weiteres übertragen werden.

Die weiteren Ergebnisse zeigen, dass in einer ersten Screeningrunde eines HPV-basierten Screenings im Vergleich zur Zytologie (6 RCTs) mehr –CIN 3+ gefunden werden (RR 1,23; 95%CI 0,91 – 1,67) [197, 205-208]. In der zweiten Screeningrunde werden dann mittels alleiniger Zytologie mehr CIN 3+ Fälle identifiziert (RR 0,52; 95%CI 0,35 – 0,76), was für eine mögliche Schutzwirkung des HPV-Screening hinsichtlich des Auftretens von Zervixkarzinomen sprechen könnte [197, 205, 206, 208].

Zur Zervixkarzinominzidenz in der zweiten Screeningrunde berichten vier Studien Ergebnisse. Diese zeigen eine signifikante Reduktion des relativen Risikos, am Zervixkarzinom zu erkranken, für Frauen, die in der ersten Screeningrunde mittels HPV gescreent wurden im Vergleich zur Zytologie (RR 0,29; 95%CI 0,11 – 0,73) [197, 205, 207]. Weitere detaillierte Ergebnisse, z.B. in Form von GRADE Ergebnisdarstellungen und Meta-Analysen finden sich in [Tabelle 7.3](#) sowie im vollständigen Review.

Tabelle 7.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien des Leitlinienreviews (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)

Studie	Population	Interventionstest ^s	Vergleichstest	Goldstandard	Outcomes	Zugehörige Publikationen*
ARTISTIC Intervall: 3 Jahre Runden: 2 Studienstart: 2001 Studienende: 2007	40052 Frauen Alter: 20-64 Land: UK	HPV + Zytologie HPV Test: HCII HPV Grenzwert: >1 RLU Zytologie: ThinPrep LBC Zytologie Grenzwert: „Borderline Dyskaryosis“	Zytologie: ThinPrep LBC Zytologie Grenzwert: „Borderline Dyskaryosis“	Kolposkopie + Histologie	Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+ Screening related Harm (General Health Questionnaire, GHQ)	Kitchener 2006 [210] Kitchener 2008 [211] Kitchener 2009a [212] <i>Kitchener 2009b [205]</i> Sargent 2010 [213] Kitchener 2011 [214]
Leinonen 2012 Intervall: 5 Jahre Runden: 1 Studienstart: 2003 Studienende: 2007	203425 Frauen Alter: 25-65 Land: Finnland	HPV with Zytologie Triage HPV Test: HCII HPV Grenzwert: >1 RLU Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: Pap II oder ASCUS	Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: Pap II oder ASCUS	Kolposkopie + Histologie	Inzidenz invasives Zervixkarzinom Inzidenz CIN3 Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+	Antilla 2010 [215] Kotaniemi-Talonen 2005 [216] Kotaniemi-Talonen 2008 [217] Leinonen 2009 [218] <i>Leinonen 2012 [206]</i> Malila 2013 [219]
NTCC-I Intervall: 3 Jahre Runden: 2 Studienstart: Feb-2002 Studienende: Nov-2008	45774 Frauen Alter: 25-60 Land: Italien	HPV + Zytologie HPV Test: HCII HPV Grenzwert: >1 RLU Zytologie: ThinPrep LBC Zytologie Grenzwert: ASCUS	Zytologie: ThinPrep LBC Zytologie Grenzwert: ASCUS	Kolposkopie + Histologie	Inzidenz invasives Zervixkarzinom Inzidenz CIN3 Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+	Giorgi-Rossi 2007 [220] Ronco 2006a [221] Ronco 2006b [222] Ronco 2007a [136] Ronco 2007b [223] Ronco 2008 [224] <i>Ronco 2010 [197]</i>
NTCC-II Intervall: 3 Jahre Runden: 2 Studienstart: Feb-2002 Studienende: Nov-2008	49196 Frauen Alter: 25-60 Land: Italien	HPV alleine HPV Test: HCII HPV Grenzwert: >1 RLU	Zytologie: ThinPrep LBC Zytologie Grenzwert: ASCUS	Kolposkopie + Histologie	Inzidenz invasives Zervixkarzinom Inzidenz CIN3 Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+	
POBASCAM Intervall: 5 Jahre Runden: 2 Studienstart: 1999 Studienende: 2005	44938 Frauen Alter: 30-57 Land: Niederlande	HPV + Zytologie HPV Test: GP5+/6+ PCR HPV Grenzwert: K.a. Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: ≥"Moderate Dyskaryosis"	Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: ≥"Moderate Dyskaryosis"	Kolposkopie + Histologie	Inzidenz invasives Zervixkarzinom Inzidenz CIN3 Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+	Budenholzer 2012 [225] Bulkmans 2004 [226] Bulkmans 2006 [227] Bulkmans 2007 [228] <i>Rijkaart 2012 [207]</i>

Studie	Population	Interventionstest ^s	Vergleichstest	Goldstandard	Outcomes	Zugehörige Publikationen*
Sankaranarayanan 2009 Intervall: 7 Jahre Runden: 1 Studienstart: Jan-2000 Studienende: Dez-2007	66184 Frauen Alter: 30-59 Land: Indien	HPV alleine HPV Test: HCII HPV Grenzwert: >1RLU	Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: ASCUS	Kolposkopie + Histologie	Krankheitsspezifisches Überleben Inzidenz invasives Zervixkarzinom Inzidenz CIN3 Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+	Sankaranarayanan 2005 [229] <i>Sankaranarayanan 2009 [209]</i>
Swedescreen Intervall: 3 Jahre Runden: 2 Studienstart: Mai-1997 Studienende: Aug- 2005	12527 Frauen Alter: 32-38 Land: Schweden	HPV + Zytologie HPV Test: GP5+/6+ PCR HPV Grenzwert: K.a. Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: ASCUS	Zytologie: Konventionell Zytologie Grenzwert: ASCUS	Kolposkopie + Histologie	Inzidenz CIN3+ Inzidenz CIN2+	Elfgren 2005 [230], <i>Naucler 2007 [208]</i>

\$ HPV Grenzwert >1 RLU = relative light units. Entsprechend 1pg/ml HPV DNA; * Hauptreport der Studien kursiv gedruckt

Tabelle 7.3 GRADE Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien (inkl. POBASCAM) (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)

HPV im Vergleich zu Zytologie - Inzidenz von invasivem Zervixkarzinom, CIN 3, CIN 3+ und CIN 2+						
Patient oder Population: Screeningpopulation						
Intervention: HPV Test						
Vergleich: Zytologie - Inzidenz von invasivem Zervixkarzinom, CIN 3, CIN 3+ und CIN 2+						
Outcomes	Vergleich der relativen Risiken* (95% CI)		Relativer Effekt (95% CI)	Probandinnen (Studien)	Evidenzgrad (GRADE)	Kommentare
	Geschätztes Risiko	Entsprechendes Vergleichsrisiko HPV Test				
	Zytologie - Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms					
Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms- 2. Screening Runde Follow-up: 3-5 Jahre	20 / 100000	6 / 100000 (2 - 15)	RR 0.29 (0.11 - 0.73)	147625 (4 Studien)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{1,2,3}	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM
Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms - Subgruppe: HPV + Zytologie - 2. Screening Runde [§] Follow-up: 3-5 Jahre	44 / 100000	14 / 100000 (4 - 56)	RR 0.33 (0.08 - 1.29)	99275 (3 Studien)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{1,2,3,4}	ARTISTIC, NTCC-I, POBASCAM
Inzidenz der CIN3+ - 2. Screening Runde Follow-up: 3-5 Jahre	277 / 100000	164 / 100000 (122 - 222)	RR 0.59 (0.44 - 0.80)	159962 (5 Studien)	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM, Swedescreen
Inzidenz der CIN3 - 2. Screening Runde Follow-up: 3-5 Jahre	212 / 100000	138 / 100000 (74 - 257)	RR 0.65 (0.35 - 1.21)	132083 (3 Studien)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{1,3,5}	NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM
Inzidenz der CIN2+ - 2. Screening Runde Follow-up: 3-5 Jahre	426 / 100000	277 / 100000 (200 - 375)	RR 0.65 (0.47 - 0.88)	159962 (5 Studien)	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM, Swedescreen
Inzidenz der CIN2+ - HPV + Zytologie: alle Tests, 2. Screening Runde Follow-up: 3-5 Jahre	553 / 100000	431 / 100000 (359 - 514)	RR 0.78 (0.65 - 0.93)	111612 (4 Studien)	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	ARTISTIC, NTCC-I, POBASCAM, Swedescreen

*Die Basis für das **geschätzte Risiko** (z.B. medianes Risiko der Kontrollgruppen in allen Studien) ist in Fußnoten angegeben. Das **entsprechende Vergleichsrisiko** (und sein 95% Konfidenzintervall) basiert auf dem geschätzten Risiko in der Vergleichsgruppe und dem **relativen Effekt** der Intervention (und seinem 95% CI)

§ Bitte beachten: Diese Spalte enthält eine Subgruppenanalyse von HPV + Zytologie in der 2. Screeningrunde.

CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

¹ Verblindung der Studienteilnehmer und des -personals fehlend oder unzureichend in mehreren Studien

² Fehlende Outcome Daten in mehreren Studien nicht berücksichtigt

³ Deutliche voneinander abweichende Schätzwerte mit jeweils großen Konfidenzintervallen

⁴ I² = 50% Effektschätzer in unterschiedlichen Richtungen

⁵ Allocation concealment in einigen Studien unklar

⁶ I² >50%

**Tabelle 7.4 Krankheitsspezifisches Überleben (invasives Zervixkarzinom)
(Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)**

HPV im Vergleich zu Zytologie - Krankheitsspezifisches Überleben (invasives Zervixkarzinom)						
Patient oder Population: Screeningpopulation						
Intervention: HPV Test						
Vergleich: Zytologie - Inzidenz von invasivem Zervixkarzinom, CIN 3, CIN 3+ und CIN 2+						
Outcomes	Vergleich der relativen Risiken* (95% CI)		Relativer Effekt (95% CI)	Probandinnen (Studien)	Evidenzgrad (GRADE)	Kommentare
	Geschätztes Risiko	Entsprechendes Vergleichsrisiko				
	Zytologie - Krankheitsspezifisches Überleben					
Krankheitsspezifisches Überleben Follow-up: durchschnittlich 8 Jahre	168 / 100000	99 / 100000 (66 - 153)	RR 0.59 (0,39 - 0,91)	66184 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ niedrig ^{1,2,3,4}	Dieses Outcome wurde nur in Sankranarayanan 2009 berichtet. Die GRADE Bewertung ist daher limitiert.

*Die Basis für das geschätzte Risiko (z.B. medianes Risiko der Kontrollgruppen in allen Studien) ist in Fußnoten angegeben. Das entsprechende Vergleichsrisiko (und sein 95% Konfidenzintervall) basiert auf dem geschätzten Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und seinem 95% CI)

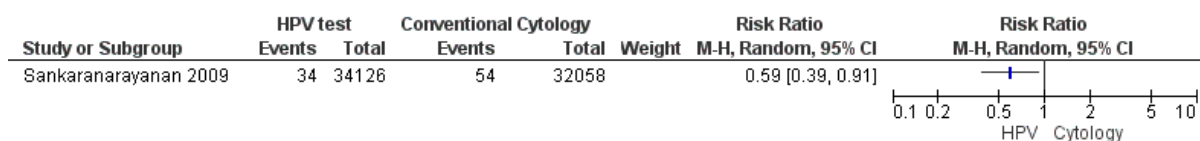
CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

¹ Verblindung der Studienteilnehmer nicht berichtet, allocation concealment unklar. Fehlende Daten - ca. 30% der Frauen haben nicht am Screening teilgenommen

² Inkonsistenz kann für eine Studie nicht bewertet werden.

³ Studie wurde im ländlichen Indien durchgeführt (andere Zielpopulation)

⁴ Publikationsbias bei einer Studie schwierig zu erfassen. Funnel plot-basierte Methoden können nicht angewendet werden.



**Abbildung 7.1 Krankheitsspezifisches Überleben (invasives Zervixkarzinom)
(Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)**

7.2.3. Vergleich des Kleijnen Reviews mit anderen existierenden systematischen Reviews

Insgesamt stehen außer diesem speziell für die Leitlinie erstellten Review weitere systematische Reviews (SR), eine Metaanalyse der primären Daten aus vier RCTs [231], 13 randomisiert kontrollierten Studien (die sechs RCTs, die von Kleijnen Systematic Reviews analysiert wurden, sowie sieben weitere RCTs, die nicht den Einschlusskriterien des Reviews entsprachen [232-241]: SHENCCAST I & II, CCCaST, Cheng 2012, FOCAL, MARCH, Sancho-Garnier 2013), sowie eine Fülle von Kohortenstudien zur gleichen Thematik zur Verfügung. Hier finden sich auch mehrere im Auftrag nationaler Regierungen erstellte Reviews, darunter auch die Berichte des IQWiG (s. [Tabelle 7.5](#)).

Die Lancet Publikation von G. Ronco et al. wird einerseits als Metaanalyse gewertet (ARTISTIC, NTCC, POBASAM und Swedescreen eingeschlossen), andererseits handelt es sich um eine Originalarbeit, die über die Primärpublikationen hinausgehende Daten aus den nationalen Krebs- und Screening-Registern ebenso einschließt wie einen histopathologischen Review aller Karzinomfälle. Diese Arbeit mindert dadurch einen Teil der zwischen den RCTs bestehenden Heterogenität und vermeidet weitgehend, dass außerhalb des Studienprotokolls diagnostizierte Fälle von Zervixkarzinomen übersehen wurden. Da Metaanalysen aus methodischen Gründen prinzipiell nicht in die

Analysen des systematischen LL-Reviews eingeschlossen wurden, wurde diese Arbeit in der Leitlinie (LL) gesondert bewertet.

Der von der Leitliniengruppe beauftragte Review von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. hat 7 der 13 RCTs ausgeschlossen, da sie nicht den im Vorfeld definierten Einschlusskriterien entsprachen. Die Ausschlussgründe finden sich in „Table 3“ und stimmen im Wesentlichen mit denen des IQWiG Berichts überein.

Die Heterogenität zwischen den Studien wurde von den Autoren der SRs und Metaanalysen unterschiedlich gewertet. So schloss Kleijnen Systematic Reviews Ltd. den zweiten Teil der niederländischen POBASCAM Studie zunächst von den Analysen aus, weil dieser RCT in der zweiten Screeningrunde sowohl im Interventionsarm (HPV-Screening) als auch im Kontrollarm (Zytologie) eine kombinierte Zytologie + HPV Testung durchführte, das IQWiG und mehrere andere Reviews habe dagegen auch den zweiten Teil von POBASCAM eingeschlossen. Angesichts der höheren Sensitivität der HPV-Testung für CIN3+ ist der POBASCAM Ansatz aus einer klinischen Perspektive aber besser geeignet, die tatsächliche Krankheitslast in beiden Studienarmen zu erfassen.

Während die erste Screeninguntersuchung nur die mit dem jeweiligen Testverfahren bei Screeningbeginn detektierten Krankheitsfälle misst, ergibt sich erst aus der zweiten Screeninguntersuchung der Effekt des jeweiligen Vorsorgekonzepts. Insofern ist der Ansatz von POBASCAM klinisch konsequent, beide Screeninggruppen mit dem gleichen verbesserten „Exit“ Verfahren abzuschließen. Es ist davon auszugehen, dass in den anderen RCTs im Zytologie-Arm zum Studienende die CIN3+ nicht vollständig erfasst wurden. Dies wird auch in der Metaanalyse von G. Ronco durch den dort beobachteten stärkeren Anstieg der Neuerkrankungen am Zervixkarzinom im Zytologie-Arm und hier insbesondere im Langzeitverlauf bestätigt. Insofern erscheint es klinisch korrekt, POBASCAM von Langzeit-Vergleichen über drei und mehr Screeningrunden auszuschließen, dagegen ist dieser RCT für den Vergleich über zwei Screeningrunden geeignet.

Neben den in [Tabelle 7.5](#) aufgeführten Reviews und Metaanalysen stehen die Reviews des australischen „National Cervical Cancer Screening Program“, der niederländische „Gezondheidsraad Screening op baarmoederhalskanker“ und eine Reihe von publizierten SRs zu Verfügung. Alle identifizierten und dargestellten SRs stimmen bezüglich der Detektion von CIN3+ und der Prävention des Zervixkarzinoms grundsätzlich überein, unterscheiden sich aber bezüglich der Signifikanzen der jeweiligen Aussagen.

Tabelle 7.5 HPV basiertes Screening (Intervention) im Vergleich zur alleinigen Zytologie (Kontrolle) – Ergebnisse verschiedener Metaanalysen und systematischer Reviews

	Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014	IQWiG 2012 2014	Ronco MA	Arbyn MA RCT [242]	Arbyn MA OS [242]
				Keine Angabe von abs. Zahlen	
Reduktion der CXCA spezifische Mortalität	(+) RR 0,59 (95% CI 0,39-0,91) 99 vs. 168 / 100.000	(+)	NA	(+)	NA
Reduktion der CXCA Inzidenz in der zweiten Runde	+ RR 0,29 (95% CI 0,11-0,73) 6 vs. 20 / 100.000	+ RR 0,24 (95% CI 0,10-0,60) 5/71.907 vs. 26/72.703 7/100.000 vs. 36/100.000	+ RR 0,60 (95% CI 0,40-0,89) 44/653.209 PJ 63/561.206 PJ	+ RR 0,13 (95% CI 0,04-0,44)	NA
Detektion von CIN3+ in der ersten Runde	(+) RR 1,23 (95 %-CI 0.91-1.67) 360 vs. 443 / 100.000	+ (kein gemeinsamer Schätzer berechnet)	NA	(+) RR 1,14 (95% CI 0,93-1,40)	+
Rate an CIN3+ in der zweiten Runde	+ RR 0,59 (95% CI 0,44- 0,80) 164 vs. 277 / 100.000	+ RR 0,47 (95% CI 0,33-0,68) 58/60.741 vs. 126/61.428 95/100.000 vs. 205/100.000	NA	+ RR 0,43 (95% CI 0,33-0,56)	+

- = HPV signifikant schlechter ; (-) = HPV schlechter aber nicht signifikant; +/- = kein Unterschied; (+) = HPV besser aber nicht signifikant oder signifikant aber nur 1 RCT; + = HPV signifikant besser , NA = nicht analysiert
^{*} Ergebnisse einer ad-hoc Sensitivitätsanalyse (Einschluss von Ergebnissen der zweiten Screeningrunde von POBASCAM) (vgl. Table 12 des Review von Jos Kleijnen et al.); MA = Metaanalyse, CXCA = Zervixkarzinom

Aus dem LL-Review (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014) lassen sich folgende Statements mit GRADE-Bewertung ableiten:

7.3	Statement
GRADE ⊕⊖⊖⊖	Organisierte Screening-Programme mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren, die auf HPV-Testung allein oder HPV-Kotestung mit Zytologie basiert sind, führen bei Frauen, die älter als 30 Jahre sind, nach drei oder fünf Jahren in der zweiten Screeningrunde zu einer signifikant deutlicheren Senkung der Neuerkrankungen am Zervixkarzinom (6/100.000) als Programme, die auf einem alleinigen organisierten zytologischen Screening mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren basieren (20/100.000; RR 0,29).
	de Novo: Studien ARTISTIC, POBASCAM, NTCC-I, NTCC-II [207, 225-228] [136, 197, 205, 210-214, 220-224]
	Konsensusstärke: 100%

Zur Begründung der schwachen GRADE-Bewertung wird auf den Leitlinienreport verwiesen.

7.4	Statement
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Organisierte Screening-Programme mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren, die auf HPV-Testung allein oder HPV-Kotestung mit Zytologie basiert sind, führen bei Frauen, die älter als 30 Jahre sind, nach drei oder fünf Jahren in der zweiten Screeningrunde zu einer signifikant deutlicheren Senkung der Neuerkrankungen an CIN 3+ (82/100.000) als Programme, die auf einem alleinigen organisierten zytologischen Screening mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren basieren (159/100.000; RR 0,59).
	de Novo: Studien ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, Swedescreen [136, 197, 205, 208, 210-214, 220-224, 230]
	Konsensusstärke: 100%

Dieser Endpunkt wurde a priori von der Leitliniengruppe als wichtigster Parameter für die Effizienz eines Screeningprogramms definiert.

7.3. Number needed to screen

Das IQWiG berechnete, dass 4.800 (2.700-20.800) Frauen an einem HPV-Screening mit 3-5 Jahres Intervallen statt an der Zytologie basierten Vorsorge mit 3-5 Jahres Intervallen teilnehmen müssten, um einen Erkrankungsfall am Zervixkarzinom zu verhindern [243]. Diese „number needed to screen“ wäre für die komplette Neueinführung eines Screeningprogramms zu hoch, im konkreten Fall betrifft sie aber die Umstellung eines bereits laufenden Programms zur Prävention des Zervixkarzinoms mit derzeit ca. 18 Millionen Teilnehmerinnen pro Jahr.

7.4. Mögliche patientenrelevante Nachteile durch ein HPV-basiertes Screening

7.4.1. Psychologischer Stress

7.5	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊕⊖	Es gibt keine Hinweise auf Unterschiede im psychologischen Stressniveau zwischen Frauen mit HPV-basiertem Screening und Frauen mit zytologischem Screening mit jeweils 3-Jahres-Intervall.
	de Novo: Studie ARTISTIC [208, 230]
	Konsensusstärke: 100%

Von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. wurden die RCTs auch nach Daten über mögliche Nachteile („harms“) für Frauen durch ein HPV-basiertes Screening ausgewertet. Diese spezielle Fragestellung wurde lediglich in der randomisiert kontrollierten ARTISTIC-Studie untersucht. Mit Hilfe eines speziellen Fragebogens (General Health Questionnaire, GHQ-28) wurde untersucht, ob ein HPV Test zu einem erhöhten psychologischen Stress im Vergleich zu einem zytologischen Abstrich führt.

Der GHQ-28 ist eine Kurzversion des 60 Items umfassenden vollständigen GHQ, der 1970 von Goldberg entwickelt wurde. Der vom Probanden selbst auszufüllende Fragebogen ist eines der populärsten Instrumente, um die kurzfristige psychische Gesundheit eines Menschen zu erfassen [244]. Zu jeder Frage (z.B. „Haben Sie sich auf das, was Sie taten, konzentrieren können?“ oder „Haben Sie aufgrund von Sorgen an Schlaflosigkeit gelitten?“ oder „Haben Sie sich in letzter Zeit nützlich gefühlt?“) gibt es ein 4-stufiges Antwortformat von "weniger als sonst / gar nicht" bis "viel mehr als sonst" [245]. Hierbei zeigten sich fast keine Unterschiede zwischen den Frauen, die ein Co-Testing erhielten und den Frauen, bei denen ein alleiniger zytologischer Abstrich erfolgte (RR 0.98, 95%CI 0.87 - 1.11; s. [Tabelle 7.6](#)).

Deutsche Daten zur psychischen Belastung liefert das Wolsburger Pilotprojekt mit den allerdings nicht systematisch erhobenen Beobachtungen zu seelischen Belastungen. Dieses 2006 von Krankenkassen initiierte und finanzierte Projekt mit mehr als 20.000 Teilnehmerinnen basiert auf einer Ko-Testung mit Zytologie und HPV-Testung alle fünf Jahre. Eine für Teilnehmerinnen eingerichtete Hotline wurde bereits 2008 mangels Nachfrage wieder eingestellt und besondere psychosoziale Belastungen wurden nur in wenigen Einzelfällen beobachtet [246, 247].

Tabelle 7.6 Screeningbedingter Schaden (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)

HPV im Vergleich zu Zytologie – Screeningbedingter Schaden						
Patient oder Population: Screeningpopulation						
Intervention: HPV Test						
Vergleich: Zytologie - Screeningbedingter Schaden						
Outcomes	Vergleich der relativen Risiken* (95% CI)		Relativer Effekt (95% CI)	Probandinnen (Studien)	Evidenzgrad (GRADE)	Kommentare
	Geschätztes Risiko	Entsprechendes Vergleichsrisiko				
	Zytologie – Screeningbedingter Schaden					
Screeningbedingter Schaden Follow-up: 3 Jahre	38301 / 100000	37535 / 100000 (33322 - 42514)	RR 0.98 (0.87 - 1.11)	2465 (1 Studie)	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2}	Dieser Outcome wurde nur in ARTISTIC berichtet. Die GRADE Bewertung ist daher limitiert.

*Die Basis für das geschätzte Risiko (z.B. medianes Risiko der Kontrollgruppen in allen Studien) ist in Fußnoten angegeben. Das entsprechende Vergleichsrisiko (und sein 95% Konfidenzintervall) basiert auf dem geschätzten Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und seinem 95% CI)

CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

¹ Verblindung der Studienteilnehmer und des -personals unzureichend

² Inkonsistenz kann für eine Studie nicht bewertet werden.

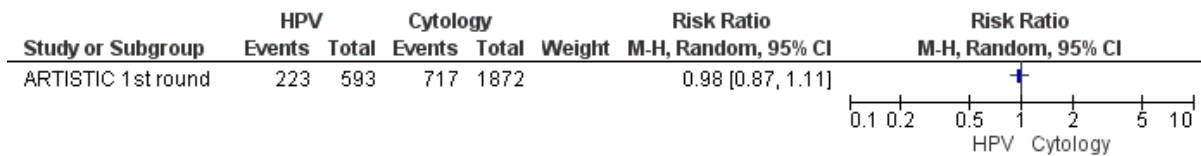


Abbildung 7.2 Screeningbedingter Schaden (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)

7.4.2. Überdiagnostik klinisch bedeutungsloser CIN 2, die zu Fehlbehandlungen führen kann

Tabelle 7.7 Inzidenz von CIN 2+ (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)

HPV im Vergleich zu Zytologie – Inzidenz von CIN 2+						
Patient oder Population: Screeningpopulation						
Intervention: HPV Test						
Vergleich: Zytologie - Inzidenz von CIN 2+						
Outcomes	Vergleich der relativen Risiken* (95% CI)		Relativer Effekt (95% CI)	Probandinnen (Studien)	Evidenzgrad (GRADE)	Kommentare
	Geschätztes Risiko	Entsprechendes Vergleichsrisiko				
	Zytologie – Inzidenz von CIN 2+					
Inzidenz von CIN 2+ - 1. Screeningrunde Follow-up: 3-5 Jahre	605 / 100000	914 / 100000 (732 - 1150)	RR 1.51 (1.21 - 1.9)	375537 (6 Studien)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{1,2,3}	ARTISTIC, Leinonen 2012, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM, Swedescreen

*Die Basis für das geschätzte Risiko (z.B. medianes Risiko der Kontrollgruppen in allen Studien) ist in Fußnoten angegeben. Das entsprechende Vergleichsrisiko (und sein 95% Konfidenzintervall) basiert auf dem geschätzten Risiko in der Vergleichsgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und seinem 95% CI)

CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

¹ Verblindung der Studienteilnehmer und des -personals in einigen Studien unzureichend oder unklar

² Fehlende Outcomedaten in einigen Studien

³ I² > 75%

⁴ I² > 50%

7.6	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>HPV basiertes Screening bzw. HPV + Zytologie basiertes Screening mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren führt im Vergleich zum Zytologie Screening mit Intervallen von 3 oder 5 Jahren zur Detektion von mehr CIN 2.</p> <p>Dadurch steigt die Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie bezogen auf die Screeningpopulation. Dieser Nachteil ist bei Frauen unter 30 Jahren besonders ausgeprägt. Kürzere Screeningintervalle erhöhen die Gefahr der Überdiagnostik und Übertherapie.</p> <p>Der Einsatz von Triage-Tests (s. Kapitel 10) mindert diese Überdiagnostik und Übertherapie.</p>
	Konsensusstärke: 100%

HPV Screening detektiert im Vergleich zum Zytologie-Screening mehr CIN2 [197, 205]. Für Frauen unter 30 Jahren ist eine hohe Rate von CIN2-Spontanremissionen bekannt, CIN2 können sich aber auch bei Frauen, die älter als 30 Jahre sind zurück bilden. Damit ergibt sich als ein Nachteil des HPV-Screenings eine Überdiagnostik von CIN2, die potentiell auch zu unnötigen Behandlungen führen kann. In ähnlicher Weise führt HPV-Screening auch zu einer besseren Detektion von CIN1. Da diese Läsionen aber nicht behandelt werden sollten, ist bei korrekter Diagnostik zumindest keine signifikante Übertherapie von CIN1 zu erwarten.

Kurze Screening-Intervalle und direkte Überweisung zur Kolposkopie erhöhen die Rate an Überdiagnostik und Übertherapie sowohl bei Zytologie als auch bei HPV basierendem Screening, weil Spontanheilungen zervikaler Läsionen Zeit brauchen. Lange Screening-Intervalle und Triage-Tests zur Selektion von Patientinnen, die zur Kolposkopie überwiesen werden sollten, geben CIN Läsionen Zeit zur Spontanheilung, allerdings auf Kosten einer verzögerten Diagnosestellung von CIN3+.

In zwei europäischen RCTs war die CIN2 Rate für Frauen über 30 Jahren im Vergleich zur Zytologie um 1,18 (0,90-1,55; 95%CI) im ARTISTIC und 1,68 (1,25-2,26; 95%CI) im NTCC erhöht. Für Frauen unter 30 Jahren lag der entsprechende Wert im NTCC bei 3,11 (2,20-4,39) [242].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.09.2016 seine Eckpunkte für das zukünftige Zervixkarzinom-Screening geändert. Frauen ab dem Alter von 35 Jahren sollen statt der derzeitigen jährlichen zytologischen Untersuchung alle drei Jahre eine Kombinationsuntersuchung – bestehend aus einem Test auf genitale Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) und einer zytologischen Untersuchung – angeboten werden. Frauen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren haben weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung [6].

7.5. Empfohlene zukünftige Forschungsschwerpunkte

Gemäß dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist vorgesehen, dass die Screening-Strategien inklusive Intervallen und Altersgrenzen nach einer mindestens sechsjährigen sogenannten Übergangsphase auf Änderungsbedarf überprüft werden.

Vergleichende prospektive Pilotprojekte mit verschiedenen Testverfahren im primären Screening laufen aktuell in England.

Weitere Forschungsprojekte sollten die Richtigkeit der oben aufgeführten Qualitätskriterien für HPV-Tests im Screening belegen.

8. Screeningbeginn, -ende und -intervalle, besondere Screeningsituationen

K.U. Petry²⁶, D. Schmidt²⁷, H. Ikenberg²⁸, M. Jentschke²⁹, S.J. Klug³⁰, T. Iftner³¹, P. Hillemanns³²

Dieses Kapitel wurde im Laufe der Leitlinienerstellung hinzugefügt und bildet eine Zusammenfassung der Empfehlungen zu Screeningintervall, Screeningbeginn und -ende aus den Kapiteln zu Versorgung, sowie HPV- und Zytologie-basierter Sekundärprävention. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um widersprüchliche Empfehlungen zur selben Fragestellung in diesen beiden Kapiteln zu vermeiden. Es erfolgte daher auch keine erneute Aufarbeitung der Evidenz, diese erfolgte entsprechend der Methodik in den jeweiligen Kapiteln.

8.1. Screeningbeginn

Das Alter, bei dem mit dem Screening begonnen wird, variiert weltweit zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, wobei die Zahl der Länder, die ab 25 Jahren mit dem Screening beginnen, überwiegt.

Zervixkarzinome treten vor dem 21. Lebensjahr nur in Einzelfällen auf, die zum Teil durch HPV unabhängige und möglicherweise nicht präventable Ursachen bedingt sind [248]. Auch zwischen dem 21. und 25. Lebensjahr ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms so gering, dass in vielen Ländern auf ein Screening in dieser Altersgruppe verzichtet wird. Bisher fehlt auch der Nachweis für den Nutzen eines wie auch immer gearteten Screenings in dieser Altersgruppe. Es treten überwiegend transiente HPV Infektionen auf, die zu einer Vielzahl morphologischer Veränderungen führen, bis hin zu dysplastischen Veränderungen. Eine CIN finden sich bei diesen jungen Frauen häufig, die Rate der Spontanheilungen ist aber deutlich höher als bei älteren Frauen [132]. Dadurch besteht die Gefahr von Überdiagnostik, unnötigen Konisationen und von Frühgeburtlichkeit. Da das Ziel des Screenings in der Detektion behandlungsbedürftiger Präkanzerosen liegt, muss die Entscheidung für den Screeningbeginn eine sorgfältige Balance zwischen den Chancen auf eine erfolgreiche

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ²⁶ K.U. Petry: Beratertätigkeit: Becton Dickinson und Roche Diagnostics. Vortragshonorar: Becton Dickinson, Roche Diagnostics, GSK und Qiagen. Forschungsförderung: Personenbezogene Zuwendungen: GSK Principal Investigator; Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung
- ²⁷ D. Schmidt: Ärztliche Leitung Institut für Pathologie synlab MVZ Pathologie Mannheim GmbH. Beratertätigkeit: mtm labs / Heidelberg; jetzt: Roche Tissue Diagnostics / Mannheim
- ²⁸ H. Ikenberg: Gesellschafter und stv. Geschäftsführer MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt. Beratertätigkeit: Abbott, B&D, Genprobe, Hologic, MTM, Roche. Vortragshonorar inkl. Reisekostenerstattung: Abbott, B&D, MTM, Hologic
- ²⁹ M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott
- ³⁰ S.J. Klug: Beratertätigkeit: Rhein Saar-Studie (randomisierte Studie zum Vergleich konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie in Deutschland): Beratung der Cytec/ Hologic bei der Planung und Durchführung (letztmalig 2010)
- ³¹ T. Iftner: Beratertätigkeit: Siemens Healthcare Diagnostics. Vortragshonorar: Hologic GmbH, Roche Diagnostics GmbH, Greiner Bio One und Becton Dickinson. Forschungsförderung: Roche Diagnostics GmbH und Hologic GmbH: an das Universitätsklinikum Tübingen. Patente: Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne
- ³² P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD, Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung

Diagnose und Behandlung und den möglichen negativen Folgen einer solchen berücksichtigen (siehe Kapitel [Therapie](#)). Die WHO rät von einem Screeningbeginn vor dem 30. Lebensjahr ab [249].

Gemäß dem European Advisory Committee on Cancer Prevention gibt es bezüglich des Einstiegsalters keine sichere Evidenz. Es zeigt sich jedoch kein zusätzlicher Benefit eines Screeningbeginns mit 20 im Vergleich zu 25 Lebensjahren. Ein früherer Start führt jedoch zu einer höheren Anzahl an Therapien von CIN, die niemals zu einem invasiven Karzinom fortgeschritten wären. Auf der anderen Seite resultiert ein späterer Einstieg über 25 im Vergleich zu 30 Lebensjahren zu einzelnen frühen Zervixkarzinomfällen, die dann nicht mehr erfasst werden [250].

In England kam es mit Erhöhung des Screeningalters von 20 auf 25 Jahren im Jahre 2004 zu einer erhöhten Zervixkarzinom-Mortalität bei den 20-29 Jährigen, während dies in Schottland, wo weiterhin alle Frauen ab 20 Jahren gescreent werden, nicht zu beobachten war [251], wobei nach den Autoren der kausale Zusammenhang unklar bleibt. Im schwedischen Screeningprogramm fand sich keine Evidenz, die ein Screening unter 25 Jahren unterstützt [252].

Eine Metaanalyse [253] ergab keine schlüssige Evidenz für die Etablierung eines optimalen Alters für Screeningbeginn und Screeningende.

8.1	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Frauen unter 25 Jahren gibt es keine Hinweise dafür, dass der Nutzen den Schaden eines organisierten Zervixkarzinomscreenings überwiegt.
	Konsensusstärke: 92%,

8.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das organisierte Zervixkarzinomscreening kann bei Frauen ab 25 Jahren beginnen. In Deutschland haben Frauen ab 20 Jahren weiterhin einen Anspruch auf eine Screeninguntersuchung gemäß Früherkennungsrichtlinie (Eckpunkte KFE-RL, 15.9.2016).
	Konsensusstärke: 85,7%

Die meisten RCTs und Kohortenstudien zu HPV-basiertem Screening schlossen Frauen ab 30 Jahren ein. Nur für diese Altersgruppe ergab sich somit der Nutzen. Dagegen ist aufgrund der hohen HPV-Prävalenz und der Gefahr einer Überdiagnostik von CIN 2 bei jüngeren Frauen der Nutzen eines HPV-Screenings von vier der sechs RCTs nicht untersucht worden und somit nicht hinreichend belegt.

In zwei RCTs wurden Frauen unter 30 Jahren eingeschlossen. In beiden Studien wurde auch in dieser jüngeren Altersgruppe eine bessere Detektion von CIN 3+ durch HPV-Testung beobachtet, allerdings war die Rate an HPV-Positiven ohne Neoplasien mit mehr als 20% so hoch, dass die Autoren eine Überdiagnostik befürchteten [197].

8.3	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Für Frauen zwischen 25 und 30 Jahren ist eine bessere Detektion von CIN 3+ für ein organisiertes HPV-Screening belegt, führt aber zu einer zu hohen Rate an falsch positiven Resultaten.
	de Novo: Studien NTCC-I, NTCC-II: [136, 197, 220-224]
	Konsensusstärke: 93%

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Frauen unter 30 Jahren sollte ein organisiertes HPV-basiertes Screening (HPV bzw. HPV + Zytologie) nicht durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	de Novo: Studien ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II: [136, 197, 205, 210-214, 220-224]
	Konsensusstärke: 100%

8.5	Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)
	In Deutschland haben Frauen zwischen 20 und 35 Jahren weiterhin einen Anspruch auf ein zytologisches organisiertes Screening.
	G-BA: Pressemitteilung vom 16.9.2016, Nr. 38/2016: „Eckpunkte für zukünftiges Screening auf Gebärmutterhalskrebs geändert“ [6]
	Konsensusstärke: 100%

ATHENA, eine US-amerikanische Kohortenstudie, die eine Kotestung aus HPV und Zytologie bei mehr als 41.000 Frauen im primären Screening durchführte, untersuchte für die Altersgruppe ab 25 Jahren den Wert einer HPV-Genotypisierung bei HPV-positiven Teilnehmerinnen. Für HPV 16 und/oder 18 positive Frauen ergab sich ein PPV von 15,3% für CIN 3+ (Zytologie ASC-US+: 14,1%) bei einer Sensitivität von 59,5% (Zytologie 52,8%). Erfolgte bei HPV-Positiven eine Genotypisierung plus Zytologie ergab sich für HPV 16 und/oder 18 positive und/oder zytologische Befunde ab LSIL ein PPV von 13,9% und eine Sensitivität von 72,2% [254]. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Dänische Kohorte für Frauen mit einem positiven HPV 16/18 Testergebnis. Hier ergab sich ein Risiko für die Entwicklung einer CIN 3+ nach 12 Jahren von 26.7% (95% CI = 21.1% - 31.8%) für HPV 16 bzw. 19.1% (95% CI = 10.4% - 27.3%) für HPV 18 [53].

In einer Populations-basierten deutschen Kohortenstudie zur HPV-Epidemiologie bei jungen Frauen findet sich für die Altersgruppe 25-29 Jahre übereinstimmend mit NTCC und ARTISTIC eine für ein Screeningverfahren zu hohe Prävalenz für HR-HPV von 22,8% [83].

8.2. Screeningintervalle

Die RCTs, Metaanalysen und systematischen Reviews basieren ausschließlich auf Screening-Populationen, bei denen die Intervalle entweder 3 oder 5 Jahre betragen. Dabei ergab sich, dass ein HPV-Screening mit 3 oder 5 Jahresintervallen zu einer niedrigeren Inzidenz an Zervixkarzinomen führte als ein zytologisches Screening mit 3 Jahres-Intervallen.

Die Screeningintervalle im europäischen Ausland liegen zumeist zwischen drei (Dänemark, Italien) und fünf Jahren (Finnland, Niederlande) [255]. In den USA wird ebenfalls ein Intervall zwischen drei (Zytologie) und fünf Jahren (Ko-Testung aus HPV + Zytologie) empfohlen [194]. Die aktuell in den Niederlanden, England, Italien und Australien laufende Implementation bzw. Pilotstudien zum HPV-Screening setzen 5-Jahresintervalle, die Schweden 3-Jahresintervalle ein.


8.6	Evidenzbasiertes Statement
GRADE 	Ein organisiertes HPV-basiertes Screening bei Frauen ab 30 Jahren alle 3 bis 5 Jahre führt zu einer niedrigeren Rate an Neuerkrankungen am Zervixkarzinom im Vergleich zu einem allein Zytologie basierten organisierten Screening mit 3-jährlichen Intervallen.
	de Novo: Studien ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II: [136, 197, 205, 210-214, 220-224]
	Konsensusstärke: 100%,

Tabelle 8.1 Aktuelle internationale Empfehlungen zum Zervixkarzinomscreening [256]

Land	Methode für Primärscreening	Screeningintervall (Jahre)	Triage (nächste Methode bei positivem Primärtest)	geplanter Zeitpunkt für Umsetzung	Grundlage
WHO	ab 30 Jahre: HPV, wenn möglich, immer vorzuziehen	3-5 Jahre	Länderabhängig	Länderabhängig	LL
Estland	21-29 Jahre: Pap ab 30 Jahre: HPV oder Co-Testung (präferiert) oder Pap	3	HPV	noch offen	LL-Publikation 2014
		5	HPV-16/18+ → Kolpo		
		5	-		
		3	HPV		
Italien	ab 30 Jahre: HPV (Pilotprojekte in 9/20 Regionen)	5	Pap	läuft (regional) seit 2013	Auftrag durch Gesetzgeber
Niederlande	ab 30 Jahre: HPV	5-10	Pap	2016	Gesetzgebung
Portugal	Organisiertes Screening (empfohlen) 25-29 Jahre: Pap ab 30 Jahre: HPV			noch offen	LL-Publikation 2014
		3	HPV		
		5	Pap		
Schweden	ab 30 Jahre: HPV (Pilotprojekt)	3-5	Pap	Pilot läuft seit 2012	Auftrag durch Gesetzgeber
Spanien	25-29 Jahre: Pap ab 30 Jahre: HPV	3	?	noch offen	LL-Publikation 2014
		5	HPV-16/18 oder p16/Ki-67 oder mRNA		
UK	ab 25 Jahre: HPV (Pilotprojekt)	3-5	Pap evtl. p16/Ki-67	Pilot läuft seit 2013	Auftrag durch Gesetzgeber
Australien	ab 25 Jahre: HPV-16/18	5	Pap	2017	Gesetzgebung

Land	Methode für Primärscreening	Screeningintervall (Jahre)	Triage (nächste Methode bei positivem Primärtest)	geplanter Zeitpunkt für Umsetzung	Grundlage
Kanada	ab 25 Jahre: HPV-16/18	?	p16/Ki-67	noch offen	Beschluss der Zulassungsbehörde
Mexiko	25-34 Jahre: Pap ab 35 Jahre: HPV	3 5	? ?	ist umgesetzt	Gesetzgebung
USA	21-29 Jahre: Pap ab 30 Jahre: Co-Testung ab 25 Jahre: HPV-16/18	3 5 3	HPV (präferiert) HPV und/oder Pap HPV-16/18+ → Kolpo HPV-HR+/16/18- → Pap	seit 2012 seit 2014	LL "Interim guidance" nach FDA-Zulassung cobas® HPV-16/18

(Zusammenstellung diverser Publikationen)

In weiteren Ländern (Argentinien, Türkei, Norwegen, Finnland, Kolumbien) ist das HPV-Primärscreening angelaufen oder wird in Pilotprojekten evaluiert.

HPV = HPV-Testung inklusive aller relevanten Hoch-Risiko-Typen (HPV-HR); HPV-16/18 = HPV-Testung inklusive aller relevanten Hoch-Risiko-Typen und mit explizierter Ausweisung von HPV-16 und HPV-18 (Genotypisierung); Co-Testung: Parallele Durchführung von HPV und Pap-Zytologie; p16/Ki-67 = Nachweis spezifischer Progressionsmarker; Kolpo: Kolposkopie; LL = medizinische Leitlinien

Zum Vergleich des in Deutschland bisher üblichen 1-Jahresintervall im zytologischen Screening mit einem HPV-Screening mit längeren Intervallen stehen Publikationen der KAISER Permanente Studie aus Kalifornien [257], der EU finanzierten HPV-CCS Studie [258] und sowie des Wolfsburger Pilotprojekts [83] zur Verfügung.

Im Rahmen der EU finanzierten HPV-CCS Studie wurden 3.406 Frauen, die zu Studienbeginn eine unauffällige Zytologie und einen negativen HPV Test aufwiesen, über 5 Jahre mit jährlichen zytologischen Abstrichen in der deutschen Routinevorsorge betreut (Hannover Studie). In den Kaplan-Meier-Kurven fanden sich lineare Anstiege für das Ereignis „auffällige Zytologie“. Nach 5 Jahren lag das Risiko für mindestens eine auffällige Zytologie (Pap IIw oder mehr nach München II) bei 14,4%, obwohl in der gesamten Kohorte kein einziger Fall einer CIN2+ auftrat. Die falsch positiven Zytologien führten zu zahlreichen invasiven Abklärungen bis zur Hysterektomie [132]. Gleichzeitig ergab sich aus der europäischen Multicenterstudie HPV-CCS, dass eine als unauffällig eingestufte Zytologie für ein Jahr CIN 3+ mit geringerer Sicherheit ausschloss als ein negativer HPV Test für fünf Jahre [76, 258].

Die KAISER Permanente (Kaiser Permanente Northern California = KPNC) Daten wurden auf die Sicherheit (den negativen Vorhersagewert) negativer Vorsorgebefunde bei mehr als 1 Millionen Teilnehmerinnen bei einer Beobachtungszeit von mehr als 10 Jahren untersucht [257] [259]. Die Testgenauigkeit der Zytologie ist jedoch überbewertet, da sie in Kenntnis des HPV-Befundes erstellt wurde.

Das Zervixkarzinom-Risiko nach einem negativen Pap-Test verdoppelte sich bei einer Intervallverlängerung von 1 auf 3 Jahre (0,009% [0,008–0,012%] versus 0,02% [0,017–0,024%]). Das Zervixkarzinom-Risiko nach einer negativen kombinierten HPV-Pap-Kotestung verdoppelte sich bei einer Intervallverlängerung von 3 auf 5 Jahre (0,007% [0,006–0,01%] versus 0,014% [0,011–0,017%]).

Dabei schloss ein negativer HPV-Test für drei Jahre CIN 3+ (0,069% vs. 0,19%) und invasive Karzinome (0,011% vs. 0,02%) mit höherer Sicherheit aus als eine unauffällige Zytologie ($p < 0,001$). Ein negativer HPV-Test war für ein drei Jahresintervall sicherer als eine unauffällige Kotestung (Zytologie und HPV-Test) für fünf Jahre für den Endpunkt CIN 3+ (0,069% vs. 0,11%, $p < 0,001$), aber nicht für invasive Karzinome (0,011% vs. 0,014%, $p = 0,21$).

Die Zahlen des Wolfsburger Pilotprojekts stimmen mit denen des KPNC Projekts bei der HPV-Prävalenz, Inzidenz und dem negativen Vorhersagewert des HPV-Tests überein. Dagegen lag die Prävalenz des invasiven Zervixkarzinoms in Wolfsburg bei Rekrutierung deutlich höher. Von 2006 bis 2013 trat bei mehr als 21.000 Teilnehmerinnen kein Fall einer CIN 3+ bei HPV negativen Frauen mit auffälliger Zytologie auf. Aufgrund der im Vergleich zu KPNC verbindlicheren Patientenpfade lag die Rate der zur Kolposkopie überwiesenen Frauen nach sechs Jahren bei 3,9% und nur bei 1,45% aller Teilnehmerinnen erfolgten Konisationen.

Eine Verlängerung bestehender Screeningintervalle muss gegenüber den betroffenen Frauen ausführlich und schlüssig begründet werden, da ansonsten das Risiko einer sinkenden Teilnahmerate besteht [259]. Eine Verlängerung des zytologischen Screeningintervalls von einem bisher 1-jährlichen opportunistischen auf ein organisiertes 2-jährliches oder 3-jährliches Programm bei Frauen über 25 Lebensjahren statt bisher 20 Jahren dürfte im Rahmen eines Einladungsprogramms nicht zu einer verringerten Teilnahmerate führen. Die Umstellung auf ein organisiertes Einladungsmodell mit verlängertem Intervall in Deutschland ist jedoch auf Akzeptanz in der Population zu überprüfen. Nach den KPNC-Daten erhöht sich das Zervixkarzinomrisiko bei Streckung des zytologischen Screeningintervalls von 1-jährlich auf 3-jährlich signifikant, so dass ein 2-jährliches zytologisches Intervall ein guter Kompromiss hinsichtlich der Nutzen-Schaden-Abwägung darstellt.

8.7	Konsensbasiertes Statement
EK	Es gibt keinen Beleg, dass ein zytologisches Screening mit einjährigem Intervall dem zweijährigen Intervall überlegen ist.
	Konsensusstärke: 100%

8.8	Eckpunkte der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL, 15.9.2016)
	<p>In Deutschland haben Frauen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren in der Übergangsphase (mindestens 6 Jahren bzw. wenn ausreichend Daten aus der 2. Screeningrunde vorliegen) weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung. Nach der Übergangsphase soll unter Berücksichtigung der Daten des Monitorings für diese Altersgruppe ggf. eine Anpassung des Screeningintervalls und der Screeningmethode an internationale Empfehlungen erfolgen.</p> <p>Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird künftig statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung, bestehend aus einem HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung, angeboten.</p>
	G-BA: Pressemitteilung vom 16.9.2016, Nr. 38/2016: „Eckpunkte für zukünftiges Screening auf Gebärmutterhalskrebs geändert“. Online unter: https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/641 .
	Konsensusstärke: 92,9%

8.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn bei Frauen über 30 Jahren eine Ko-Testung aus Zytologie und HPV-Test oder eine alleinige HPV-Testung durchgeführt wird, sollte diese in einem organisierten Screening mit einem Intervall von mindestens 3 Jahren erfolgen.
	Konsensusstärke: 100%

Gemäß Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.9.2016, Nr. 38/2016 zu den „Eckpunkten für zukünftiges Screening auf Gebärmutterhalskrebs“ ist eine Ko-Testung aus Zytologie und HPV-Test oder eine alleinige HPV-Testung zwischen 30 und 34 keine Kassenleistung [6].

8.3. Screeningende

Die obere Altersgrenze lag in den RCTs maximal bei 65 Jahren. Eine durch Kleijnen Systematic Reviews Ltd. zusätzlich durchgeführte Suche nach kontrollierten Beobachtungsstudien zur Frage des optimalen Screeningalters und -intervalls konnte keine relevante Arbeit zu dieser Fragestellung identifizieren. Somit liegen Daten für einen Nutzen der HPV-Testung in der Altersgruppe über 65 Jahren nur aus Kohortenstudien vor.

Zwei Fall-Kontrollstudien konnten zeigen, dass ein Screening bei Frauen über 65 Jahren das Risiko für ein Zervixkarzinom senken kann [260, 261]. Allerdings wurde nicht berichtet, ob anamnestisch auffällige Screeningbefunde vorgelegen haben. Daher konnte nicht beurteilt werden, ob bei unauffälligen Screeningbefunden in der Vorgeschichte, ein Screening über 65 Jahre hinaus von Nutzen wäre. In einer Fall-Kontrollstudie des britischen Krebsregisters hatten Frauen, die sich bis zum 65. Lebensjahr regelmäßig einem Screening unterzogen, bei unauffälligen Befunden ein sechsfach geringeres Risiko, später an einem Zervixkarzinom zu erkranken, als Frauen, die sich zwischen dem 50. und 64. Lebensjahr keinem Screening unterzogen [262]. In einer Modellberechnung für ein Screening bis 75 Jahren ließ sich eine weitere

signifikante Reduktion an Zervixkarzinomen kalkulieren. Das lässt sich nicht auf HPV-basiertes Screening verallgemeinern.

Eine retrospektive Analyse von Daten der US-amerikanischen KPNC Versicherung berichtete, dass nur 75% der Frauen mit Zervixkarzinom über 65 Jahren die Kriterien für eine Beendigung des Screenings (3 unauffällige Abstriche hintereinander bzw. 1 unauffälliger kombinierter HPV-Zytologie-Abstrich) erfüllten [263], so dass strengere Vorgaben als Vorbedingung für einen Screeningstop ab 65 Jahren zu diskutieren sind.

Aus den Daten des Wolfsburger Pilotprojekts ergab sich für Frauen über 65 Jahren eine sehr geringe HPV Prävalenz von circa 2%, ein ebenfalls sehr geringes Risiko für HPV-Neuerkrankungen von weniger als 2% nach 5 Jahren und keinen Fall einer durch HPV-Neuerkrankungen erklärten CIN 3+ [247].

Die Daten der deutschen Krebsregister zeigen, dass die altersspezifische Inzidenz von Zervixkarzinomen (C53) ab 75 Jahren nochmals deutlich ansteigt und mit 85+ fast so hoch ist, wie die höchste altersspezifische Inzidenz der 40-44 Jährigen überhaupt (17 pro 100.000). Das zeigt sich allerdings in allen Ländern ohne organisiertes Screeningprogramm. In Ländern mit organisiertem Programm finden sich solche Anstiege nicht.

In den AOK Daten von Niedersachsen ergab sich zudem eine geringe Teilnahmerate an der Vorsorge bei den über 65 Jährigen [264]. Daher erscheint es sinnvoll, eine obere Altersgrenze nur für Frauen mit einem nachweislich sehr geringen Risiko, wie etwa bei zweifacher HPV-Negativität in einem Abstand von 2 Jahren festzulegen.

8.10	Konsensbasiertes Statement
EK	In RCTs wurden nur Frauen bis 65 Jahren untersucht. Für Frauen über 65 Jahren ist deshalb der Nutzen eines organisierten Screenings nicht belegt, unabhängig davon ob dieses HPV und/oder Zytologie basiert ist.
	Konsensusstärke: 100%

8.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Frauen über 65 Jahren sollen motiviert werden, weiterhin an der Krebsfrüherkennung teilzunehmen. Bei Frauen über 65 Jahren mit mehrfach negativen Ergebnissen in der HPV-Pap-Kotestung kann über eine Beendigung der Zervixkarzinomfrüherkennung gesprochen werden.
	Konsensusstärke: 85,7%

8.4. Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland

Das im Jahr 2006 gestartete „Wolfsburg Primary HPV Screening Pilot Project“ (WOLPHSCREEN) ermöglicht es, einzuschätzen, ob sich die zuvor beschriebenen Ergebnisse der RCTs aus strukturierten, auf HPV-Testung und Zytologie basierten Screeningprogrammen mit 5 Jahresintervallen auf Deutschland (jährliches

opportunistisches Screening) übertragen lassen. Für WOLPHSCREEN wurden alle bei der Deutschen BKK versicherten Frauen aus der Region Wolfsburg ab 30 Jahren eingeladen, an einer Vorsorge mittels HPV-Testung (HC2) und Zytologie teilnehmen. Die Akzeptanz des Projekts ist bei Versicherten und Ärzten sehr hoch. Weniger als 1% der Frauen entschieden sich für eine Fortführung der jährlichen Zytologie. Die Teilnahme lag nach 5 Jahren im Stadtgebiet Wolfsburg über 90%. Bei der Rekrutierung entsprach die Häufigkeit auffälliger zytologischer Befunde der Verteilung der jeweiligen deutschen Zytologie Jahresstatistiken und die Teilnehmerinnen unterschieden sich auch bei den Risikofaktoren Rauchen und Einnahme von Ovulationshemmern nicht vom gleichaltrigen deutschen Durchschnitt. Mit ca. 20.000 eingeschlossenen Frauen in der 1. Studienphase und insgesamt mehr als 100.000 Beobachtungsjahren sind die Ergebnisse somit weitgehend repräsentativ für Deutschland.

Sind beide Screeningtests unauffällig, erfolgt die nächste Vorsorge in 5 Jahren, die jährliche gynäkologische Konsultation bleibt hiervon unberührt. Sind beide Tests auffällig, erfolgt die Überweisung zur Dysplasieeinheit. Bei diskordanten Befunden wurden Zytologie/HPV-Test nach 12 Monaten wiederholt, bei persistierenden Auffälligkeiten dann überwiesen oder bei unauffälligen Befunden in die Screeningroutine überführt. Seit 2011 erfolgt bei HPV positiven Befunden mit unauffälliger Zytologie die Triage mit p16/Ki-67 Immunzytochemie. 2008 erfolgte einmalig ein Anschreiben aller Nichtteilnehmerinnen.

95 von 172 CIN3+ Fällen wurden bei Frauen mit positivem HC2-Test und unauffälliger Zytologie diagnostiziert [247]. Die Überweisungsrate zur Dysplasieeinheit lag nach 5 Jahren bei 3,9%. 1,5% aller Teilnehmerinnen wurden in diesem Zeitraum konisiert oder onkologisch behandelt, dabei wurden alle Karzinome und mehr als 90% aller CIN3 bei der ersten Untersuchung in der Dysplasieeinheit diagnostiziert. 89% aller Konisationen enthielten mindestens eine CIN2 (EFC Qualitätsparameter >85% CIN2+). Die anfänglich hohe Rate an diagnostizierten Zervixkarzinomen mit einem hohen Anteil an Stadium Ia1 ist im niedersächsischen Krebsatlas ebenso nachzuvollziehen, wie die seit 2011 unterdurchschnittliche Inzidenz. Im Zeitraum 2006-2011 lag die kumulative Rate an CIN3+ bei 0,9%, in der zweiten Screeningrunde ab 2011 nur noch bei 0,05%.

Analog zu den RCTs und dem kalifornischen KPNC Pilotprojekt ergibt sich für WOLPHSCREEN eine bessere Detektion von CIN3+, bei moderater Überweisungsrate zur Kolposkopie ohne Hinweise für eine Übertherapie. WOLPHSCREEN ergab eine signifikant höhere Kolposkopie-Fehlerrate, definiert als das Auftreten einer CIN3+ nach Kolposkopie für Frauen mit unauffälliger Zytologie und persistierendem HPV-Nachweis im Vergleich zu Frauen mit auffälliger Zytologie [83]. Betroffen waren vor allem Frauen mit Typ III Transformationszone und unauffälliger endozervikaler Curettage. Eine weitere Schwäche WOLPHSCREENs ist der relativ hohe Anteil von 38% der zur Kolposkopie überwiesenen Frauen ohne Nachweis einer CIN. Würde aber auf eine Überweisung der Frauen mit HPV-Persistenz verzichtet, beträfe dies 55 % der CIN3+ Fälle.

Die in WOLPHSCREEN beobachtete hohe Teilnehmerate erklärt sich wohl auch über die Beibehaltung der jährlichen gynäkologischen Konsultationen. Damit kann WOLPHSCREEN nicht klären, ob es bei einer grundsätzlichen Verlängerung des Intervalls für gynäkologische Untersuchungen auf 3-5 Jahre zu einer Reduktion der Teilnahme an der Vorsorge kommen könnte.

8.5. Wie soll das Screening nach HPV-Impfung erfolgen?

8.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei HPV geimpften Frauen ist das Risiko für CIN 3+ reduziert. In Deutschland wird die Krebsfrüherkennungsuntersuchung unabhängig vom Impfstatus angeboten.
	Konsensusstärke: 92,9%

Australien besitzt seit 2007 eines der effizientesten HPV-Impfprogramme. Da bisher das australische Screening-Programm auch junge Frauen ab 18 Jahren umfasste, konnten bereits viele Effekte der HPV Impfung auf Screeningbefunde nachgewiesen werden. Im Vergleich zu 18-24 jährigen Frauen vor Einführung der Impfung ergab sich bei geimpften Frauen ein weitgehendes Verschwinden von HPV 6,11,16 und 18 Infektionen (Reduktion um 86%) aber auch der HPV Typen 31, 33 und 45 (Reduktion 58%). Auch bei nicht geimpften Frauen ergab sich offensichtlich als Ausdruck einer Herdenimmunität ein Rückgang [265]. Das weitgehende Verschwinden der HPV-Typen, die insbesondere bei jungen Frauen für das Auftreten von CIN 3+ verantwortlich sind führte in dieser Altersgruppe bereits zu einer signifikanten Reduktion von hochgradig auffälligen Zytobefunden [127, 266].

Da bisher prospektiv-kontrollierte Studien zu verschiedenen Screeningstrategien fehlen, sind Antworten auf höherem Evidenzniveau für die gestellte PICO-Frage nicht möglich.

8.6. Wie soll das Screening nach Hysterektomie erfolgen?

8.13	Konsensbasiertes Statement
EK	Für Frauen nach totaler Hysterektomie ist der Nutzen eines Screenings nicht belegt, unabhängig davon, ob dieses Zytologie oder HPV-Test basiert ist.
	Konsensusstärke: 87%

8.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	HPV-positive Frauen nach totaler Hysterektomie sollten weiter am organisierten Screening teilnehmen.
	Konsensusstärke: 94%

8.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Frauen nach suprazervikaler Hysterektomie sollen am organisierten Screening weiter teilnehmen.
	Konsensusstärke: 100%

Da Hysterektomie ein Ausschluss Kriterium in allen RCTs und sonstigen Studien zur Prävention des Zervixkarzinoms war, ist eine Evidenz basierte Antwort dieser PICO Frage nicht möglich. Prinzipiell wird im Rahmen der totalen Hysterektomie die Plattenepithel-Zylinderzellgrenze der Zervix komplett entfernt, so dass der Entstehungsort des Zervixkarzinoms nicht länger besteht. Zielläsion bei einem trotzdem fortgeführten Screening könnte nur ein Vaginalkarzinom sein. Dieses ist jedoch bei negativer Vorgeschichte sehr selten. Ein systematischer Review von 19 Studien mit 6.543 Frauen [267] zeigte, dass 1,8% einen auffälligen zytologischen Befund hatten und nur 0,12% eine VAIN aufwiesen. Bei 5.822 Frauen mit einer CIN 3 aus der Vorgeschichte fand sich zwar in 14,1% ein auffälliger zytologischer Befund, aber nur in 1,7% konnte eine VAIN bioptisch nachgewiesen werden. Eine Patientin hatte ein Vaginalkarzinom. Ein Screening nach Hysterektomie führt zu zahlreichen zusätzlichen Tests mit einem zu vernachlässigenden Effekt auf die Detektion einer extrem seltenen Erkrankung. Die wenigen Läsionen, die auftreten, sind offensichtlich auf die Gruppe derjenigen Frauen begrenzt, bei denen aus der Vorgeschichte eine hochgradige Läsion bekannt ist. Andererseits enthielten 96% aller VAIN 3 und 74% aller Vaginalkarzinome in der größten Studie zu diesem Thema mit Proben von fünf Kontinenten HR-HPV [268].

8.7. Wie soll das Screening bei Immunsuppression erfolgen?

8.16	Konsensbasiertes Statement
EK	Frauen mit Immunsuppression haben ein höheres Risiko für die Entwicklung von zervikalen Präkanzerosen und invasiven Zervixkarzinomen.
	Konsensusstärke: 100%,

8.17	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Immunsupprimierte Frauen mit auffälligen Screeningbefunden sollen an eine zertifizierte Dysplasiesprechstunde /-einheit überwiesen werden.
	Konsensusstärke: 100%

Zelluläre Immunsuppression erhöht das Risiko für HPV-Persistenz und die Progression zu CIN 3+ im Vergleich zu Immunkompetenten, unabhängig davon ob es sich um eine iatrogene, angeborene oder erworbene Immunsuppression handelt [269-271]. Während sich bei immunsupprimierten Frauen nach Organtransplantationen oder mit Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu gleichaltrigen immunkompetenten Frauen nur eine moderat erhöhte HPV-Prävalenz findet, sind mehr als 40% aller HIV-Infizierten HPV positiv. Für HPV positive immunsupprimierte Frauen besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für CIN 3+, VAIN 3+, VIN 3+ und anale Neoplasien [272].

8.8. Empfohlene zukünftige Forschungsschwerpunkte

Wie im IQWiG-Bericht und im Leitlinien-Review von Jos Kleijnen ausgeführt, erlauben die RCTs keine valide Aussage, ob ein drei- oder ein fünfjähriges Screening-Intervall

und ob Ko-Testung oder alleiniges HPV-Screening besser sind. Neue RCTs sollten dies auch im Rahmen eines organisierten Programms klären. Der am besten geeignete HPV-Test sowie das optimale obere Screeningalter sind ebenfalls nicht identifiziert. Wie in Schweden, England und anderen Ländern erscheint es sinnvoll, vor der Umstellung der Vorsorge diese Fragen in regionalen Pilotprojekten zu klären. Die Ergebnisse der in anderen Ländern durchgeführten Pilotprojekte sind aufgrund unterschiedlicher Strukturen in Deutschland nur bedingt geeignet sein, diese Fragen zu beantworten.

Gemäß dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist vorgesehen, dass in Deutschland die Screening-Strategien inklusive Intervallen und Altersgrenzen nach einer mindestens sechsjährigen sogenannten Übergangsphase auf Änderungsbedarf überprüft werden.

9. Biomarker

T. Löning³³, H. Ikenberg³⁴, K. Neis³⁵, M. Steiner³⁶, N. Wentzensen³⁷, D. Schmidt³⁸

9.1. Einführung

Zytologische Untersuchungen der Cervix uteri waren und sind in den meisten Ländern der westlichen Welt immer noch die Basis einer sekundären Prävention des Gebärmutterhalskrebses. Seit mehr als einem Jahrzehnt häufen sich Hinweise für einen Ersatz des sogenannten Krebsabstriches als ersten Screening-Test durch Testverfahren, denen der Nachweis von Hochrisiko-HPV und/oder der Nachweis einer viralen Aktivität dieser Pathogene zugrunde liegt. Inzwischen konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass im Vergleich zum traditionellen Screening-Verfahren (durch zytologischen Abstrich) ein Screening mit einem Hochrisiko-HPV DNA Testverfahren zu einer niedrigeren Inzidenz von Zervixkarzinomen führen kann [231, 242]. Wünschenswert wäre allerdings eine höhere Spezifität dieser molekularen Testverfahren, um im Falle der HPV-Positivität die Gruppe von Frauen mit persistierenden und eventuell transformierenden HPV-Infektionen von der weit größeren Gruppe der Frauen zu unterscheiden, bei denen die Virusinfektion folgenlos bleibt, d.h. eliminiert wird, und um die weitere Überwachung auf die Gruppe mit persistierenden/transformierenden Infektionen beschränken zu können [273-275].

HPV Testverfahren wurden initial im Rahmen einer sogenannten Triage, d.h. eines klinischen Algorithmus, bei Frauen mit grenzwertigen zytologischen Befunden (ASC-US) geprüft und akzeptiert, bevor diese Testverfahren auch mit Erfolg im Kontext eines primären Screenings getestet werden konnten [273, 276]. Vor diesem Hintergrund besteht begründete Hoffnung, dass auch einige der nachstehend zu besprechenden Biomarker, die gegenwärtig im Rahmen der o.g. Triage geprüft werden, in Zukunft als Alternativen zum Pap-Abstrich basierten primären Screening in Betracht kommen.

9.2. Literaturrecherche

Geprüft wurde v.a. die Frage nach dem Effekt hinsichtlich des Endpunktes/der Häufigkeit einer Erkrankung (i.e. kumulative Inzidenz einer CIN3 oder eines invasiven Zervixkarzinoms). Bei Fehlen longitudinaler Daten wurden Indikatoren der diagnostischen Treffsicherheit geprüft. Kolposkopische Überweisungsraten und falsch positive Befundanteile wurden gesondert betrachtet und wenn möglich gemittelt. Systematische Literaturrecherchen in drei elektronischen Datenbanken (Medline,

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ³³ T. Löning: Beratertätigkeit: Zytologielabor, Frau Dr. Kühler-Obbarius, Hamburg. Vortragshonorar: Endokrinologikum, Hamburg. Expertengutachten: MTM-Studie, Wolves-Studie (Sanofi-Pasteur)
- ³⁴ H. Ikenberg: Gesellschafter und stv. Geschäftsführer MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt
Beratertätigkeit: Abbott, B&D, Genprobe, Hologic, MTM, Roche. Vortragshonorar inkl. Reisekostenerstattung: Abbott, B&D, MTM, Hologic
- ³⁵ K. Neis: Vorstand Zytologisches und Molekularbiologisches Privatlabor, Saarbücken. Vorstand der AZÄD. Reisekostenerstattung, Honorar Fa. Hologic; Fa. Roche
- Ausstieg aus der Leitliniengruppe nach Konsentierung des Kapitels
- ³⁶ M. Steiner: Selbständig (Frauenarztpraxis / Zytologisches Labor), Vorstand BVF. Vortragshonorar: GSK.
Expertengutachten: Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis.
- Ausstieg aus der Leitliniengruppe nach Konsentierung des Kapitels
- ³⁷ N. Wentzensen: Keine angegeben.
- ³⁸ D. Schmidt: Ärztliche Leitung Institut für Pathologie synlab MVZ Pathologie Mannheim GmbH.
Beratertätigkeit: mtm labs / Heidelberg; jetzt: Roche Tissue Diagnostics / Mannheim

Embase, Cochrane Library) unter Nutzung verschiedener Suchbegriffe und deren logische Verknüpfungen wurden durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Zusätzlich wurden Literaturangaben von relevanten Übersichtsartikeln nachgeprüft. Dabei wurden keine Referenzen aufgrund von Sprache oder Publikationsdatum ausgeschlossen. Einschluss- und Ausschluss-Parameter wurden vor Evaluation der Publikationsliste festgelegt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, in denen ein Biomarker-Testverfahren (E6/E7 mRNA, MCM2 & TOP2A, p16 ELISA, p16/Ki67 Dual Stain, Methylierungsmarker, hTERC, etc.) an Zervixproben von Screening-Kohorten eingesetzt wurde. Zusätzlich war Voraussetzung, dass die Bestätigung einer Erkrankung durch sog. Goldstandard-Testverfahren (Kolposkopie/Histologie) vorgenommen wurde (mindestens bei allen Frauen mit einem positiven Testergebnis). Es wurden Studien mit und ohne Vergleichstest zugelassen. Im Falle verschiedener Publikationen derselben Studien wurden die Daten der umfangreichsten Auswertung übernommen. Ausgeschlossen wurden Studien mit weniger als 1000 teilnehmenden Frauen, ebenso Studien, in denen das Studiendesign nicht klar aus dem Manuskript hervorging.

9.3. Eingeschlossene und geprüfte Studien – „Studiencharakter“

Insgesamt waren nur 10 Studien [232, 277-285] kompatibel mit den o.g. PICOS und damit relevant für die Metaanalyse, darunter befanden sich ganz überwiegend E6/E7-mRNA Studien (n = 6) für 5 [278, 282] oder mehr [232, 278, 280-283] HPV-Typen, danach folgten Nachweisverfahren für das p16INK4a-Protein (1 anti p16 ELISA-Assay [277] und 1 immunzytochemisches (p16-/Ki67-) Doppelmarkierung-Verfahren = „Dual Stain“ [284], sowie ein immunzytochemisches Verfahren zum Nachweis der TOP2A- & MCM2 Proteine [279] (ProExC, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) und ein immunchromatographischer Nachweis der E6 Proteine von HPV 16/18/45 [285] (OncoE6, Arbor Vita Corporation, Fremont, CA, USA). In allen Studien wurden Untersuchungsergebnisse der Hochrisiko HPV-DNA Analytik (als Vergleichs-Test) dokumentiert und mit Ausnahme von zwei Studien wurden auch Zytologie-Ergebnisse angegeben [281, 285]. In drei Studien erfolgte eine Bestätigung durch sogenannte Goldstandard-Testverfahren (Kolposkopie/ Histologie) bei allen teilnehmenden Frauen [278, 279, 281]. In fast allen anderen Studien erfolgte dies immerhin bei Frauen mit mindestens einem positiven Screeningtest [232, 283, 284], manchmal auch zusammen mit einer vergleichenden Prüfung einer Subgruppe von Teilnehmerinnen, die in allen Testverfahren negative Resultate aufwiesen [277, 280, 285]. In einer Studie wurde die Bestätigung nur bei Teilnehmerinnen mit einem abnormalen/atypischen zytologischen Test durchgeführt [282], d.h. die Entscheidung zu einer Bestätigung durch das Goldstandard-Testverfahren basierte nur auf der zytologischen Diagnose (s.u.). Details zu den genannten Studien sind im Leitlinienreport bzw. in den dort aufgeführten Tabellen nachzulesen.

9.4. Qualitätsprüfung der eingeschlossenen Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde nach dem QUADAS-2-Prüfverfahren evaluiert [286]. Auch diese Details sind im Leitlinienreport beigelegt. Alle Studien zeigten mit Ausnahme der Prüffragen „Erklärungen für Verlust von Studienteilnehmerinnen“ und „Berichte über nicht zu interpretierende Resultate“ (jeweils nicht/kaum dokumentiert) gute Resultate. Die Verblindung der Testergebnisse und der Ergebnisse der Goldstandard-Testverfahren (Kolposkopie/Histologie) wurden allerdings in einigen Fällen nicht durchgeführt oder nicht ausreichend dokumentiert. Auch wurde in der Studie von Balasubramanian und Koautoren [277] der Grenzwert für

Positivität des p16-Tests erst nach Analyse der Proben festgelegt. Die retrospektive Studie von Cuzick und Koautoren [282] erwies sich aufgrund einer nur partiellen Bestätigung durch die genannten Goldstandard-Testverfahren (i.e. Studie wurde nur zytologisch abgesichert) als eingeschränkt verwertbar (s.o.).

9.5. Ist ein primäres Screening mit einem Biomarker der HPV-DNA Analytik überlegen?

9.1	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Die Biomarker (mRNA 5 HPV-Typen, p16 ELISA, ProExC, p16/Ki-67 Dual Stain, E6-Protein) zeigen in Querschnittsstudien im Vergleich zu den Hochrisiko-HPV DNA Testverfahren keine Vorteile.
	De Novo: [232, 277-285]
	Konsensusstärke 100%

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Für die derzeit in größeren Studien getesteten Biomarker liegen bisher keine Daten aus longitudinalen Studien von mehr als 3 Jahren vor, so dass diese Biomarker im primären Screening nicht eingesetzt werden sollen.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	De Novo: [232, 277-285]
	Konsensusstärke 94%

Die absolute Sensitivität und Spezifität der genannten Studien in Bezug auf die Detektion von CIN 2+ oder CIN 3+ ist im Leitlinienreport aufgeführt. Dabei konnten entsprechend der Zahl der Studien nur die Werte für mRNA Nachweise gemittelt werden. Deren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den Hochrisiko DNA Testverfahren unterschied sich je nach Zahl der getesteten HPV-Typen, wobei der Grad der Sensitivität mit der Zahl der getesteten Typen zunimmt (5 Typen/PreTect HPV-Proofer im Vergleich zu >5 HPV-Typen/APTIMA). Letzterer Test wird bei den klinisch validierten Screening-Testverfahren in [Tabelle 7.1](#) aufgelistet. Nicht überraschend ist, dass die Spezifität der mRNA Testverfahren das der Hochrisiko DNA Testverfahren übertrifft, da erstere zusätzlich zur Viruspersistenz auch die Expression der viralen Onkogene messen. Höhere Expression von E6/E7 der karzinogenen HPV-Typen signalisiert ein erhöhtes transformierendes Potential. HPV RNA Testverfahren für 14 Typen führen bei vergleichbarer Sensitivität zu weniger falsch positiven Ergebnissen im Vergleich zum HPV DNA Nachweis (siehe v.a. APTIMA). Der HPV 16/18/45-E6 Proteintest wies CIN2 oder CIN3 nur jeweils in etwa der Hälfte der Fälle nach, war aber nach der Spezifität den Hochrisiko-DNA Testverfahren deutlich überlegen.

Wenn die verschiedenen Testverfahren bisher nicht direkt in Screening-Populationen verglichen wurden, müssen die beschriebenen Unterschiede in Sensitivität und Spezifität zwischen den Testverfahren vorsichtig interpretiert werden. Unter den nicht-

HPV basierten Testverfahren schnitt p16/Ki-67 Dual Stain (siehe PALMS-Studie) in Bezug auf die Sensitivität mit 86% und 89% für den Nachweis von CIN2+ und respektive CIN3+ besser ab als die mRNA Testverfahren für 5 Typen bei vergleichbarer Spezifität (95% für CIN2+). Die Sensitivität von ProExC für den Nachweis von CIN 3+ entsprach der von p16/Ki-67 Dual Stain bei allerdings schlechterer Spezifität (91% versus 95%). Schlusslicht bei gemeinsamer Betrachtung von Sensitivität (sehr niedrig) und Spezifität (mäßig) war der p16 ELISA. Generell waren die nicht HPV basierten Verfahren den Hochrisiko-HPV DNA Testverfahren in ihrer Sensitivität unterlegen, allerdings in der Spezifität jedoch den HPV DNA Tests überlegen (speziell p16/Ki-67 Dual Stain) und gleichwertig mit HPV RNA Tests für 9-14 Typen.

9.6. Ist ein primäres Screening mit einem Biomarker der konventionellen Zytologie überlegen?

9.3	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Sensitivität: Die Biomarker (mRNA 5 HPV-Typen, p16 ELISA, ProExC, p16/Ki-67, E6-Protein) übertreffen in Querschnittsstudien die konventionelle Zytologie hinsichtlich der Sensitivität. Spezifität: Hinsichtlich der Spezifität ist p16/Ki-67 Dual Stain der konventionellen Zytologie überlegen.
	De Novo: [232, 278-280, 282-284]
	Konsensusstärke %

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Biomarker (mRNA 5 HPV-Typen, p16 ELISA, ProExC, p16/Ki-67, E6-Protein) sollen nicht für ein primäres Screening verwendet werden, bevor die Eignung dieser Verfahren nicht in longitudinalen Studien über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren geprüft wurde.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	De Novo: [232, 278-280, 282-284]
	Konsensusstärke 100%

Unter der Voraussetzung von ASC-US als cut-off ergab der Vergleich von mRNA-Verfahren für mehr als 5 HPV-Typen mit der Dünnschichtzytologie (LBC) eine nicht signifikant erhöhte Sensitivität und gleichartige Spezifität für den Nachweis von CIN 2+. Für den Nachweis von CIN 3+ zeigte der mRNA-Test eine signifikant erhöhte Sensitivität bei gleichartiger Spezifität. Im entsprechenden Vergleich mit der LBC erwies sich der mRNA-Test für 5 HPV-Typen als ähnlich sensitiv und spezifisch für CIN 2+, jedoch weniger sensitiv für CIN 3+.

Generell waren unter den nicht HPV-basierten Verfahren p16/Ki-67 Dual Stain und ProExC wesentlich sensitiver als der zytologische Krebsabstrich. In Bezug zur Spezifität war der p16/Ki67 Dual Stain der Zytologie gleichwertig, der ProEx dagegen unterlegen.

Wird zytologisch als cut-off LSIL eingesetzt, zeigten mRNA Assays für >5 Typen eine höhere Sensitivität für CIN2+ und CIN3+, die Spezifität war aber signifikant niedriger. Die Sensitivität der mRNA Assays für 5 Typen war dagegen mit der der Zytologie vergleichbar, die Spezifität dieser Verfahren war jedoch signifikant niedriger. Für p16/Ki-67 Dual Stain und ProExC ergeben sich Befunde wie für ASC-US als cut-off beschrieben.

9.7. Zusammenfassung

Derzeitig gibt es für alle untersuchten Biomarker nicht ausreichend longitudinale Daten, so dass ihre Verwendung im primären Screening momentan nicht empfohlen werden kann. Während eine definitive Beurteilung derzeit nicht möglich ist, erlauben die Querschnittsdaten einige vorläufige Schlüsse zu ziehen: Vor dem Hintergrund der im Vergleich zu Hochrisiko-HPV DNA Testverfahren zumeist geringeren Sensitivität der meisten o.g. Methoden kommt deren Einsatz zwar eventuell für eine Triage, nicht jedoch für ein primäres Screening bei gleichen Screeningintervallen wie für Hochrisiko-HPV DNA Testverfahren in Betracht. Der Aptima weist eine Gleichwertigkeit in Bezug zu den HPV-DNA basierten Testverfahren auf und wird daher unter den klinisch validierten Screening-Testverfahren in [Tabelle 7.1](#) aufgelistet.

Das Testverfahren p16/Ki-67 Dual Stain zeigte als einziger Test eine der Zytologie vergleichbare Spezifität und war auch signifikant sensitiver, allerdings nicht so sensitiv wie der Nachweis auf Hochrisiko-HPV DNA. Interessanterweise wurde in dieser Studie eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität bei Frauen unter und über 30 Jahren beschrieben, so dass das Verfahren eventuell für jüngere Frauen angewendet werden könnte, bei denen der primäre Hochrisiko-HPV DNA Test wegen geringer Spezifität nicht empfohlen wird.

Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz, die den Einsatz von den oben genannten Biomarkern im primären Screening begründet.

10. Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus

H. Ikenberg³⁹, KU. Petry⁴⁰, M. Jentschke⁴¹, C. Dannecker⁴², P. Hillemanns⁴³

10.1. Einführung

Die Abstrichzytologie ist bisher das Standardverfahren in der Sekundärprävention des Zervixkarzinoms. Frauen mit zytologischen Auffälligkeiten benötigen je nach Schweregrad eine differentialdiagnostische Abklärung oder eine kolposkopische Untersuchung. Hochgradige zytologische Läsionen sollten sofort abgeklärt werden (Kolposkopie) [287, 288], während für grenzwertige und niedriggradige Läsionen mehrere Optionen in Betracht kommen. Diese beiden Begriffe umfassen folgende Kategorien nach der Münchner Nomenklatur III (in Klammern jeweils die approximativen Äquivalente des Bethesda-Systems (TBS) [289]):

- Pap II-p (~ASC-US)
- Pap II-g, Pap III-g (~AGUS)
- Pap III-p (~ASC-H)
- Pap IIID1 (~LSIL)

Obwohl die Mehrzahl der Frauen mit diesen zytologischen Diagnosen noch keine klinische Erkrankung hat, findet sich bei ihnen doch in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz eine histologisch gesicherte CIN2+. Dies erreicht bereits bei ASC-US bis zu 10% [290] nach anderen Studien auch nur 2% [135, 284]. Es wird geschätzt, dass bei Nachkontrollen ein Drittel der CIN2+ ursprünglich eine ASC-US-Diagnose hatten [184].

Der Pap II-a (~ Pap I mit auffälliger Anamnese) wurde neu in die MC III eingeführt. Prinzipiell ist der Pap II-a morphologisch ein Pap I. Die TBS und andere zytologische Nomenklaturen haben keine analoge Gruppe. Konsequenzen sollten sich nicht direkt aus der Graduierung in Pap-IIa ergeben, sondern aus der zugrunde liegenden individuellen Konstellation bei der Patientin, um eine Überbehandlung zu vermeiden.

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ³⁹ H. Ikenberg: Gesellschafter und stv. Geschäftsführer MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt
Beratertätigkeit: Abbott, B&D, Genprobe, Hologic, MTM, Roche. Vortragshonorar inkl. Reisekostenerstattung: Abbott, B&D, MTM, Hologic
- ⁴⁰ K.U. Petry: Beratertätigkeit: Becton Dickinson und Roche Diagnostics. Vortragshonorar: Becton Dickinson, Roche Diagnostics, GSK und Qiagen. Forschungsförderung: Personenbezogene Zuwendungen: GSK Principal Investigator; Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung
- ⁴¹ M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott
- ⁴² C. Dannecker: Beratertätigkeit: Ehrenamtliches Mitglied der GSK-Impfakademie (keine Honorierung); Vortragshonorar: GlaxoSmithKline
- ⁴³ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD, Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung

10.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem zytologischen Befund der Gruppe IIa sollte der behandelnde Gynäkologe darauf hingewiesen werden, dass in der Vergangenheit (2 Jahre) ein auffälliger Befund vorlag und die Patientin weiterhin beobachtet werden soll. Weitere differentialdiagnostische Abklärungen sollen nur dann indiziert werden, wenn dies aufgrund der aktuellen Konstellation notwendig ist, um eine Überbehandlung zu vermeiden.
	Konsensusstärke: 85,7%

Anders als im US-amerikanischen Kontext wird in Deutschland die CIN 2 nicht zu den sofort therapiebedürftigen high-grade Läsionen gezählt. Die Interpretation von internationalen Studiendaten wird hierdurch erschwert, da sich fast alle Studien auf das TBS beziehen.

Eine gute differentialdiagnostische Abklärungsmethode (Triage) sollte möglichst viele Frauen mit CIN 3 identifizieren und dabei möglichst wenige durch falsch-positive Diagnosen belasten⁴⁴.

10.2. Indikation zur Kolposkopie in Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit für eine CIN 3

Der Vorhersagewert eines Tests für das Vorliegen einer CIN 3+ (Pre-Test-Wahrscheinlichkeit) ist die mitentscheidende Größe, um eine mögliche Verwendung im Screeningalgorithmus zu definieren. Das Risiko für eine CIN 3 oder Zervixkarzinom (CIN 3+) sollte hinreichend niedrig sein im Fall eines negativen Screeningtests, damit die Frau bedenkenlos wieder ins normale Screeningprogramm zurückkehren kann. Auf der anderen Seite sollte das Risiko für eine CIN 3+ möglichst hoch sein, wenn der Screeningtest positiv ausfällt (positiver Vorhersagewert, PPV). Ist der PPV nicht hoch genug, dann ist ein weiterer differentialdiagnostischer Test notwendig.

Für die differentialdiagnostische Abklärung nach positivem HPV-Screeningtest kann die Zytologie verwendet werden, dann zumeist als Dünnschichtzytologie. Um den Frauen eine nochmalige Kontrolluntersuchung zu ersparen, kann der Screeningabstrich primär schon in Dünnschichtflüssigkeit aufgenommen werden: sollte der HPV-Test positiv sein, kann aus der Flüssigkeit der differentialzytologische Kontrolltest erfolgen (auch Reflextest genannt).

Da mittlerweile eine gute Datenlage für die Vorhersagekraft der differentialdiagnostischen Testverfahren vorliegt, lässt sich auch die Cut Off Wahrscheinlichkeit definieren, ab der eine Kolposkopie erfolgen soll. Liegt zum Beispiel die Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für CIN 3+ bei HPV-Positivität bei 6%, kann der Abklärungsnachweis von ASC-US (~Pap IIp) dies auf eine Post-Test-Wahrscheinlichkeit von fast 20% erhöhen. So lassen sich verschiedene Assays und ihre Kombinationen analysieren.

Diese Post-Test-Wahrscheinlichkeit ist (teils willkürlich) als durchschnittliches kumulatives CIN 3+ Risiko bei HPV-HR-positiven Frauen so definiert: niedrig bei bis 5%,

⁴⁴ Wo vorhanden, wurden die Daten zu CIN3+ berichtet (um eine Überfrachtung des Textes bei Aufführen auch von CIN2+ zu vermeiden)

mittel bei 5-9% und hoch ab 10-15%. Während in einer Niedrigrisikosituation noch 7 der 23 evaluierten Abklärungsalgorithmen anwendbar waren, waren es in der mittleren Risikosituation noch 5 und in der Hochrisikosituation noch 4. In den USA besteht ein Konsens, dass ab einer Post-Test-Wahrscheinlichkeit von 10% eine Kolposkopie durchgeführt werden soll. Schweden setzt diesen Schwellenwert z.B. eher in Richtung von 20%.

Für die praktische Anwendung von Screeningtests und Abklärungsalgorithmen ist der PPV für eine CIN 3+ von entscheidender Bedeutung. Er sollte möglichst hoch sein (>10%). Der NPV dagegen so hoch wie möglich (<=99%) [273, 291]. PPV und NPV werden stark davon beeinflusst, ob in der Screeningpopulation eine Niedrig- oder Hochrisikosituation bei positivem HPV-Screeningtest vorliegt. Limitierend war meist der NPV. In der Hochrisikosituation kommen nur zweistufige Modelle (Screening, gefolgt von Kolposkopie) in Frage, ansonsten ist der „loss to follow-up“ zu hoch ist. Dieser war z.B. in zwei holländischen Studien mit 2fachen Abklärungskontrollen mit 40% bzw. 25% nach 6 bzw. 12 Monaten sehr hoch [228, 292].

10.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikation zur kolposkopischen Abklärung sollte ab einer Post-Test-Wahrscheinlichkeit für ein durchschnittliches kumulatives CIN 3+ Risiko von 10% gestellt werden.
	Konsensusstärke: 100%,

Tabelle 10.1 Kumulatives Risiko für das Vorliegen einer CIN 3+ in Abhängigkeit des zytologischen und virologischen Ausgangbefundes

Zytologischer Befund	HPV Befund	Risiko für CIN 3+	Quelle
Pap I	negativ	0,08%	Katki et al. 2013 [293]
		0,005% (95% CI = 0.0001%-0,03%)	Luyten et al. 2014 [247]
Pap I	positiv	4.5% (95% CI = 4.2%-4.8%) über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [293]
		9,2% (95% CI = 7,4%-10,9%)	Luyten et al. 2014 [247]
Pap I	unbekannt	0,26% über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [293]
Pap II-p ~ ASC-US	negativ	0,43% über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [294]
Pap II-p ~ ASC-US	positiv	6,8% über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [294]
		13% bei ASC-US+ (niedriges Hintergrundrisiko)*	KCE 238 Report 2015 [295]
		22%/33% bei ASC-US+ (mittl./hohes HG-Risiko)*	KCE 238 Report 2015 [295]

Zytologischer Befund	HPV Befund	Risiko für CIN 3+	Quelle
		12,5% bei ASC-US (3-Jahres CIR; 95% 9,2-16,7)	Wright et al. 2017 [296]
		29% bei ASC-US (>30 J.)	Luyten et al. 2015 [297]
Pap II-p ~ ASC-US	unbekannt	7,8% (95% CI=5,6-10,3%)	LL Report M. Arbyn (s. Leitlinienreport)
		2,6% über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [294]
Pap IIID-1 ~ LSIL	unbekannt	8,6% (95% CI=6,2-11,5%)	LL Report M. Arbyn (s. Leitlinienreport)
Pap IIID-1 ~ LSIL	negativ	2,0% über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [298]
Pap IIID-1 ~ LSIL	positiv	6,1% über 5 Jahre	Katki et al. 2013 [298]
		24,5% bei LSIL+ (3-Jahres CIR; 95% 20,7-28,6)	Wright et al. 2017 [296]
		20% bei LSIL+ (niedriges Hintergrundrisiko)*	KCE 238 Report 2015 [295]
		33%/46% bei LSIL+ (mittl./hohes HG-Risiko)	KCE 238 Report 2015 [295]
		31,7% (>30 Jahren)	Luyten et al. 2015 [297]

*KCE 238 HTA Report: Hintergrundrisiko für CIN 3+ in der zu screenenden Population, Risiko = 5%, 9%, 15% [295]

Wright et al., 3-Jahres CIR = kumulative Inzidenz für CIN 3+ innerhalb von 3 Jahren [296]

10.3. Datenlage zur Abklärung einer auffälligen Screening Zytologie

Es lagen Metaanalysen zum Einsatz verschiedener HPV-Tests in der Abklärung geringer zytologischer Auffälligkeiten vor [242, 273-275, 299]. Diese wurden durch eine systematische Literaturrecherche in drei Datenbanken (Medline, Embase, Central) aktualisiert (Suchstrategie s. Leitlinienreport). Es wurden Querschnitts- und Langzeitstudien zu Frauen mit einer zytologischen Diagnose ASC-US, LSIL, ASC-H und AGC eingeschlossen, welche diese mit einer HR-HPV-Testung und dem Nachweis von Biomarkern abklärten. Die Bestätigung einer Erkrankung (CIN2+, CIN3+, AIS+) erfolgte mittels folgendem Goldstandard-Testverfahren: Kolposkopie mit gezielter Biopsie, eventuell Randombiopsien und/oder endozervikaler Curettage (ECC), und zwar bei allen Frauen oder bei Frauen mit mindestens einem positiven Abklärungstest. Der Nachweis einer Reduktion der Inzidenz invasiver Zervixkarzinome wäre wünschenswert, ist jedoch aufgrund der Latenzzeit von deren Entwicklung in großen Studien bisher nur unzureichend abgebildet.

10.4. Datenlage zur Abklärung eines auffälligen HPV Screeningtests

Es wurden Querschnitts- und Langzeitstudien zu Frauen mit einem positiven HPV-Screeningtest eingeschlossen. Die Bestätigung einer Erkrankung mußte mit einem sogenannten Goldstandard-Testverfahren durchgeführt werden: Kolposkopie mit gezielter Biopsie, eventuell Randonbiopsien und/oder ECC, und zwar bei allen Frauen oder bei Frauen mit mindestens einem positiven Abklärungstest. Es wurden ein- und zweistufige Abklärungsstrategien ausgewertet. Jede Abklärungsstufe konnte aus einem Test oder der Kombination zweier verschiedener Verfahren bestehen (wobei ein UND oder ein ODER -Ansatz möglich waren).

Für die vorliegende Analyse wurden Daten aus 7 großen Studien [212, 221, 222, 254, 292, 300-304] in populationsbasierten Screeningprogrammen (6 in Europa, eines in den USA) ausgewertet. Die Daten der Einzelstudien wurden zusammengefasst und Gesamthäufigkeiten sowie relative Häufigkeiten berechnet. Zudem erfolgte eine separate bivariate Modellierung (s. Leitlinienreport). Die Qualitätsprüfung der eingeschlossenen Studien mittels QUADAS erfolgte bereits im Rahmen früherer Metaanalysen (HC2: [273]; APTIMA: [299], mRNA5: [274], p16: [275]).

10.5. Welche Abklärungsmethoden sind geeignet bei auffälliger Zytologie

10.5.1. Grenzwertige zytologische Auffälligkeiten (Pap II-p, II-g)

10.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Befunden der Gruppe II-p ~ ASC-US und II-g ~ AGUS im organisierten zytologischen Screening sollte ein HR-HPV-Test in 6 Monaten durchgeführt werden. Ist dieser HR-HPV-Test positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei HPV-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	de Novo: [276, 305-354]
	Konsensusstärke: 93%

10.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Befunden der Gruppe II-p ~ ASC-US und II-g ~ AGUS im organisierten zytologischen Screening kann eine p16/Ki-67-Testung in 6 Monaten durchgeführt werden. Ist dieser p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei p16/Ki-67-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden
GRADE ⊕⊖⊖⊖	de Novo: [344, 355-357]
	Konsensusstärke: 100%

Der HPV-HR-Nachweis mit dem HC2-Test hat in insgesamt 24 Studien mit 98.1% (96.1-99.5) eine signifikant höhere Sensitivität für CIN3+ als die wiederholte Zytologie (4 Studien) mit dem cut-off bei ASC-US+ (83.4% (73.1-91.9) für CIN3+) bei gleicher (relativer) Spezifität. Insgesamt betrug die Prävalenz von CIN2+ bzw. CIN3+ unter den Frauen mit ASC-US 14,2% bzw. 7,8%.

Mehrere weitere HPV-DNA-Tests (Abbott, Cervista, cobas 4800, Linear Array und Papillocheck) und ein HPV-RNA-Test (Aptima) haben in der Abklärungsdiagnostik eine ähnliche Sensitivität für CIN2+; für Abbott, cobas 4800, Linear Array und Aptima ist dies auch für auch für CIN3+ belegt. Allerdings liegt ihre Spezifität teils darunter (29%-54%). Testung auf die Genotypen HPV-16 und HPV-16/18 war deutlich spezifischer aber weit weniger sensitiv.

Die p16 Immunzytochemie hatte mit 85.3% (76.6-92.6) in 10 Studien eine ähnliche Sensitivität für CIN 3+ wie die wiederholte Zytologie bei 1,7-fach höherer Spezifität als hrHPV Testung. Für die ASC-US Triage mittels p16/Ki 67 liegen aus drei Studien Daten vor [356, 358, 359]. Hier zeigte sich eine relative Sensitivität für CIN 3+ im Vergleich zum HPV Nachweis von 1,00 (0,91-1,09) bei einer relativen Spezifität von 1,38 (1,07-1,76).

10.5.2. Zytologischer Verdacht auf leichte Dysplasie (Pap IIID1)

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Befunden der Gruppe IIID1~ LSIL im organisierten zytologischen Screening sollte eine Abklärung mittels HR-HPV-Test in 6 Monaten erfolgen. Ist dieser HR-HPV-Test positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei HPV-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	de Novo: [180, 306, 307, 310, 311, 314, 318, 324, 327-330, 332, 333, 336, 340, 342-344, 346-350, 352-354, 360-370]
	Konsensusstärke: 100%

10.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Befunden der Gruppe IIID1~LSIL im organisierten zytologischen Screening kann eine Abklärung mittels p16/Ki-67-Testung in 6 Monaten erfolgen. Ist dieser p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei p16/Ki-67-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	de Novo: [344, 356, 357, 370, 371]
	Konsensusstärke: 100%

Der HPV-HR-Nachweis mit dem HC2-Test hat in insgesamt 39 Studien eine höhere Sensitivität für CIN 3+ (100% (99.5-100)) wie die wiederholte Zytologie mit dem cut-off ASC-US+ (81.7 (65.1-94.3)). Allerdings war dies mit einer stark verminderten Spezifität verbunden (24.7% (20.4-29.3)). Dies liegt daran, dass eine LSIL wahrscheinlich das morphologische Äquivalent einer produktiven HPV-Infektion mit geringem neoplastischem Potential ist (Pap IIID-1 ist nicht vollständig kongruent zu LSIL, da unter LSIL im Gegensatz zu Pap IIID-2 auch „Zeichen eines HPV Infektes“ subsummiert werden) [290]. Insgesamt betrug die Prävalenz von CIN2+ bzw. CIN3+ unter den Frauen mit LSIL 21,1% bzw. 8,6%. Insgesamt stehen hauptsächlich Daten für die Altersgruppe ab 30 Jahren zur Verfügung, für jüngere Frauen zwischen 25 und 30 Jahren liegt deutlich weniger Evidenz vor.

Die anderen HPV-DNA-Tests und ein RNA-Test liegen mit der Sensitivität im gleichen Bereich wie der HC2. Zwei von ihnen (Abbott und Aptima) haben eine signifikant höhere relative Spezifität (für CIN3+ 1,33 und 1,47).

Als Alternative empfiehlt die ASCCP bei zytologischem Verdacht auf CIN 1/2 die sofortige Kolposkopie [372]. Bei <CIN1 in der kolposkopisch gezielten Biopsie wird ein HPV-Test nach 12 Monaten oder zweimalige Zytologie vorgeschlagen. Zwei niederländische Arbeiten zeigten, daß eine verzögerte HPV-Testung und wiederholte Zytologie nach 6 und 18 Monaten sicher und kostengünstiger als die sofortige HPV-Abklärungsdiagnostik ist [373, 374]. Nach 6-12 Monaten war hier die HPV-Positivität um 18%-45% niedriger [373].

Wenn die HPV-Prävalenz bei LSIL niedriger ist (HT-Studie 50% [76], Ronco 55% [223]), könnte eine HPV-Abklärungsdiagnostik sinnvoll sein.

Testung auf HPV-16 und HPV-16/18, p16 und ProExC waren zwar deutlich spezifischer als die HPV-Basistests aber hatten eine unzureichende Sensitivität. Hingegen war p16/Ki-67 in vier Studien ebenso sensitiv für CIN 3+ wie der HPV Nachweis (relative Sensitivität 0,99 (0,92-1,06)), dabei aber deutlich spezifischer [356, 358, 359, 371]. Die relative Spezifität für CIN 3+ im Vergleich zum HPV Nachweis betrug 1,95 (1,15-3,31).

10.5.3. Unklare zytologische Befunde mit Pap III-p, III-g, III-x

	Konsensbasierte Empfehlung
10.7a EK	Bei Befunden der Gruppe III-p, III-x*, III-e* oder III-g im organisierten zytologischen Screening kann eine Abklärung mittels HR-HPV-Test oder p16/Ki-67-Immunzytochemie innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Ist dieser HR-HPV-Test oder der p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei Negativität der Abklärungstests sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.
10.7b EK	Bei Befunden der Gruppe III-x*, III-e* und III-g sollte eine endometriumspezifische Abklärung zum Ausschluss einer endometrialen Neoplasie erfolgen (Vaginalsonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio etc.).
	Konsensusstärke: 84,6%

Sowohl für die Abklärung bei ASC-H (~Pap III-p) als auch bei AGC/AGUS (~Pap III-g/Pap II-g) ist eine gute Sensitivität und befriedigende bzw. gute Spezifität für HC2 belegt (16 bzw. 10 Studien). Für ASC-H liegt die Sensitivität für CIN2+ bei 94,8% und für CIN3+ (5 Studien) bei 90,4%, die Spezifität bei 38,5% bzw. 39,9%. Insgesamt hatten 67,4% aller Fälle einen positiven HC2-Test und 33,9% eine CIN2+. Bei AGC/AGUS ist die Sensitivität für CIN2+ oder AIS 92,2%. Die Spezifität ist mit 81,2% hoch, was der relativ niedrigen HPV-HR-Positivität von 36,8% entspricht. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CIN 2+ ist daher bei ASC-H/AGC/AGUS und HPV-HR-Positivität eine Kolposkopie zu empfehlen.

10.5.4. Mittel- und höhergradige zytologische Auffälligkeiten (Pap IIID2, Pap IVa, Pap IVb, Pap V)

10.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Befunden der Gruppen IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x im organisierten zytologischen Screening soll eine kolposkopische Abklärung erfolgen.
	Konsensusstärke: 100%

10.6. Welche Abklärungsmethoden sind geeignet bei positivem HPV-Test im Screening >30 Jahre?

10.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem positiven HPV-Screeningtest sollte eine weiterführende zytologische Abklärung erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	de Novo: [205, 207, 221, 222, 254, 300-304]
	Konsensusstärke: 100%

10.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Bei einem positiven HPV-Screeningtest kann eine weiterführende Abklärung mittels p16/Ki-67-Testung erfolgen.
GRADE ⊕⊖⊖⊖	de Novo: [300, 301]
	Konsensusstärke: 100%

10.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem positiven HPV-16/18 Testergebnis im HPV-basierten Screening sollte eine kolposkopische Abklärung erfolgen.
GRADE ⊕⊖⊖⊖	de Novo: [254, 303]
	Konsensusstärke: 100%

10.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem positiven HPV-Screeningtest und einem Befund ab II-p in der Abklärungszytologie bzw. im kombinierten HPV-Pap-Screening sollte eine kolposkopische Abklärung erfolgen.
	Konsensusstärke: 78,6%

Sieben große Screeningstudien mit einem HPV-HR-Nachweis als primärem Test (NTCC, ARTISTIC, SWEDESCREEN, VUSA, POBASCAM, PUBLIC HEALTH TRIAL FINLAND, ATHENA) erlauben es, die Testgenauigkeit verschiedener Abklärungsstrategien bei HPV-HR-positiven Frauen zu beurteilen.

Die gepoolte Sensitivität und Spezifität für Reflexzytologie (cut-off ASC-US+) für CIN3+ betrug in 8 Publikationen 82,0% und 72,3% [212, 221, 222, 254, 292, 302-304]. Durch einen zusätzlichen Abklärungsschritt nach 6 Monaten bei negativer Reflexzytologie (nur POBASCAM-Studie) erhöhte sich die Sensitivität auf 96%, 100% und 100% mit ASC-US+-Zytologie, HPV-Testung und Zytologie + HPV-Testung. Die Spezifität sank dabei auf 57%, 30% und 28% [303].

Führte man gleichzeitig Zytologie (ASC-US+) und eine HPV-16/18-Testung durch und klärte bei Positivität in einem der beiden Tests ab (POBASCAM [303] und ATHENA [254]), erhöhte sich die Sensitivität für CIN3+ auf 89,6% (ratio 1,32) während die Spezifität auf 52,8% (ratio 0,77) abnahm. Durch einen zweiten Abklärungsschritt (ASC-US+ und/oder HPV) stieg die Sensitivität wiederum auf 99% bzw. 100% an, gleichzeitig aber auch die Kolposkopierate auf 67% bzw. 83% (POBASCAM). Die Sensitivitäts-ratio für CIN2+-Detektion ist für die Zytologie 1.24, die Spezifitäts-ratio 0.91 [nicht angegeben für CIN3+]. Für die HPV-Testung weiterer Anstieg der Sensitivität bei Halbierung der Spezifität.

Wenn nur abgeklärt wurde, falls beide Tests positiv waren, nahm zwar die Spezifität extrem auf 92,3% zu, die Sensitivität sank dafür aber auf inakzeptable 34,1% (POBASCAM).

Reflexzytologie (cut-off LSIL+) wurde in 4 Studien untersucht [212, 221, 254, 304]. Hier war die gepoolte Sensitivität und Spezifität für CIN3+ 70,4% (ratio 0.84) und 84,3% (ratio 1.22), also etwa invers zur Reflexzytologie mit cut-off ASC-US+. Nur die ATHENA-Studie untersuchte die parallele Durchführung von Zytologie und HPV-16/18-Testung [254]. Der geringen Zunahme der Sensitivität auf 72% stand eine deutliche Abnahme der Spezifität auf 65% und in der Folge eine Verdoppelung der Kolposkopierate auf 38% entgegen.

Zusätzliche HPV-16-Testung vs. zusätzliche HPV-16/18-Testung resultiert in einem Verlust von 5% an Sensitivität und einem Gewinn von 7% an Spezifität.

Wenn Positivität beider Tests Bedingung für eine Abklärung war, nahm die Kolposkopierate zwar stark ab auf 6,2%, allerdings reduzierte sich auch die Sensitivität für CIN3+ auf nur noch 27,4%.

Reflex-HPV-16/18-Testung war genauso sensitiv (ratio 0,99) und spezifisch (0,99) wie Reflexzytologie (cut-off ASC-US+) . Reflex-HPV-16-Testung war weniger sensitiv (ratio 0,84) aber spezifischer (ratio 1,09) als Reflexzytologie. Eine grobe Schätzung des Vergleichs von Reflexzytologie (ASC-US+), Wiederholung der Zytologie (ASC-US+) nach 6-12 Monaten und gleichzeitiger Reflexzytologie mit HPV- 16/18-Testung ergab eine Zunahme der Sensitivität für CIN2+ um 10-15% bei begrenzter Abnahme der Spezifität für Wiederholung der Zytologie, während die Reflexzytologie mit HPV-16/18-Testung zu einer geringen Zunahme der Sensitivität und einer deutlichen Abnahme der Spezifität führte. Die Analyse ist limitiert durch eine Schätzung der Non-compliance.

p16-Immunzytochemie wurde in einem RCT (NTCC; in je einer Querschnitts- und Langzeitstudie [300, 301]) als Abklärungstest untersucht. In der Querschnittsstudie war die Sensitivität und Spezifität für CIN3+ 90,5% und 58,4%, in der Langzeitstudie lag

die Sensitivität bei 84,6% und die Spezifität bei 59,1%. Aus den NTCC-Studien kann geschlossen werden, daß p16 1,1 mal sensitiver ist als Zytologie (ASC-US+), CIN3+ zu erkennen. Die Spezifität war mit 0,79 geringer. Der kombinierte Nachweis von p16 und Ki-67 sollte die Spezifität des Tests erhöhen. In einer Querschnittsstudie betrug die Sensitivität für CIN3+ 96,4% und die Spezifität 79,6% [375].

Limitationen all dieser Studien sind gegenwärtig noch die Dauer der Nachkontrolle, die oft nur Monate bis maximal 3-4 Jahre beträgt. Viele Abklärungsszenarios wurden nur in wenigen oder einer Studie untersucht. Die Interstudienheterogenität ist oft groß und nicht alle Primärdaten sind publiziert.

10.7. Zusammenfassung

Bei auffälliger Zytologie hängt die Abklärung vom Schweregrad der Veränderung ab.

Bei Pap II-p (~ASC-US) ist eine HPV-HR-Testung eine seit langem datenbasierte und auch in Leitlinien empfohlene Option [287, 376]. Bei gleicher Spezifität ist die Sensitivität höher als jene der wiederholten Zytologie bei Frauen ab 30 Jahren. Neben dem HC2-Test sind hier mittlerweile mehrere andere HPV-DNA-Tests und ein RNA-Test validiert. Für p16 und p16/Ki-67 ist die Sensitivität vergleichbar, aber die Spezifität ist deutlich höher.

Bei Pap IIID1 (~LSIL) hat der HPV-HR-Nachweis mit dem HC2-Test eine höhere (CIN2+) bzw. gleiche (CIN3+) Sensitivität wie die wiederholte Zytologie, allerdings mit stark verminderter Spezifität, da diese Fälle in den meisten Studien überwiegend HPV-positiv waren. Diese Einschränkung gilt nicht für andere HPV DNA- und RNA-Testverfahren sowie für p16/Ki-67. Als Alternative kommt eine verzögerte HPV-Testung und wiederholte Zytologie nach 6 und 18 Monaten in Frage. Wenn die populationsbezogene HPV-Prävalenz in LSIL niedriger ist, könnte eine HPV-Abklärungsdiagnostik sinnvoll sein.

Sowohl bei Pap III-p (~ASC-H) als auch bei Pap II-g, III-g (~AGC/AGUS) ist die HPV-Testung gut validiert (Daten für HC2).

Bei HPV-Positivität im HPV-basierten Screening ist gegenwärtig eine Abklärung mit Reflexzytologie bzw. wiederholter Zytologie (ASC-US+) weltweiter Standard. Sie verbindet hohe Effizienz (40% CIN+ bei Kolposkopie/Biopsie) mit großer Sicherheit (CIN3+ Risiko bei negativen Frauen 0,5%-0,9%). Dabei muss aber bedacht werden, dass die Qualität der Zytologie in der Routine möglicherweise deutlich heterogener ist als unter Studienbedingungen. Die Sensitivität kann erhöht werden (auf Kosten der Spezifität) durch eine parallele Testung auf HPV-16 oder HPV-16/18. Eine Abklärung mit Biomarkern kann diese Variabilität reduzieren. In einer Niedrigrisikosituation kann bereits jetzt eine Abklärung mit p16 bzw. p16/Ki67 eingesetzt werden bei allerdings limitierter Studienlage.

Abklärungsalgorithmen mit einem höheren zytologischen cut-off (LSIL+ oder HSIL+) oder solche, bei denen eine HPV-16- und/oder -18-Positivität vorliegt, hatten eine signifikant geringere Sensitivität als die Reflexzytologie mit cut-off ASC-US+. Die Datenlage für andere Marker wie erneute HPV-Testung, Methylierungsprofile etc. sind für eine Empfehlung noch nicht ausreichend.

11. Kolposkopie

M.W. Beckmann⁴⁵, A. Schneider⁴⁶, M. Jentschke⁴⁷, O. Reich⁴⁸, K.U. Petry⁴⁹

11.1. Evidenzgrundlage

Zunächst bestand die Überlegung, die Evidenzgrundlage des Kapitels Kolposkopie im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zu erarbeiten, allerdings wurde dieser Plan nach einem Hinweis von M. Arbyn (WIV-ISP, Belgien) auf die schlechte Evidenzlage (nur ein RCT [= TOMBOLA Trial] auf dem Gebiet der Kolposkopie) wieder verworfen.

11.2. Technische Voraussetzungen und Durchführung

Das Kolposkop ermöglicht die binokulare und somit dreidimensionale Lupenbetrachtung der Zervix mit verschiedenen Vergrößerungen. 5 bis 20 fache Vergrößerungen sind für die kolposkopische Routineuntersuchung meist ausreichend, für die detaillierte Evaluation von Gefäßmustern kann eine stärkere Vergrößerungen hilfreich sein. Zur Standardausrüstung gehören neben dem Kolposkop mit Lichtquelle und Grünfilter, Spekula, 3% bis 5%ige Essigsäure und Lugolsche Lösung (wässrige 3% bis <10%ige Jod-Jodkaliumlösung) [377]. Die Kolposkopie als Abklärungskolposkopie dient der Abklärung auffälliger Befunde und wird von erfahrenen Untersuchern durchgeführt (Expertenkolposkopie).

11.3. Kolposkopische Terminologie

Die Nomenklatur kolposkopischer Befunde erfolgt durch die IFCPC (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy). Die aktuelle IFCPC Nomenklatur stammt aus dem Jahr 2011 und wurde auf dem IFCPC-Kongress in Rio de Janeiro konsentiert (s. [Tabelle 24.8](#)). In Übereinstimmung mit den aktuellen zytologischen und histologischen Einteilungen unterscheidet auch die IFCPC zwischen schwergradigen kolposkopischen Veränderungen, die verdächtig auf das Vorliegen mindestens einer CIN2 sind („major changes“), leichten Veränderungen, die einem HPV-Infekt mit allenfalls leichten Dysplasien entsprechen („minor changes“) und unauffälligen Epithelien / physiologischen Epithelveränderungen („normal findings“) [378]. Kriterien für „major changes“ finden sich im Anhang unter [24.4.1](#). Neben dieser Einteilung von kolposkopischen Epithelveränderungen muss obligat angegeben werden, ob die Epithelgrenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel (SCJ= squamos-columnar junction) vollständig eingesehen werden konnte. Andernfalls muss der kolposkopische Befund als inadäquat eingestuft werden. Um die inzwischen auch molekularbiologisch belegte Relevanz der SCJ [13] zu unterstreichen, erfolgte durch IFCPC zusätzlich die Einteilung der Transformationszonen (TZ) in drei Typen. Typ 1 umfasst TZ, die vollständig auf der Ektozervix liegen, die SCJ erreicht somit nirgends den Cervikalkanal (CK). Bei Typ 2 TZ

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ⁴⁵ M. W. Beckmann: Mitgliedschaften: DGGG, DKG, FIGO. Advisory Boards bzw. Expertentreffen für GSK, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Roche, Amgen, TRM Oncology, Siemens.
Aktienbesitz: Institut für Frauengesundheit (IFG®) GmbH
- ⁴⁶ A. Schneider: Beratertätigkeit, Vortragshonorar und Forschungsförderung: Karl Storz; GSK; Sanofi Pasteur
- ⁴⁷ M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott
- ⁴⁸ O. Reich: Vortragshonorar: Roche, GSK, Sanofi Pasteur und Hologic
- ⁴⁹ K.U. Petry: Beratertätigkeit: Becton Dickinson und Roche Diagnostics. Vortragshonorar: Becton Dickinson, Roche Diagnostics, GSK und Qiagen. Forschungsförderung: Personenbezogene Zuwendungen: GSK Principal Investigator; Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung

ist die Epithelgrenze zwar zirkulär einsehbar, liegt aber vollständig oder teilweise im CK, bei Typ 3 TZ ist die SCJ im CK nicht vollständig oder gar nicht einsehbar. Eine Multicenter-Studie von 8 deutschen Kolposkopieprechstunden mit mehr als 5.000 Patientinnen aus der Routineversorgung konnte zeigen, dass eine Typ 3 TZ nur bei 19% aller Teilnehmerinnen vorlag und somit bei mehr als 80% aller Fälle eine zuverlässige Kolposkopiebefundung möglich war [379].

11.4. Einsatz der Abklärungskolposkopie

11.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Kolposkopie soll nicht als Screeningmethode eingesetzt werden.
	Konsensusstärke: 100% DKFZ und Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO) nahmen wegen Interessenkonflikten nicht an der Abstimmung teil.

11.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei hohem Verdacht auf CIN 3+ bzw. ACis/ Adeno-Ca (Risiko $\geq 10\%^*$) soll eine Abklärungskolposkopie durchgeführt werden, <ul style="list-style-type: none"> zur histologischen Sicherung von squamösen und glandulären Atypien/ Neoplasien, zur Festlegung der operativen Strategie. <p>* Post-Test-Wahrscheinlichkeit</p>
	Konsensusstärke: 100%

11.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Abklärungskolposkopie sollten bei Typ 1 und Typ 2 TZ kolposkopisch gesteuerte Biopsien aus der/den schwerstgradigen Läsion/en entnommen werden, bei Typ 3 TZ sollte eine endozervikale Curettage erfolgen.
	Konsensusstärke: 94%

Die europäische Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms sieht in Übereinstimmung mit der US-amerikanischen Leitlinie die Abklärungskolposkopie als Goldstandard der Diagnostik des frühen Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen [380-382]. Die Kolposkopie ist als primärer Screeningtest wegen mangelhafter Sensitivität und Spezifität ungeeignet [383] und soll nur zur Abklärung auffälliger Screeningbefunde eingesetzt werden. Das zentrale Ziel bei der Prävention des Zervixkarzinoms ist die rechtzeitige Identifikation aller CIN3+. Da nur ein Teil der CIN3+ mit hochgradig abnormen Zytologiebefunden (Pap3D2+) assoziiert ist, andererseits aber bei den häufigeren geringen zytologischen Auffälligkeiten (Pap3d1 oder weniger) oder bei alleiniger HPV-Persistenz nur bei einer Minderheit CIN3+ Läsionen vorliegen, ist in diesen Fällen eine sogenannte Triage erforderlich, um

festzulegen, welche Frauen zur Abklärungskolposkopie überwiesen werden sollten (siehe [Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus](#)).

Während Screeningtests und Triagetests dazu dienen, Frauen mit einem Risiko für das Vorliegen einer CIN3+ von $\geq 10\%$ zu identifizieren, erfolgt die Diagnosestellung durch Abklärungskolposkopie mit Entnahme von Biopsien aus allen erkennbaren Läsionen bei Typ 1 und 2 TZ und/oder endozervikaler Curettage bei Typ3 TZ.

Weitere Einsatzmöglichkeiten bietet die Kolposkopie in der Abklärung auffälliger Befunde von Vagina und Vulva. Des Weiteren hat das Kolposkop auch seinen Stellenwert als Operationsmikroskop (Laseroperationen und Schlingenresektionen), bietet die Möglichkeit der objektiven Befunddokumentation (Fotos, Videofilme) und ermöglicht damit auch eine objektivierbare Verlaufskontrolle von Veränderungen.

In den „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening“ [384] wird die Rolle der Abklärungskolposkopie folgendermaßen zusammengefasst:

- Die Abklärungskolposkopie ermöglicht die Identifikation, Lokalisation und Abgrenzung prämaligener Läsionen der Zervix, Vagina und Vulva sowie die Durchführung gezielter Biopsien.
- In einigen Ländern wird die Kolposkopie als Screeningmethode eingesetzt, allerdings sollte sie aufgrund der niedrigen Spezifität nicht im primären Screening eingesetzt werden, sondern bleibt Frauen mit auffälliger Zervixzytologie vorbehalten.
- Vor der Behandlung einer CIN muss eine Abklärungskolposkopie durchgeführt werden.
- Die Abklärungskolposkopie sollte nur durch geübte und erfahrene Kolposkopiker durchgeführt werden.
- Kolposkopiker sollten an Audit-Verfahren teilnehmen, um die Einhaltung international festgelegter diagnostischer und therapeutischer Standards sicherzustellen.
- Die kolposkopischen Befunde sollten in der Patientenakte dokumentiert werden.

11.5. Kolposkopie Ausbildung. DKG und EFC Ausbildung Standards „expert colposcopist“

Die European Federation for Colposcopy (EFC) hat als Dachorganisation aller europäischen Kolposkopiegesellschaften Mindestanforderungen für Ausbildungskurse (<http://www.e-f-c.org/pages/education/courses-and-approvals.php>), Training und Ausübung der Kolposkopie festgelegt. Neben der Teilnahme an definierten Basis- und Fortgeschrittenenkursen mit Abschlussprüfungen muss ein 6-bis 24-monatiges Training in einer spezialisierten Einrichtung mit Erreichen von festgelegten Mindestfallzahlen nachgewiesen werden, bevor dann eine Tätigkeit als „Expert colposcopist“ möglich ist. Eine Basisausbildung in Kolposkopie soll weiter Teil der Facharztausbildung im Fach Frauenheilkunde bleiben, der EFC Ausbildungsweg bezieht sich ausdrücklich auf die Abklärungskolposkopie. Die aktuelle DKG-Zertifizierung zur Dysplasiesprechstunde bzw. Dysplasieeinheit umfasst die EFC-Standards.

11.6. Qualitätsmerkmale einer Abklärungskolposkopie bzw. einer Dysplasiesprechstunde

11.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Kolposkopie soll als Abklärungskolposkopie in einer gemäß den Anforderungen der DKG/DGGG/AGO/AG-CPC/EFC zertifizierten Dysplasiesprechstunde / Dysplasieeinheit erfolgen.
	Konsensusstärke: 94%

Diese entsprechen den Anforderungen zur DKG/AG-CPC-Zertifizierung einer Dysplasiesprechstunde / Dysplasieeinheit:

- Vorhandensein eines Qualitätsmanagements
- ärztliche Expertise
- Facharzt
- Schwerpunktbezeichnung gynäkologische Onkologie (Dysplasieeinheit)
- Kolposkopiediplom
- Anzahl an Differentialkolposkopien mit abnormen Befunden von Portio, Vagina und Vulva
- Anzahl an dokumentierten histologisch gesicherten Fällen intraepithelialer Neoplasien der Portio, Vagina und Vulva und der entsprechenden Karzinome
- Anzahl an dokumentierten therapeutischen Eingriffen im Sinne der RIO Klassifikation 2011
- Patientinneninformation: Infektion, Verhütung, Impfung, Vorsorgeuntersuchung, Befundbesprechung
- Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie (OL/AWMF-Leitlinien)
- Kenntnisse über spezielle operative Verfahren (CO₂-Laser, Hochfrequenzchirurgie)
- Fortbildung/Weiterbildung entsprechend EFC / AG-CPC
- Wartezeiten
- Interdisziplinäre Fallkonferenz / gyn. Krebszentrum
- Studienteilnahme
- Nachsorge und Dokumentation
- Verfahrensbeschreibungen, SOPs
- EFC-Qualitätsindikatoren/Kennzahlen [380]

11.7. Kolposkopie Qualitätssicherung

Die EFC fordert für die Abklärungskolposkopie eine fortlaufende Qualitätssicherung. Dabei sollen sowohl Mindestfallzahlen als auch die Einhaltung von 4 Qualitätsparametern nachgewiesen werden [380]:

- Die Dokumentation der Epithelgrenze in allen Fällen
- Die Durchführung einer Abklärungskolposkopie in allen Fällen vor (und während) einer Exzisionsbehandlung (Konisation, LEEP)
- Bei mindestens 85% aller Patientinnen mit Exzisionsbehandlung sollte eine CIN2 oder mehr vorliegen
- Bei mindestens 80% aller Konisationen sollte eine R0-Resektion erreicht werden

11.8. Testgüte der Abklärungskolposkopie in der Abklärung von auffälligen Screeningbefunden inklusive ACIS

Ein Nachteil der Kolposkopie ist die fehlende Reproduzierbarkeit und die große Interobserver-Varianz. Es gibt Versuche die Reproduzierbarkeit zu verbessern mittels Computer-assoziiertes diagnostischer Kolposkopie. Ergebnisse aus der CONRAD study zeigten, dass Vergrößerung grundsätzlich hilft, die Dysplasie zu erkennen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Vergrößerungsoptik und damit das Kolposkop doppelt so viele Dysplasien erkennt als ohne dieses Hilfsmittel. Weiterhin spielte die Erfahrung des Untersuchers eine große Rolle hinsichtlich der Treffsicherheit zur Erkennung einer Dysplasie [385]. So erkannten erfahrene Kolposkopiker eine CIN häufiger als unerfahrene Kollegen. Durch Training konnte die Treffsicherheit erhöht werden [386]. Weiterhin ist die Größe der Dysplasie relevant – je größer die dysplastische Läsion ist, desto einfacher kann sie kolposkopisch erkannt werden.

Großbritannien ist das einzige Land mit einer staatlich geregelten Zertifizierung, Ausbildungscurriculum und Qualitätskontrolle im Bereich Kolposkopie. Ebenfalls nur aus Großbritannien liegen RCTs zur Kolposkopie vor. Die sogenannten TOMBOLA Studien konnten zeigen, dass bei Frauen mit leichten zytologischen Auffälligkeiten durch Kolposkopie mit Biopsien genauso viele CIN2+ erkannt wurden wie durch sofortige Konisationen und somit durch Kolposkopie Übertherapien und unnötige Kosten vermieden werden können [381, 382]. Eine weitere britische Studie belegt den hohen negativen Vorhersagewert einer unauffälligen Abklärungskolposkopie in Großbritannien. Das kumulative Risiko für CIN2+ lag drei Jahre nach einer unauffälligen Kolposkopie für Frauen mit positivem HPV Test und leichten zytologischen Auffälligkeiten bei 4,4% (95%CI: 4,0-7,0) und damit in einem gut akzeptablen Bereich. Die Läsionen traten im Median 27 Monate nach der Kolposkopie auf, so dass in der Mehrzahl der Fälle eine de novo Läsion vorgelegen haben dürfte [383].

Aus den USA liegen mehrere Studien zur Sensitivität der Kolposkopie und kolposkopischen Biopsie mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. In einer sekundären Analyse der ALTS Studie wurde gezeigt, dass eine höhere Anzahl an Biopsien die Sensitivität für CIN2+ erhöht [387]. Ebenfalls in ALTS wurde für den Kolposkopiebefund „major changes“ nur eine geringe Sensitivität von 30-39% für CIN2+ berichtet, die Sensitivität für minor + major changes lag dagegen bei 93%, allerdings zulasten der Spezifität [388]. In retrospektiven Analysen von Kolposkopien, die in Kaiser Permanente Southern California und klinischen Studien [389-392] durchgeführt wurden, wurde berichtet, dass ungerichtete Biopsien regelmäßig CIN3 detektieren. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse der Studie zu kolposkopischen Biopsien aus den USA (NCI Biopsy Study; [393]), dass ungerichtete Biopsien keine wichtige Rolle bei der Detektion von CIN2+ spielen, in Übereinstimmung mit der Studie von Kelly et al. aus Grossbritannien [383]. In derselben Studie lag die Sensitivität einer gerichteten Biopsie für CIN2+ bei 61%, für zwei Biopsien bei 86% und betrug 96% bei Entnahme von drei Biopsien [393]. Der absolute Ertrag zusätzlicher Biopsien hing stark vom Risikoprofil der Patientin ab. Dies zeigt dass die Biopsiestrategie gezielt an die klinische Präsentation und den kolposkopischen Befund angepasst werden kann.

In einer deutschen Studie mit sechs Jahren follow-up und 716 kolposkopierten Frauen, davon 174 mit CIN 3+ Läsionen ergab sich eine hohe Zuverlässigkeit der bei der ersten Kolposkopie gestellten Diagnosen, wenn folgende Grundsätze eingehalten wurden: Bei Typ 1 und 2 TZ Entnahme von Biopsien aus minor und major changes; bei Typ 3 TZ

obligate Durchführung einer endozervikalen Kürettage, bei Pap IV+ oder V.a. glanduläre Läsionen oder bei tief-endozervikaler CIN 2 bzw. „major changes“ obligate Konisation. Die Fehlerrate, definiert als bei der ersten Kolposkopie übersehene CIN3 lag insgesamt bei 4,7%. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen, die wegen abnormer Zytologien überwiesen wurden (Fehlerrate 0%) und Frauen mit HPV-Persistenz bei unauffälligen Zytobefunden (Fehlerrate 8,4%, $p=0,022$). Häufigste Fehlerursache waren eine falsch negative Curettage oder eine technisch nicht mögliche Curettage bei Typ 3 TZ und HPV-Persistenz. Nur in 1,7% aller Fälle war eine fehlerhafte oder nicht erfolgte kolposkopisch gesteuerte Biopsie Ursache für eine verzögerte Diagnosestellung [247, 394]. Insgesamt zeigen die Daten aus den primären Studien zur Kolposkopie und kolposkopischen Biopsie die Bedeutung der klinischen Präsentation und des kolposkopischen Befundes für eine erfolgreiche biopsische Abklärung und Therapiestellung.

11.9. Nutzen und Risiken

Wie unter 11.4 dargestellt, konnten die TOMBOLA-Studien zeigen, dass durch Abklärungskolposkopie unnötige Operationen am Muttermund vermieden werden konnten und dass nach einer unauffälligen Abklärungskolposkopie das Risiko für die Erkrankung an einer CIN3+ in den nächsten Jahren sehr gering ist. Weiterhin vermeidet Abklärungskolposkopie bei Exzisionsbehandlungen unnötig große Gewebeverluste, die wiederum direkt mit der Wahrscheinlichkeit geburtshilflicher Komplikationen korreliert [262].

Der Nutzen („benefits“) der Abklärungskolposkopie ist somit gut belegt. Während es zu den „adverse events“ und „harms“ der operativen Behandlung von CIN Metaanalysen, Fall-Kontrollstudien und zahlreiche Kohortenstudien gibt, liegen zu möglichen Nebenwirkungen („harms“) einer alleinigen Abklärungskolposkopie nur wenige Untersuchungen vor. Die Komplikationsrate in Form von stärkeren Nachblutungen und Schmerzen ist nach den englischen Screening- und Kolposkopie-Registern sehr gering [395], Andere Untersuchungen belegen zwar eine signifikante Beunruhigung durch auffällige Vorsorgebefunde, die sich in Depressionen und nachhaltigen Störungen des Sexuallebens niederschlagen können [211], dabei wird aber nicht danach differenziert, welchen Anteil die Kolposkopie für sich allein an diesen Störungen hat. Eine seit 2011 laufende prospektive Studie in Großbritannien soll genau dies klären, die Ergebnisse stehen aber bisher aus [396].

Insgesamt sollte Abklärungskolposkopie als sinnvoller Goldstandard der Abklärung auffälliger Vorsorgebefunde mit einer günstigen Nutzen-Risiken-Bilanz betrachtet werden. Dennoch bedarf die Methode wie jede invasive Diagnostik einer Indikationsstellung, um unnötige Beunruhigungen von Patientinnen zu vermeiden.

11.10. Perspektive für die Abklärungskolposkopie in Deutschland

Wie dargestellt ist die Abklärungskolposkopie Kern eines State of the art Managements von Frauen mit auffälligen Screeningbefunden. Bisher fehlt für Deutschland ein Netzwerk an spezialisierten Ausbildungszentren, die die EFC Anforderungen für ein „training in colposcopy“ erfüllen. Die AG Zervixpathologie und Kolposkopie hat zwar ein Ausbildungskonzept für Kurse mit Abschlussprüfungen und ein Konzept zur Qualitätssicherung in der kolposkopischen Praxis, das auch Grundlage der gemeinsamen Zertifizierung von Dysplasiesprechstunden und Dysplasieeinheiten mit der DKG ist, ein entsprechendes Trainingskonzept fehlt aber.

Ein wesentlicher Hinderungsgrund für die Entwicklung eines flächendeckenden Angebots von Abklärungskolposkopie ist die fehlende Kostenerstattung. Berufspolitisch wurde die Kolposkopie lange Zeit fälschlich als Teil der gynäkologischen Grundversorgung dargestellt. Die Abklärungskolposkopie mit definiertem Ausbildungsgang und Qualitätssicherung muss von dieser Basiskolposkopie unterschieden und entsprechend honoriert werden.

12. Versorgungsstrukturen

M. Jentschke⁵⁰, M.W. Beckmann⁵¹, S.J. Klug⁵², K. Friese⁵³, P. Hillemanns⁵⁴

12.1. Evidenzgrundlage

Die Evidenzrecherche für dieses Kapitel erfolgte auf Basis eines Reviews für das belgische Health Care Knowledge Centre aus 2006 [397], das 2009 aktualisiert wurde [195]. Zusätzlich wurde Material aus der zweiten Edition der Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervix-Karzinom-Screenings [398] verwendet.

12.2. Situation in Deutschland

Das Zervixkarzinomscreening in Deutschland wird geregelt im § 25 „Gesundheitsuntersuchungen“ des SGB V, wonach Frauen „höchstens einmal jährlich Anspruch auf eine Untersuchung zur Früherkennung von Krebserkrankungen, [...] frühestens vom Beginn des zwanzigsten Lebensjahres an“ haben.

Im April 2013 wurde das Krebsfrüherkennungs- und -registriergesetz (KFRG) vom Deutschen Bundestag verabschiedet, in welchem auch die Neuregelung der Zervixkarzinomvorsorge festgehalten ist. Im Vorfeld beschlossen bereits 2008 das Bundesgesundheitsministerium, die Deutsche Krebsgesellschaft, die Deutsche Krebshilfe und die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren den sog. Nationalen Krebsplan, der die Grundlage des KFRG bildet [399].

Der nationale Krebsplan soll mit seinen aktuell 13 festgelegten Zielen zu einer Verbesserung der Krebsversorgung in Deutschland im Allgemeinen, aber auch im Speziellen beitragen. Zur „Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung“ [400] sollen in Anlehnung an die „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervix-Karzinom-Screenings“ [398] weitreichende Modifikationen des bisherigen Früherkennungsverfahrens erfolgen.

Nationaler Krebsplan, Handlungsfeld 1: Weiterentwicklung der Früherkennung Teilziel 2a: Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung [400]

- Verbesserung der Qualitätssicherung
- Durchführung eines organisierten Einladungsverfahrens
- Anpassung des Screeningintervalls
- Regelung des Follow-ups der auffälligen Befunde inkl. Differentialkolposkopie
- Etablierung eines Informationssystems für das Monitoring und die Evaluation
- Organisierter, bevölkerungsbezogener Rahmen

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

⁵⁰ M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott

⁵¹ M. W. Beckmann: Mitgliedschaften: DGGG, DKG, FIGO. Advisory Boards bzw. Expertentreffen für GSK, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Roche, Amgen, TRM Oncology, Siemens. Aktienbesitz: Institut für Frauengesundheit (IFG®) GmbH

⁵² S.J. Klug: Beratertätigkeit: Rhein Saar-Studie: Beratung der Cytyc/ Hologic

⁵³ K. Friese: Aktienbesitz: Roche

⁵⁴ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD: Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. März 2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, Einladungsschreiben und Versicherteninformationen zum Zervixkarzinomscreening zu erstellen und dabei gleichzeitig erste Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs festgelegt [401]:

- Frauen im Alter von 20 – 60 Jahren werden alle 5 Jahre von ihren Krankenkassen angeschrieben und über das Zervixkarzinom-Screening informiert.
- Frauen ab dem Alter von 30 Jahren können künftig alle 5 Jahre einen HPV-Test durchführen lassen. Die Zytologie wird nur bei auffälligem HPV-Test durchgeführt (Zytologie-Triage). Als Alternative zu dieser neuen Screeningstrategie können die Frauen aber auch weiterhin das etablierte, jährliche Pap-basierte Screening in Anspruch nehmen (Optionsmodell).
- In einer Übergangsphase von mindestens sechs Jahren (bzw. wenn ausreichend Daten aus der 2. Screeningrunde vorliegen) werden für beide Screening-Strategien im Rahmen des Monitorings Daten erhoben. Danach soll auf der Basis von vorher festgelegten Kennzahlen/Performanceindikatoren im GBA geprüft werden, ob es Hinweise für die Über- oder Unterlegenheit einer Screeningstrategie gibt.
- Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren haben in der Übergangsphase weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung.

In seiner Sitzung vom 15. September 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die genannten Eckpunkte nochmals wie folgt geändert [6]:

- Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird künftig statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung, bestehend aus einem HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung, angeboten. Eine obere Altersgrenze wird unter Berücksichtigung der Daten des Monitorings nach einer Übergangsphase beraten. Die Frauen sollten jedoch darüber informiert werden, unter welchen Voraussetzungen eine Beendigung des Screenings nur noch mit einem geringen Risiko für ein Zervixkarzinom verbunden ist.
- In einer Übergangsphase von mindestens sechs Jahren (bzw. wenn ausreichend Daten aus der 2. Screeningrunde vorliegen) werden im Rahmen des Monitorings Daten erhoben. Danach soll auf der Basis von vorher festgelegten Kennzahlen/Performanceindikatoren im G-BA geprüft werden, ob eine Änderung der Screening-Strategie erforderlich ist. In der Übergangsphase werden auch die Daten des zytologischen Screenings bei Frauen im Alter von 20 – 35 Jahren erfasst.

12.3. Zertifizierte Strukturen in Deutschland

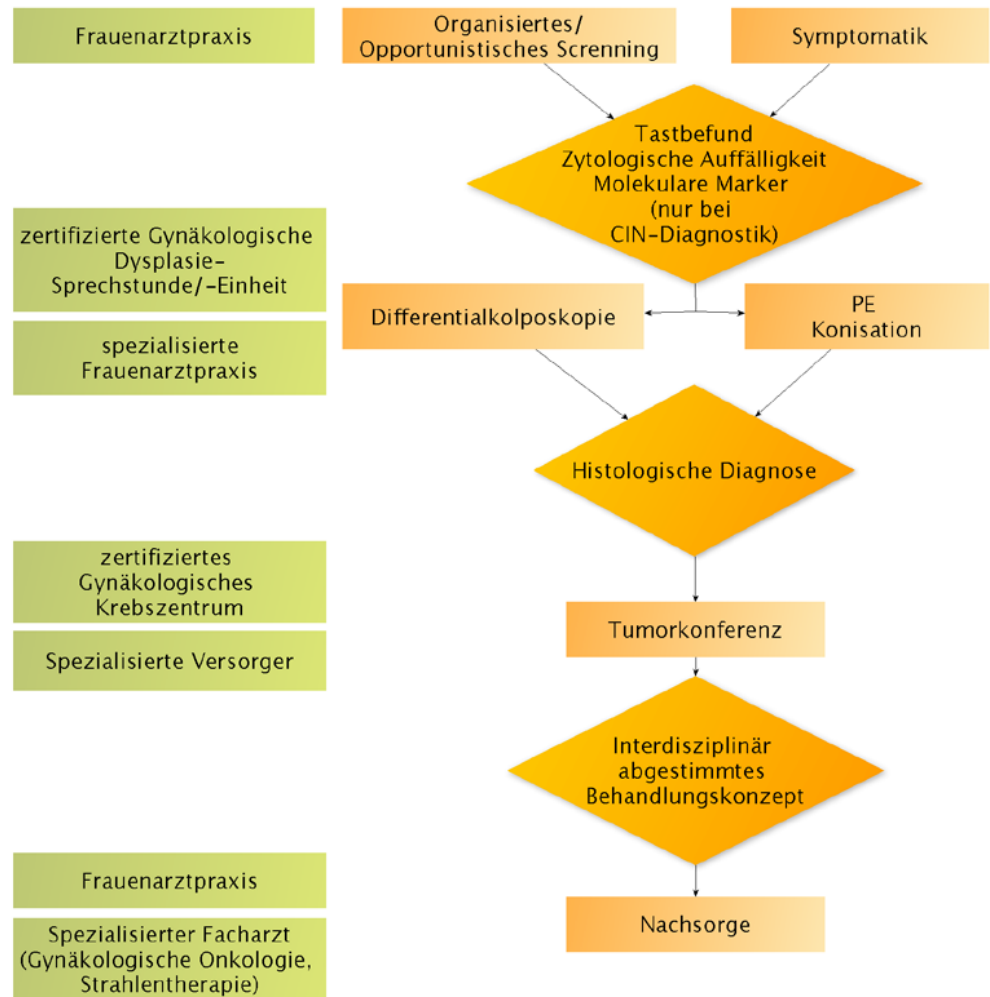
Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt, der die gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen durchführt. Nach der gynäkologischen Untersuchung und bei Vorliegen eines auffälligen Vorsorgebefundes wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/- Einheit (zertifiziert) weiter histologisch abgeklärt (s. Abbildung 12.1).

Hierzu werden derzeit kooperative Strukturmodelle (Gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) mit der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) umgesetzt. Die Differentialkolposkopie mit gezielter Gewebeexzision erfolgt zur histologischen Sicherung.

Im Falle der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms erfolgt die Weiterbehandlung in Gynäkologischen Krebszentren, die seit 2008 von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert werden. Mit Stand März 2015 sind 114 dieser Zentren zertifiziert (<http://www.oncomap.de>).

Versorgungsstrukturen

Versorgungsschritte



Legende: = Versorgungsziel = Versorgungsbestandteil = Versorgungsort

Abbildung 12.1: Versorgungskette (LL-Adaptation 032/033OL)

12.4. Teilnahmerate

12.4.1. Europa

Die Teilnahmerate an einem Früherkennungsprogramm ist ein entscheidender Parameter, der erheblich zwischen verschiedenen Ländern variiert. Die Gründe hierfür sind vielfältig und nur zum Teil auf die Verfügbarkeit eines organisierten Screeningprogramms zurückzuführen. Epidemiologen fordern eine Teilnahmeraten von mindestens 80%, um populationsbezogene Effekte zu erzielen. Bei fehlender oder seltener Teilnahme erhöht sich das Risiko für das Zervixkarzinom. Eine bevölkerungsbezogene Erhebung aus Mecklenburg-Vorpommern anhand von Daten der zytologischen Qualitätssicherung der Ärztekammer und des Krebsregisters zeigte, dass zwischen 2004 und 2009 bei 60% aller Frauen mit invasivem Zervixkarzinom im zurückliegenden Fünfjahreszeitraum keine Vorsorge erfolgte. Darüber hinaus wurden 86% dieser Karzinome in fortgeschrittenen Stadien entdeckt (T1b und schlechter), während 54% der im Screening gefundenen Tumore mikroinvasive Karzinome waren (T1a). [402]. Allerdings hatten 40% der untersuchten Frauen mindestens einmal in den letzten 5 Jahren an der Vorsorge teilgenommen.

Tabelle 12.1 Teilnahmeraten am Screening (Anteil an Frauen, die im Screeningintervall mindestens 1 Abstrich hatten) in den 15 alten EU Mitgliedsstaaten

Land	Teilnahmerate	Intervall (Jahre)	Quelle
Belgien	61%	3	Arbyn 2009; 2014 [403, 404]
Dänemark	69%	3	Anttila, 2009 [255]
Finnland	>70%	5	Anttila, 2009 [255]
Frankreich	60%	3	Rousseau, 2002 [405]
Deutschland	48% (67%) 74%	1 (mind. 1x/3 J.) mind. 1x/ 3 J.	Geyer, 2014 [264] (Daten der AOK Niedersachsen zwischen 2006 und 2011) Klug 2010 [406]
Griechenland*	~80%	3	Simou, 2010 [407]
Irland	75%	3	www.cervicalcheck.ie
Italien	>59%	3	Anttila, 2009 [255]
Niederlande	77%	5	Anttila, 2009 [255]
Portugal*	66%	3	Oliveira, 2014 [408]
Spanien*	76%	3	Puig-Tintore, 2008 [409]
Schweden	80%	3/5	NKCx annual report 2013 [410]

Land	Teilnahmerate	Intervall (Jahre)	Quelle
Großbritannien (England)	74%	3/5	Anttila, 2009 [255]

* Geschätzt aus Umfragen, daher höchstwahrscheinlich überschätzt

12.4.2. Deutschland

Aufgrund fehlender zentraler Register existieren in Deutschland keine offiziellen Zahlen zur Teilnahmerate an der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) auf Gebärmutterhalskrebs. Die wenigen verfügbaren Daten beruhen zumeist auf Auswertungen von örtlich begrenzten gesetzlichen Versicherungen oder Abrechnungsdaten.

Auf der Basis von Abrechnungsdaten der Krankenkassen als Surrogatgröße erfolgte eine Schätzung der Teilnahmerate bei Frauen über 25 Jahren für die Jahre 2002 bis 2004 durch das Zentralinstitut der KBV 2009 [411]. Eine dreimalige Teilnahme im 3-Jahreszeitraum wäre die regelhafte Teilnahme an der Krebsfrüherkennungsuntersuchung, wenn das Programm zur jährlichen Untersuchung als Empfehlung verstanden wird: die Teilnahmequote betrug 28 % bei den 25- bis unter 30-Jährigen und bis 25 % bei den 60- bis unter 65-Jährigen. Abhängig von der Altersgruppe lag die jährliche Teilnahmerate zwischen 42-57% bei den 25-65-Jährigen und bei 36 % bei den 65-70 Jährigen im Jahr 2003. In der Altersgruppe bis 50 Jahren nahmen 79% einmal oder mehrmals innerhalb eines Drei-Jahreszeitraum an der Vorsorge teil. In dem Zeitraum 2002-2004 haben in den KVen Nordrhein und Bremen 37% der Frauen an keiner Untersuchung teilgenommen. Nur rund 20% der Frauen in den Altersgruppen unter 40 Jahren nahmen in drei Jahren an keiner KFU teil, bei den 50- bis 60-Jährigen sind es rund 33% und ab 60 Jahren nochmals deutlich mehr Nicht-Teilnehmer (ca. 58% in der Altersgruppe „70 bis unter 75 Jahre“ bzw. 84% in der „Altersgruppe 80 und mehr Jahre“).

Aktuellere Zahlen kommen aus einer Auswertung von Daten der AOK Niedersachsen mit rund einer Millionen AOK-versicherter Frauen zwischen 2006 und 2011 [264]. Im Untersuchungszeitraum konnte ein leichter Anstieg der Teilnahmerate von 44,8% auf 47,6% beobachtet werden. Anders als in der zuvor zitierten Studie konnten zusätzliche epidemiologische Parameter ausgewertet werden, wodurch eine Abnahme der Teilnahmerate mit sinkender beruflicher Qualifikation festgestellt werden konnte. Die höchste Quote lag bei den 25- und 29-Jährigen (jährlich ca. 60%; zwei-jährlich ca. 77%). Zwischen 30 und 39 Jahren lag die zwei-jährliche Teilnahmerate bei ca. 70% und zwischen 50 und 59 Jahren bei ca. 55%. Insgesamt zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der 2-jährlichen (63,4 – 66,5%) und der 3-jährlichen Quote (64,4 – 67,6%). Mehr als 30% der Frauen beteiligten sich nicht an der Vorsorge innerhalb eines 3-jährlichen Intervalls.

In einer deutschlandweiten repräsentativen Befragung von mehr als 20.000 Frauen im Alter von 20 bis 74 Jahre, berichteten 74% der Frauen, mindestens einmal innerhalb von drei Jahren an der Krebsfrüherkennung teilgenommen zu haben [406]. Die Teilnahmeraten nahmen mit zunehmendem Alter deutlich ab. Frauen mit niedriger Schulbildung oder niedrigem Sozialstatus nahmen seltener an der Krebsfrüherkennung teil, als Frauen mit hoher Schulbildung und hohem Sozialstatus.

Teilnahmeraten im Zytologie-basierten Screening jenseits des 3-Jahres-Intervalls haben einen reduzierten Effekt auf die Senkung der Zervixkarzinominzidenz.

12.1	Konsensbasiertes Statement
EK	An der seit 1971 empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) des Gebärmutterhalskrebses in Deutschland beteiligen sich jährlich ca. 50% der Frauen. Rund 70% der Frauen beteiligten sich an der Vorsorge mindestens einmal innerhalb eines 3-jährlichen Intervalls.
	Konsensusstärke: 100%

12.2	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei der deutschen Zervixkarzinom-Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) weisen Frauen mit niedrigem Sozialstatus und/oder hohem Alter eine geringere Teilnahmerate auf.
	Konsensusstärke: 100%

Eines der Hauptprobleme, das sich aus den Zahlen zur Beteiligungshäufigkeit (Quellen: [411], [264]) ergibt, ist auf der einen Seite ein gewisses Overscreening von jungen Frauen unter 30 bei einem einjährigen Screeningintervall und insbesondere unter 25 Jahren mit einem geringen Risiko für das Zervixkarzinom, mit einer hohen Rate von Dysplasien mit Spontanremission und einem daraus resultierenden Risiko für Übertherapien mit entsprechenden Folgen (geburtshilfliche Risiken etc.). Auf der anderen Seite ist die Teilnahmerate älterer Frauen bei statistisch erhöhter altersabhängiger Zervixkarzinominzidenz deutlich niedriger. Zweidrittel der invasiven Zervixkarzinome treten bei Frauen mit inkompletter oder fehlender Screeningteilnahme auf, ein Drittel jedoch bei Frau mit einer Teilnahme am Screening [402].

Es zeigt sich eine deutliche Diskrepanz in der Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchung in Abhängigkeit vom sozialen bzw. der beruflichen Qualifikation [264, 412]. Leider ist hierbei festzuhalten, dass diese sozialen Unterschiede sich in den letzten Jahren noch verschlechterten: so war die Teilnahmerate von Frauen mit Universitätsabschluss um 70% höher als bei den Frauen, die keine berufliche Qualifikation aufwiesen [264].

12.5. Qualitätsmerkmale eines organisierten Screenings

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (KFU) sollten im Rahmen von organisierten Screeningprogrammen angeboten werden, um positive Effekte zu maximieren und Nachteile zu minimieren. Die Planung eines solchen Screeningprogramms beinhaltet die Definition verschiedener Screeningparameter. Entscheidend sind eine hohe Teilnehmerate der Zielbevölkerung und die Sicherung einer guten Strukturqualität auf allen Ebenen. Ein weiteres Schlüsselement stellt die personenbezogene Verlinkung von Einwohnermeldedaten, Screening-, Krebsregister- und Behandlungsdaten dar (Krebsfrüherkennungs- und registergesetz, 2013).

Qualitätsmerkmale eines organisierten Screenings [195, 398, 413, 414]

1. Definition der Screening Parameter: Festlegung des Screening Tests, Zielgruppe (Altersgrenzen für Beginn und Ende), Screeningintervall
2. Vorhandensein von Leitlinien für das Management nach positivem Screeningbefund.
3. Screening und Management Strategie in Anlehnung an die European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening oder andere qualitativ hochwertige Evidenzaufarbeitung.
4. Bevölkerungsregister verfügbar zur gezielten individualisierten Einladung.
5. Existenz eines Einladungssystems (Call, Call-Recall oder Recall)
6. Registrierung der Teilnahme am Screening (Keine Reaktion auf Einladungsschreiben oder auch außerplanmäßiges opportunistisches Screening)
7. Registrierung der Screening Ergebnisse (organisiert und opportunistisch)
8. Erfassung des weiteren Behandlungsverlaufs von Frauen mit positivem Screening Befund (Wiederholungstests, Triageverfahren, Kolposkopie, Histologie, Therapie)
9. Vernetzung mit Krebsregister
10. Vernetzung mit HPV Impfregeister
11. Berechnung der Leistungsindikatoren des Screeningprogramms, Erstellung regelmäßiger Berichte inkl. Auswertung der Kosteneffektivität.
12. Regelmäßige Rückmeldungen an Gesundheitsbehörden, international Netzwerke, Interessensverbände, Screening-Untersucher, Gesundheitspersonal und die Öffentlichkeit.
13. Verwendung eines universellen, national und international vergleichbaren Systems zur Wiedergabe der Screening Ergebnisse. Für die zervikale Zytologie wird in den EU Leitlinien ein System empfohlen, das kompatibel zum Bethesda System ist [415].
14. Adaptation evidenzbasierter Leitlinien in Einklang mit EU Leitlinien oder neuer Evidenz bzgl. Effektivität und Kosten-Effektivität. Unterstützung durch kompetente Verantwortliche in Land und Region.
15. Organisierte Pilotphasen für neue Screeningelemente, ggf. Anpassung und generelle Umsetzung nach erfolgreichen Pilotphasen.

12.6. Ist ein organisiertes Screeningverfahren besser geeignet als ein opportunistisches?

12.6.1. Einladungssysteme

12.6.1.1. Call-System

Einladungssystem, bei dem alle Frauen der Zielpopulation Einladungsschreiben erhalten. Hierfür ist ein korrektes und aktuelles Bevölkerungsregister erforderlich. Die Quellen hierfür unterscheiden sich je nach Land und können beispielsweise Populationsregister, Daten von Hausärzten, Wahlregister o.ä. sein.

Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es allen Frauen auf der Liste Zugang zu einem gut organisierten Screening bietet. Nachteilig sind fehlende Informationen über zusätzliches opportunistisches Screening, wo Qualitätsstandards nicht gewährleistet werden können und zusätzliche unnötige Einladungen an Frauen, die bereits ein opportunistisches Screening hatten⁵⁵. Call Systeme gibt es beispielsweise in Finnland, Italien, den Niederlanden oder Großbritannien. Nicht-Teilnehmer werden in den Labors identifiziert und erhalten Erinnerungen.

In Deutschland läuft das Mammografiescreening beispielsweise nach dem Call-System. Alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren erhalten im Regelfall eine Einladung mittels automatischer Terminvergabe (systematische Einladung) durch die zentrale Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Die hierfür benötigten Adressen der anspruchsberechtigten Frauen werden von den Einwohnermeldeämtern zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus sind auch Selbsteinladungen möglich, das heißt, die anspruchsberechtigte Frau vereinbart den Termin auf eigene Initiative zentral bei der Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Die Einladungsrate 2011 betrug 93 %, einschließlich Selbsteinladerinnen [416]. Eine Einladungsrate von 100% wird nicht erreicht, da Frauen einer Einladung bei der Kooperationsgemeinschaft Mammographie widersprechen können und auch beim Einwohnermeldeamt ein Widerspruch gegen die Datenweitergabe erfolgen kann. Die Teilnehmerate betrug 2011 insgesamt knapp 56%.

12.6.1.2. Call-Recall-System

Ein Call-Recall System ist ein Einladungssystem, wo nur die Frauen der Zielpopulation eine Einladung erhalten, die keine kürzliche Screeninguntersuchung hatten. In einigen Ländern mit weit verbreitetem opportunistischem Screening erhalten nur Frauen ohne registrierten Abstrich im Screeningintervall eine Einladung. Beispiele sind Dänemark, Schweden und Slowenien. Dieser Ansatz ist akzeptabel, sofern opportunistische Abstriche einer systematischen Qualitätskontrolle unterzogen werden, um Ineffektivität und Ungleichheiten zu vermeiden. Ein Nachteil dieses Systems sind unnötige Screeninguntersuchungen von Frauen mit niedrigem Risiko, die in hoher Frequenz im opportunistischen Setting durchgeführt werden.

12.6.1.3. Recall-System

In einem Recall System werden nur Frauen eingeladen, die bereits gescreent wurden und bei denen eine erneute Untersuchung fällig ist. Solche Systeme werden häufig in

⁵⁵ Falls Frauen ein opportunistisches Screening ohne Qualitätskontrolle wahrnehmen, sollte eine organisierte Wiedereinladung nicht als Nachteil gesehen werden.

opportunistischen Settings von Zentren eingesetzt, die Ihre früheren Patienten erneut einladen. Recall Systeme können nicht die Teilnahme rate der ungescreenten Bevölkerung erhöhen, sind jedoch nützlich, die kontinuierliche Vorsorge bisheriger Screeningteilnehmer zu sichern.

12.6.2. Beispiele erfolgreich etablierter organisierter Screeningsysteme

Das Hauptziel von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen ist die Reduktion der Mortalität durch die jeweilige Erkrankung. Speziell im Zervixkarzinomscreening ist die Reduktion des invasiven Karzinoms ein vorrangiges Ziel, da im Rahmen der Vorsorge prä-invasive Läsionen erkannt und behandelt werden, bevor sie zu invasiven Karzinomen fortschreiten. Heute gibt es eine klare Evidenz dafür, dass ein organisiertes Zervixkarzinomscreening die Inzidenz und Mortalität unter den teilnehmenden Frauen erheblich reduzieren kann [250, 417-420]. Besonders deutlich zeigt sich dies am Beispiel der skandinavischen Länder, wo verschiedene Screeningmodelle zu deutlichen Unterschieden in der Entwicklung von Inzidenz und Mortalität geführt haben. Der Effekt eines organisierten Screenings zeigt sich v.a. an der longitudinalen Entwicklung der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität nach Etablierung der Screeningprogramme [417, 419].

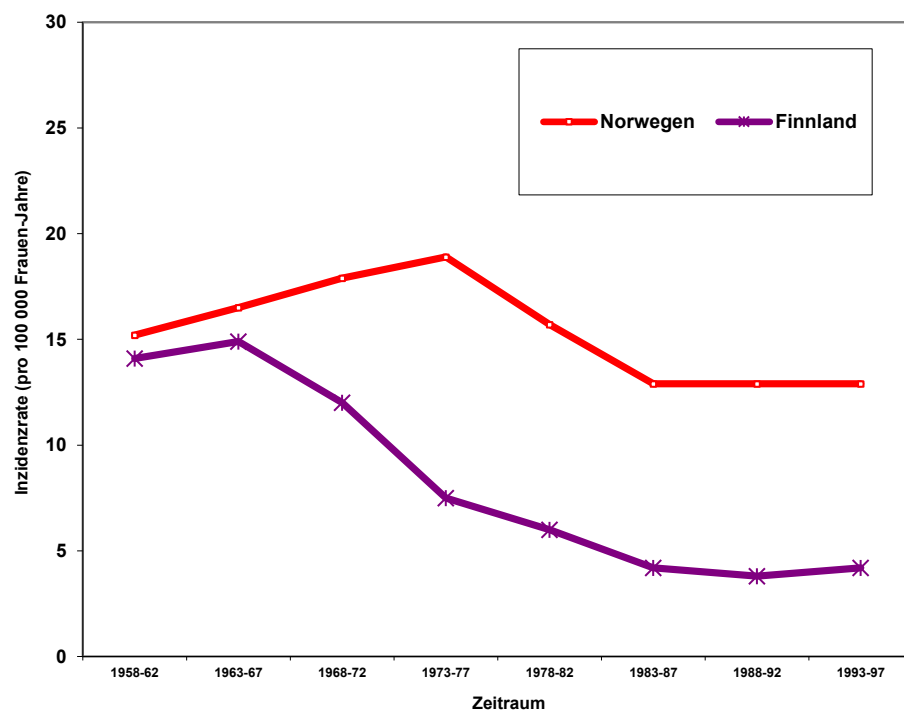


Abbildung 12.2 Altersstandardisierte Inzidenz des Zervixkarzinoms in Finnland und Norwegen (1958-96) [417, 419].

Der Rückgang der Zervixkarzinominzidenz in Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden seit den frühen 1950er Jahren zeigt eine klare Korrelation zu Teilnahme rate und auch Abdeckung der Bevölkerung durch die jeweiligen Screeningprogramme. In allen fünf Ländern sanken die kumulativen Mortalitätsraten zwischen 1965 und 1982. In Island, wo das landesweite Programm die altersmäßig größte Zielgruppe hatte, war der Rückgang am ausgeprägtesten (80%). Finnland und

Schweden erreichten ebenfalls mit landesweiten Programmen einen Rückgang um 50% bzw. 40%. In Dänemark, wo nur etwa 40% der Bevölkerung von organisierten Screeningprogrammen erreicht wurde, betrug der Rückgang ca. 25%. In Norwegen hingegen, wo nur 5% der Bevölkerung von organisiertem Screening erreicht wurden, ging die Mortalität lediglich um 10% zurück (s. Abbildung 12.2). Diese Beobachtungen unterstützen die Schlussfolgerung, dass organisierte Screeningprogramme maßgeblich für den Rückgang der Zervixkarzinom mortalität in den skandinavischen Ländern verantwortlich waren [419]. Die Rate an grauem Screening, d.h. die Inanspruchnahme von Vorsorgeabstrichen zwischen den geplanten Zeitintervallen wird selten berichtet, ist aber weiterhin hoch.

12.6.2.1. Norwegen

In Norwegen wurde 1995 ein organisiertes, populationsbasiertes, landesweites Screeningprogramm eingeführt (Pap-Abstrich alle 3 Jahre zwischen 25 und 69 Jahren). Seit den 1960er Jahren gab es bereits ein nicht-organisiertes Screening, welches die Inzidenz bei 40 – 59-jährigen Frauen um ca. 50% reduziert hatte [421]. Allerdings gab es ein relatives Überscreening von jungen Frauen mit geringem Risiko und eine niedrige Teilnehmerate von Frauen über 50 mit höherem Risiko. Seit 1990 blieb die Inzidenz unverändert. Die Herausforderung in Norwegen war es, ein organisiertes System in Einklang mit dem weit verbreiteten spontanen Screening zu bringen. Daher wurde das spontane Screening ins organisierte Programm integriert, indem ein zytologisches Register zur Erfassung sämtlicher Abstriche etabliert wurde und Frauen ohne irgendeinen Abstrich nach drei Jahren ein Einladungsschreiben erhielten [422]. Das Hauptziel des Programms war es, v.a. bei über 50-jährigen Frauen die Teilnehmerate zu erhöhen.

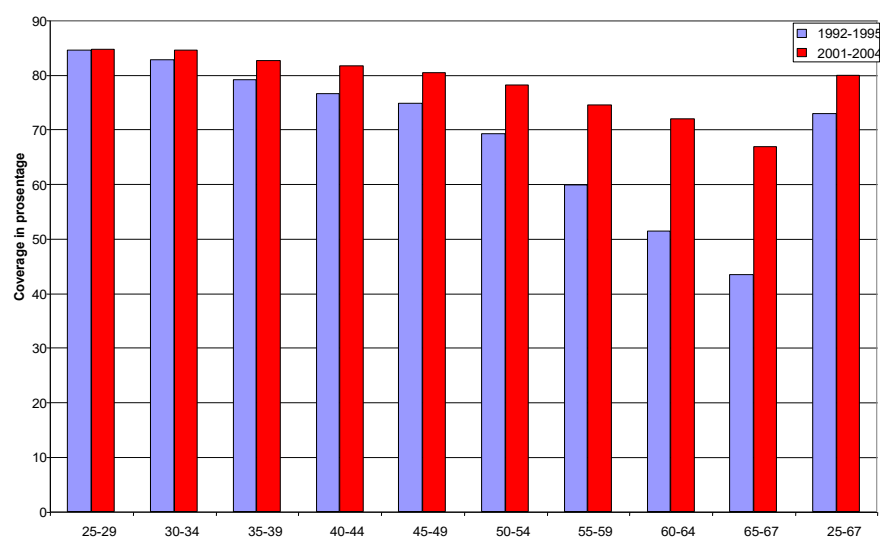


Abbildung 12.3 Teilnehmerate 1992-1995 und 2001-2004, Norwegen [421]

Nach Einführung des Programms wurde v.a. in dieser Altersgruppe ein deutlicher Anstieg der Teilnehmerate beobachtet (s. Abbildung 12.3). Zudem wurde eine um 22% niedrigere Inzidenz des Zervixkarzinoms beobachtet als vor Beginn des Programms. Dennoch kam es zu einem Rückgang der jährlichen Anzahl an Abstrichen (533.000 vs. 494.000). Dieses Beispiel zeigt eine erfolgreiche Umverteilung von Ressourcen von Überscreening hin zu einer höheren Teilnehmerate und niedrigeren Krebsinzidenz. Ab 2015 wird das primäre HPV-Screening in einigen Regionen als Implementationsstudie (ab 34 Jahren, 5-jähriges Intervall) eingeführt.

12.6.2.2. Niederlande und USA

In den Niederlanden gibt es ein gut organisiertes Screeningprogramm, wohingegen in den USA überwiegend ein opportunistisches Screening erfolgt. Obwohl in den USA drei- bis viermal so viele Pap-Abstriche (pro 1.000 Frauen, altersstandardisiert) durchgeführt werden, konnte eine ähnliche Entwicklung der Inzidenz und der Mortalität beobachtet werden. Beide Länder stellen auf ein HPV-basiertes Screening für Frauen ab 30 Jahren um, in den Niederlanden ergänzt um den HPV-Selbstabstrich für Nichtteilnehmer.

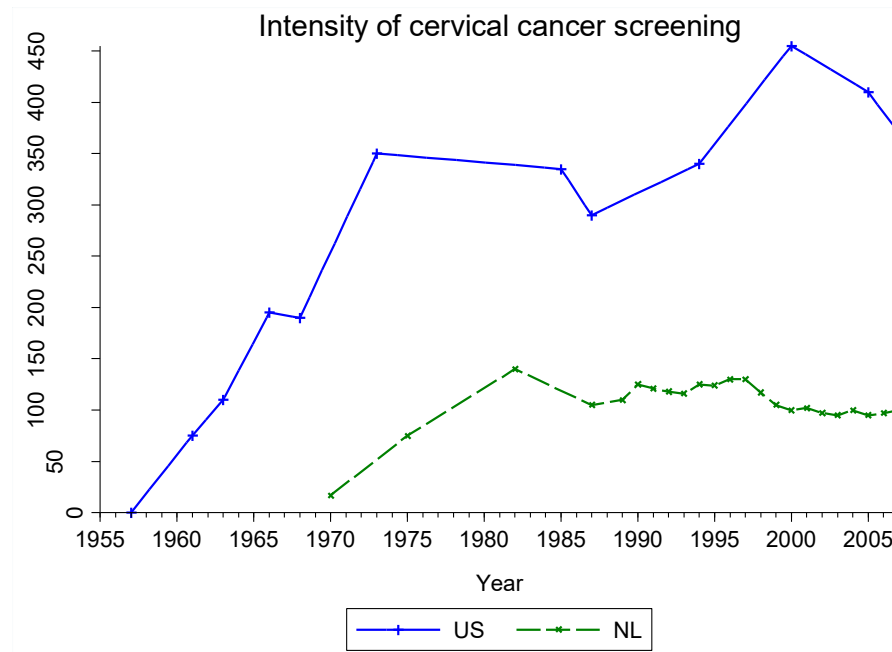


Abbildung 12.4 Entwicklung des Zervixkarzinomscreenings in den USA und den Niederlanden (standardisierte Prävalenz eines jährlichen Abstriches pro 1.000 Frauen und Jahr; weibliche US-Bevölkerung des Jahres 2000 als Referenz) [423]

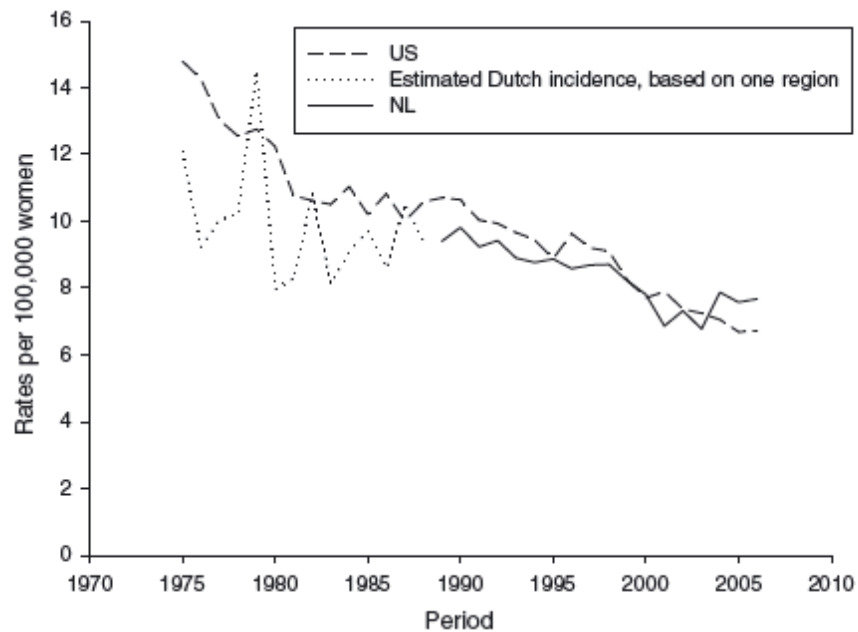


Abbildung 12.5 Standardisierte Inzidenzrate des Zervixkarzinoms in den USA und den Niederlanden (weibliche US-Bevölkerung des Jahres 2000 als Referenz) [423]

12.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein organisiertes Screening mit populationsbasierter Einladung und stringenter Qualitätssicherung kann zu einer effektiveren und sozial- wie altersbezogen ausgewogeneren Vorsorge führen.
	Konsensusstärke: 100%

12.6.3. Organisiertes Screening in Deutschland?

Die Einführung eines organisierten Screenings bedingt einen zusätzlichen organisatorischen Aufwand. Zentrale Strukturen mit populationsbasiertem Einladungssystem sowie Vernetzung von Zytologie-, Kolposkopie- und Krebs-/Histologieregister und ein Impfregeister sind zu etablieren. Einige dieser Elemente sind allerdings auch Teil des KFRG-Katalogs, sodass eine Umsetzung in der Zukunft zu erwarten ist. Außerdem ist weiterhin mit opportunistischen Vorsorgeuntersuchungen zu rechnen.

Vorteile eines organisierten Screenings	Nachteile eines organisierten Screenings
Zentrale Erfassung und Auswertung der Teilnehmerate	Organisatorischer Aufwand
Einheitliche Qualitätssicherung kann etabliert werden	Ressourcenverbrauch durch zusätzliche Verwaltung
Weniger Überscreening junger Frauen mit geringem Risiko, höhere Teilnehmerate von Frauen über 40 Jahren mit höherem Risiko	Erhöhung der Teilnehmerate durch organisiertes Screeningprogramm in Deutschland nicht gesichert
Höhere Teilnehmerate von Frauen mit niedrigerem Sozialstatus	Opportunistisches Screening ist fest etabliert
Erhöhung der Teilnehmerate durch Zusendung eines HPV-Selbstabstrich an Frauen, die nicht an der regulären Vorsorge teilnehmen	Gesamtteilnehmerate in anderen Ländern mit organisiertem System auch nicht höher

Als hilfreiches Beispiel kann hier Norwegen dienen (s.o.), wo ähnliche Voraussetzungen vorlagen, als 1995 das organisierte Screeningprogramm ins Leben gerufen wurde (weit verbreitetes opportunistisches Screening, Überscreening junger Frauen, niedrige Teilnehmerate älterer Frauen). In Norwegen ist es gelungen, die Teilnehmerate der Älteren deutlich anzuheben und dadurch die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms insgesamt zu senken. Ab 2015 wird das primäre HPV-Screening in einigen Regionen als Implementationsstudie (ab 34 Jahren, 5jähriges Intervall) eingeführt.

Der Effekt eines Screeningprogramms hängt maßgeblich von der Teilnehmerate ab. In Deutschland besteht seit 1971 die jährliche KFU mit einer jährlichen Teilnehmerate von ca. 50% bzw. von 70-80% bezogen auf 3 Jahre (mindestens 1x/alle 3 Jahre). Eine Verlängerung des Screeningintervalls könnte zu einer verminderten Teilnehmerate in Deutschland führen und eine potentielle Verbesserung des Screenings durch Einführung sensitiverer Testverfahren konterkarieren, wenn dies nicht innerhalb eines organisierten Screeningprogramms umgesetzt wird.

Daten aus der populations-bezogenen, randomisierten MARZY-Studie zeigen, dass es in Deutschland problemlos möglich ist, Frauen schriftlich zum Gebärmutterhalsscreening zu einem niedergelassenen Gynäkologen der eigenen Wahl einzuladen [77]. Frauen in der Interventionsgruppe, die eine schriftliche Einladung zur KFU erhielten, nahmen in einem Dreijahreszeitraum statistisch signifikant häufiger an der KFU teil, als Frauen in der Kontrollgruppe, die keine Einladung erhielten. Eine zusätzliche umfangreiche Informationsbroschüre zeigte dagegen keine teilnahimesteigernden Effekte.

Ein organisiertes Screening mit populationsbasierter Einladung und stringenter Qualitätssicherung führt gemäß den Erfahrungen im Mammografiescreening zu einer sozial ausgewogenen Teilnahme [264]. Unter diesen Kautelen kann das Screeningintervall über das bisher etablierte 1-jährige Intervall auf einen 2-3-jährigen Zeitraum verlängert werden, ohne dass eine verminderte Teilnehmerate zu erwarten ist.

Weiterhin ist mit einem Anteil von Frauen zu rechnen, die weiterhin jährlich den Krebsabstrich in Anspruch nehmen wollen – außerhalb eines organisierten Screeningprogramms. Daten aus Finnland zeigen, dass durch eine hohe Rate von grauem Screening (2/3 aller Abstriche) die geplanten Kosten eines organisierten Screenings mehr als verdoppelt werden [424].

In Deutschland existiert bisher nur ein alternatives Screeningmodell mit verlängertem Intervall (5-jährliche Abstrichentnahme auf HPV DNA), allerdings bei jährlicher gynäkologischer Vorstellung, für Frauen ab 30 Jahren - mit hoher Akzeptanz bei Patientinnen und niedergelassenen Gynäkologen im Wolfsburger HPV Screening Projekt [247].

12.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Aufgrund der fehlenden Datenlage sollten Umstellungen in der Zervixkarzinomvorsorge im Rahmen von Begleitstudien getestet werden, um die Rahmenbedingungen eines organisierten Screenings zu erproben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPV-Testverfahren • Einladungssystem • Umgang mit Nicht-Teilnehmern • Intervallverlängerung • Differentialdiagnostik <p>etc.</p>
	Konsensusstärke: 100%

Anforderungen an die Ergebnisqualität eines Einladungsmodells im Rahmen eines organisierten Screenings sind Steigerung der allgemeinen Teilnehmerate und insbesondere der Risikogruppen, Vermeiden eines hohen Anteils von grauem Screening, hohe Compliance bei weiterer differentialdiagnostischer Abklärung und Kontrolluntersuchungen, Adhärenz zu leitlinienkonformer Diagnostik und Therapie. In Deutschland existieren keine Erfahrungen mit einem populationsbasierten Einladungsmodell zur *gynäkologischen* Krebsfrüherkennung, welches grundsätzlich Chancen für eine sozial ausgewogenere Teilnahme und für die Möglichkeit einer HPV-Selbstuntersuchung bei Nichtinanspruchnahme bietet.

12.7. Europäische Leitlinie

Die europäische Leitlinie von 2010 empfiehlt, dass Frauen zwischen 25 und 65 Jahren alle 3-5 Jahre zum Screening eingeladen werden [398]. In den jüngsten europäischen Leitlinien von 2015 wird betont, dass trotz einer überzeugenden Beweislage für ein effizienteres Screening mittels HPV Test ein angemessenes Screeningprogramm mit entsprechender Organisation von essentieller Bedeutung ist, um eine akzeptable Balance zwischen Nutzen und Schaden zu erreichen [425]. Dieses Prinzip ist insbesondere beim primären HPV Screening wichtig, um eine substantielle Zunahme von Frauen mit positiven Screeningbefunden und zusätzlichen Kolposkopien und Therapien zu vermeiden bei gleichzeitig fehlendem Nutzen für teilnehmende Frauen. Das Routine-HPV-Screening sollte nicht unter 30 Jahren beginnen. Die Empfehlungen

der jüngsten europäischen Leitlinien sollten helfen, den Nutzen eines primären HPV Screenings bei gleichzeitiger Minimierung der Risiken zu erreichen.

Zusammenfassung der aktuellen europäischen Empfehlungen [425]:

- Der primäre HPV Nachweis kann in einem organisierten, populationsbasierten Zervixkarzinom-Screeningprogramm genutzt werden (I-A), sofern die weiteren Empfehlungen eingehalten werden (VI-A)
- Der primäre HPV Nachweis außerhalb eines organisierten, populationsbasierten Zervixkarzinom-Screeningprogramms wird nicht empfohlen.
- Nur ein Testverfahren (Zytologie oder HPV-Test) sollte verwendet werden - unabhängig vom Alter (II-A).
- Die vorhandene Evidenz reicht nicht aus um ein exaktes Startalter für das HPV-Screening zwischen 30 und 34 Jahren zu empfehlen. Das Routine-HPV-Screening sollte nicht unter 30 Jahren beginnen (I-E).
- Das Screeningintervall für Frauen mit negativem primären HPV Testergebnis sollte nicht weniger als 5 Jahre betragen (I-A) und kann in Abhängigkeit des Alters und der Screeningvorgeschichte auf bis zu 10 Jahre ausgedehnt werden (III-C).
- Einige Frauen könnten einen HPV Test ablehnen. In diesem Fall kann eine zytologische Untersuchung durchgeführt werden (VI-C).
- Screeningprogramme mit primärem HPV Test müssen spezifische Triage-, Überweisungs- und Wiedervorstellungsalgorithmen vorhalten. Hier muss auch festgelegt sein, wann eine Frau mit einem positiven HPV Test wieder zum Routinescreening eingeladen wird. (VI-A).
- Screeningprogramme sollten das Management HPV-positiver Frauen beobachten. Dies sollte die Compliance nach positiven Screeningbefunden, sowie die Befunde von Triage, Wiedervorstellung, Kolposkopie, Biopsien und Therapie mit einschließen (VI-A).
- Die Algorithmen zu Triage, Wiedervorstellung und erneutes Testen sollten regelmäßig begutachtet und wenn notwendig überarbeitet werden (VI-A).
- Frauen mit positivem primärem HPV Nachweis sollten ohne Verzögerung zytologisch untersucht werden (Zytologie Triage) (I-A). Die Zytologie sollte bevorzugt aus dem Probengefäß des HPV Abstriches erfolgen. (VI-A).
- Eine direkte Überweisung zur Kolposkopie für alle HPV-positiven Frauen wird nicht empfohlen (I-D).
- Das Monitoring populationsbasierter Zervixkarzinom-Screeningprogramme sollte die in den Europäischen Leitlinien definierten Parameter enthalten (I-D).
- Frauen, die nicht am Screening teilnehmen, sollten eine persönliche Erinnerung erhalten (I-A). Diese sollte schriftlich erfolgen und sollte einen festen Termin enthalten (Tag, Zeit und Ort) und Anweisungen zur Terminänderung, falls erforderlich (II-A).
- Die klinische Genauigkeit eines primären HPV Nachweises in Selbsttests ist ausreichend, um organisierte, populationsbasierte Pilotprogramme durchzuführen für Frauen, die trotz persönlicher Einladung und Erinnerung nicht am Screening teilgenommen haben.

13. Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge

M. Jentschke⁵⁶, M. Pawlita⁵⁷, O. Reich⁵⁸, U. Freitag⁵⁹, P. Hillemanns⁶⁰

13.1. Einführung

Die Hauptrisikogruppe für ein invasives Zervixkarzinom in den Ländern mit etabliertem Früherkennungssystem sind Frauen, die zu selten oder gar nicht an den Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen (sog. Non-Responder). Eine bevölkerungsbezogene Erhebung aus Mecklenburg Vorpommern anhand des Krebsregisters zeigte, dass zwischen 2004 und 2009 bei 60% aller Frauen mit invasivem Zervixkarzinom im zurückliegenden Fünfjahreszeitraum keine Vorsorge erfolgte. Weitere 31% wiesen keine jährliche Vorsorge auf. Somit traten über 90% der invasiven Zervixkarzinome bei Frauen auf, die in den zurückliegenden 12 Monaten keine Früherkennungsuntersuchung in Anspruch genommen hatten, mehrheitlich auch nicht innerhalb der letzten 5 Jahre. Zudem handelte es sich bei 86% der betroffenen Frauen bereits um fortgeschrittenere Tumoren (Stadium T1b und schlechter), während 54% der im Rahmen der regulären Vorsorge diagnostizierten invasiven Karzinome lediglich mikroinvasiv waren (Stadium T1a) [61]. Ähnliche Daten gibt es auch aus Schweden oder Kalifornien [260, 426, 427].

Die Verbesserung der Zervixkarzinomfrüherkennung bei Non-Respondern hat daher ein großes Potential, die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland deutlich zu senken. Dies kann über eine Verbesserung der Teilnehmerate der betroffenen Frauen an den angebotenen Früherkennungsuntersuchungen erfolgen, beispielsweise durch Einladungsschreiben. Falls das Einladungsschreiben erfolglos ist, kann den Non-Respondern alternativ zur normalen Früherkennung ein Vaginal-Selbstabstrich auf HPV für zu Hause angeboten werden. Hierfür gibt es eine Reihe unterschiedlicher kommerzieller und nicht-kommerzieller Instrumente, die zervikales und vaginales Zellmaterial entweder per Vaginalspülung (sog. Lavagesysteme) oder mittels Bürste oder Kunststoffkopf aufnehmen (sog. Trockensysteme).

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

⁵⁶ M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott

⁵⁷ M. Pawlita: keine angegeben.

⁵⁸ O. Reich: Vortragshonorar: Roche, GSK, Sanofi Pasteur und Hologic

⁵⁹ U. Freitag: Beratertätigkeit, Vortragshonorar, Kongresseinladungen: Sanofi Pasteur MSD

⁶⁰ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD, Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung

13.2. Einladungsschreiben

13.1	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊖⊖	Wiederholte Einladungsschreiben im Rahmen eines organisierten Screenings erhöhen die Teilnahme rate von den Frauen, welche die reguläre Früherkennungsuntersuchung nicht in Anspruch genommen haben, geringfügig.
	Metaanalysen: [428-432]
	Konsensusstärke: 76%

Die Frage, ob sich mit Hilfe von Einladungsschreiben die Teilnahme rate von Non-Respondern an der normalen Früherkennung erhöhen lässt, wurde in mehreren Metaanalysen untersucht, darunter auch in einem ein Cochrane Review ([433]) von zwölf Studien mit insgesamt 99.651 Teilnehmern. Alle Metaanalysen zeigen eine signifikant höhere Teilnahme rate von Frauen, die ein Einladungsschreiben erhielten, im Vergleich zu Frauen, bei denen keine Intervention erfolgte. Der Effekt bewegt sich zwischen RR 1,44 (95% CI: 1,24 – 1,52) und 1,74 (95% CI 1,58 – 1,92).

Fast alle Primärstudien wurden in organisierten Screeningsettings durchgeführt, daher sind die Ergebnisse nur bedingt auf das deutsche nicht-populationsbasierte Früherkennungssystem übertragbar. Publierte deutsche Daten gibt es bisher quasi nicht. Die zwischen 2005 und 2007 in Mainz durchgeführte bevölkerungsbezogene MARZY-Studie, bei der 5.000 Frauen Einladungsschreiben erhielten, befindet sich aktuell noch in der Auswertung [434]. Die den Metaanalysen zugrunde liegenden Studien wiesen zudem eine große Heterogenität auf. Aufgrund dessen und der erschwerten Übertragbarkeit auf das deutsche System wurde lediglich von einem niedrigen Evidenzniveau ausgegangen.

Die Antwortrate auf Einladungsschreiben ist bei Frauen aus niedrigen sozialen Schichten geringer [431]. Dies ergab auch eine bereits veröffentlichte Subgruppenanalyse der MARZY-Studie an 807 Nichtteilnehmerinnen: Höheres Alter (OR 1,04; 95% CI: 1,02-1,05), niedriges Bildungsniveau (OR 1,74; 95% CI: 1,32-2,31) und Migrationshintergrund (OR 1,60; 95% CI: 1,17-2,20) wurden als Risikofaktoren für eine Nichtteilnahme identifiziert [435].

Mehrere Metaanalysen zeigen darüber hinaus, dass Einladungsschreiben, die von Hausärzten oder den Frauen bekannten Ärzten unterschrieben sind, eine höhere Antwortrate auslösen, als Schreiben die ohne Unterschrift eines bekannten Arztes verschickt werden (RR 1,20; 95% CI: 1,10 – 1,30; [428, 429]). Effektiver sind auch Einladungsschreiben mit einem festen Terminangebot im Gegensatz zu offenen Aufforderungen zur Teilnahme (RR 1,49; 95% CI: 1,27 – 1,75 bzw. RR 1,57; 95% CI: 1,43 – 1,72; [429, 433]).

13.3. HPV-Selbstabnahme

13.2	Evidenzbasiertes Statement
Empfehlungsgrad B	Mit dem HPV-Selbstabstrich lässt sich die Teilnahmerate bei den Frauen verdoppeln, die mittels Einladung nicht an der Krebsfrüherkennung teilgenommen haben.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	de Novo: [240, 241, 436-443]
	Konsensusstärke: 81%

13.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Diesen Frauen (Non-Respondern) sollte daher die Möglichkeit zum Selbstabstrich gegeben werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	de Novo: [240, 241, 436-443]
	Konsensusstärke: 87%

Es gibt unterschiedliche Gründe für Frauen, nicht an der regulären Früherkennung teilzunehmen. Dies können neben organisatorischen (z.B. Anreise zum Arzt, Zeitmangel), wirtschaftlichen und bildungsbedingten Faktoren auch persönliche Gründe wie Schamgefühl oder Unwohlsein während der Untersuchung sein [444]. Der vaginale Selbstabstrich zum Nachweis von HPV bietet die Möglichkeit, die Teilnahmerate am Screening unter diesen Frauen zu erhöhen. So haben mehrere Studien eine positive Grundeinstellung und hohe Akzeptanz von Frauen gegenüber dem Selbstabstrich gezeigt [445-447].

Die Teilnahmerate von Frauen, die unregelmäßig oder noch nie am Screening teilgenommen haben, ist mittels Selbstabstrich mehr als doppelt so hoch wie per Einladungsschreiben zur normalen Früherkennungsuntersuchung (relative Teilnahmerate: 2,71, 95% CI = 1,45 - 5,08). Die absolute Differenz zwischen beiden Gruppen beträgt 14% [240, 241, 436-443, 448]. Über 85% der Frauen dieses Kollektivs beschreiben den Selbstabstrich als einfach und über 75% würden diesen Test einer herkömmlichen Vorsorgeuntersuchung vorziehen [436, 438, 439, 449].

Zur Akzeptanz eines Vaginal-Selbstabstriches liegen auch Daten einer deutschen Studie vor, bei der Patientinnen einer internistischen Ambulanz um Durchführung eines Selbstabstriches gebeten wurden [450]. Die Teilnahmerate lag bei 78%, keine der Teilnehmerinnen unter 35 Jahren hatte Schwierigkeiten bei der Anwendung (1,9% der Frauen über 35 Jahre). Einen Selbstabstrich zu Hause würden 97% der Teilnehmerinnen grundsätzlich durchführen, aber nur 24% der Frauen über 35 Jahre würden den Selbstabstrich einer gynäkologischen Untersuchung vorziehen.

Ein entscheidender Aspekt der HPV-Selbstabnahme ist die Compliance nach einem positiven HPV Nachweis im Selbstabstrich. Verweigert eine Frau die Folgeuntersuchungen nach positivem Selbstabstrich, so ergibt sich kein klinischer Benefit (Reduktion der Krebsinzidenz) aus der höheren primären Teilnehmerate. In der von Arbyn und Verdoodt erstellten Metaanalyse (s. Leitlinienreport) zeigte sich im Selbstabnahmearm [240, 241, 436, 437, 439-443, 448] eine relativ hohe Rate an Folgeuntersuchungen von 86% (95% CI = 77-94%). Im Vergleich dazu lag die Compliance im Kontrollarm (Einladung zu üblichem zytologischem Abstrich) zwischen 56 und 100% [240, 241, 443]. Insgesamt ergab sich eine nicht-signifikant niedrigere Abklärungsrate nach positivem Screeningtest im Selbstabnahmearm (relative Compliance 0,77, 95% CI 0,50-1,20; absolute Differenz: -10%, 95% CI = -38-18%).

13.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Der HPV-Selbstabstrich im Screening soll den Frauen vorbehalten bleiben, die sich nicht an der Krebsvorsorgeuntersuchung beteiligen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	de Novo: [240, 283, 448, 451-481]
	Konsensusstärke: 93%

In der Metaanalyse von Arbyn et al. [291] wurden 36 Studien mit insgesamt 154.556 Teilnehmerinnen zur Qualität des Selbstabstriches im Vergleich zum professionell gewonnenen Abstrich ausgewertet. Insgesamt zeigte sich für den HPV Selbstabstrich eine signifikant niedrigere Sensitivität um 12% für die Detektion von CIN 2+ und um 11% niedrigere Sensitivität für die Detektion von CIN 3+ im Vergleich zum professionell entnommenen HPV Abstrich. Darüber hinaus war auch die Spezifität zum Ausschluss von CIN 2+ um 4% niedriger.

Die Qualität des Selbstabstriches wurde nicht von der Art des Abstrichinstruments beeinflusst; Ausnahme war lediglich der HPV Nachweis von Tampons mit einer erheblich geringeren Sensitivität. Einen Einfluss auf die Sensitivität des Selbstabstriches hatte allerdings die Art des HPV Nachweises. Geschah dieser nicht mittels PCR basierten Verfahren, sondern per Hybrid Capture 2 (Signalamplifikation), Cervista oder APTIMA, so war die Sensitivität des Selbstabstriches unabhängig vom Abstrichsystem signifikant niedriger als der professionelle HPV Abstrich (s. [Tabelle 13.1](#)). Dies könnte möglicherweise an der niedrigeren Sensitivität dieser Testverfahren im Vergleich zu PCR basierten HPV Tests im Vaginalabstrich liegen. Eine interne zelluläre Kontrolle des HPV-Testverfahrens erscheint insbesondere für den Selbstabstrich sinnvoll, kann aber nicht durch die vorhandene RCT's begründet werden.

Tabelle 13.1 Subgruppen Metanalyse der relativen Sensitivität und Spezifität (mit 95% CI) für CIN 2+ des HPV Nachweises aus Selbstabstrichen im Vergleich zu professionellen Abstrichen

HPV Testverfahren	Anzahl an Studien	Relative Sensitivität	Relative Spezifität
Hybrid Capture 2	18	0.85 (0.81-0.90)*	0.96 (0.93-0.98)*
PCR GP5+/6+	5	0.95 (0.89-1.01)	1.11 (0.95-1.29)
CareHPV (RLU \geq 0.5)	1	0.90 (0.79-1.04)	0.98 (0.95-1.00)
CareHPV (RLU \geq 1)	1	0.86 (0.73-1.03)	1.00 (0.98-1.02)
PCR-SPF10	2	0.96 (0.89-1.02)	1.10 (0.85-1.41)
Abbott Real Time hrHPV Test	1	1.00 (0.75-1.34)	1.07 (0.65-1.78)
Cervista	1	0.76 (0.70-0.83)*	0.95 (0.94-0.96)*
APTIMA	1	0.64 (0.46-0.90)*	0.99 (0.98-1.01)
DNAchip	1	1.03 (0.89-1.19)	0.88 (0.55-1.42)
modifizierte GP5+/6+ PCR mit Luminex Erfassung	1	0.96 (0.75-1.24)	0.94 (0.67-1.33)
Linear Array	1	0.79 (0.54-1.16)	1.00 (0.89-1.12)
MALDI-TOF	1	1.00 (0.95-1.05)	0.98 (0.97-0.99)*
Andere nicht-GP5+/6+ PCR	7	0.82 (0.66-1.01)	1.02 (0.97-1.07)

* statistisch signifikanter Unterschied

Im Vergleich zum professionellen zytologischen Abstrich (Cut-off ASC-US) war der HPV-Selbstabstrich ähnlich sensitiv für die Detektion von CIN 3+. Für die Detektion von CIN 2+ war der HPV-Selbstabstrich weniger sensitiv. Dieses gepoolte Ergebnis wurde allerdings maßgeblich von einer Ausreißer-Studie mit extrem niedriger Sensitivität des HPV-Selbstabstrichs beeinflusst [458]. Ohne Berücksichtigung dieser Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen dem professionellen zytologischen Abstrich und dem HPV-Selbstabstrich (relative Sensitivität 0,99; 95% CI: 0,96 – 1,03; relative Spezifität 0,97; 95% CI: 0,94 – 1,00).

Legt man als Cut-off für einen positiven zytologischen Abstrich LSIL+ zugrunde, so hatte der HPV-Selbstabstrich eine signifikant höhere Sensitivität für CIN 2+ (14%) und CIN 3+ (19%), allerdings 12% weniger spezifisch im Ausschluss von CIN 2+.

14. Therapie

A. Schneider⁶¹, C. Dannecker⁶², M. Fehr⁶³, C. Grimm⁶⁴, W. Kühn⁶⁵

14.1. Welche Therapieverfahren sind für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasien geeignet?

14.1	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Schlingenexzision und Laserexzision sollen die Methoden der Wahl für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasie sein.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Leitlinienadaptation: 2014 WHO Guidelines Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ [482], ASCCP 2012 [372], NHSCSP 2010 [483]
	Konsensusstärke: 100%

14.2	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Messerkonisation kann bei der Behandlung glandulärer intraepithelialer Neoplasien als Alternative gewählt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Leitlinienadaptation: 2014 WHO Guidelines Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ [482]
	Konsensusstärke: 100%

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ⁶¹ A. Schneider: Beratertätigkeit, Vortragshonorar und Forschungsförderung: Karl Storz; GSK; Sanofi Pasteur
- ⁶² C. Dannecker: Beratertätigkeit und Vortragshonorar: GlaxoSmithKline
- ⁶³ M. Fehr: keine angegeben
- ⁶⁴ C. Grimm: Vortragshonorar: Roche. Forschungsförderung: MEDA Pharma
- ⁶⁵ W. Kühn: Vorstand AG CPC. Gelegentlich beratende Tätigkeit bei der LaserMedizinGmbH, Berlin

14.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Laservaporisation zur Behandlung von CIN 1, CIN 2 oder CIN 3 soll nach histologischer Abklärung durch Knipsbiopsien nur durchgeführt werden, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die komplette Transformationszone ist einsehbar (T-Zone Typ 1), • kein Anhalt für Veränderungen des Drüsenepithels, • kein Anhalt für ein invasives Geschehen, • keine Diskrepanz zwischen zytologischer, kolposkopischer und histologischer Einschätzung der Biologie der Veränderung, • die Patientin ist nicht älter als 50 Jahre.
	Konsensusstärke: 100%,

Für die Behandlung von Präkanzerosen der Cervix uteri stehen sowohl Exzisions- als auch Ablations-Verfahren zur Verfügung. Prinzipiell sind durch Schlingenexzision, Laserexzision, Messerexzision, Laservaporisation und Kryotherapie die Präkanzerosen der Cervix uteri komplett entfernbar und die Erkrankung heilbar. Bei CIN 2 oder CIN 3 sind Exzisionsverfahren zu bevorzugen, um etwaige invasive Läsionen histologisch zu erfassen. Bei allen Verfahren gilt es zu beachten, dass das erkrankte Gewebe komplett entfernt und das gesunde Gewebe soweit als möglich erhalten wird. Dies beugt dem Wiederauftreten der Erkrankung und dem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit wegen verkürzter Cervix uteri bei bestehendem Kinderwunsch vor.

Für die Gewebeexzision am Gebärmutterhals wird empfohlen, dass ein mittleres Volumen von weniger als 1,5 ml entfernt wird, die Nachblutungsrate innerhalb von 30 Tagen nicht über 3% liegt und die Frühgeburtsrate bei nachfolgender Schwangerschaft vor der 37. Schwangerschaftswoche nicht höher als 10% liegt [484]. Das Volumen des exzidierten Gewebes kann nach Archimedes bestimmt und die Tiefe der endozervikalen Ausdehnung der Exzision in Millimeter gemessen werden.

Beim Vergleich der verschiedenen Therapieformen kann nur für wenige Parameter ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden: für die Schlingenexzision verglichen mit Laserkonisation benötigt man signifikant weniger Zeit, für die Laserkonisation verglichen mit der Messerkonisation sowie für die Laservaporisation verglichen mit der Kryotherapie ist postoperativ die kolposkopische Beurteilung der Zervix signifikant einfacher und für die Laserkonisation verglichen mit der Messerkonisation ist die Rate an postoperativen Zervixstenosen signifikant geringer (s. [Tabelle 14.1](#)).

Tabelle 14.1 Die Cochrane Analyse von 28 randomisierten kontrollierten Studien vergleicht 7 verschiedene OP Techniken: Messerkonisation, Laserkonisation, large loop excision of the transformation zone (LLETZ), Laservaporisation, Kryotherapie, kalte Koagulation und radikale Diathermie [485]

	Therapiemethode	Vergleich	Outcome	Studienteilnehmer RR, 95% CI
Signifikanter Unterschied	Laservaporisation (Signifikant besseres Verfahren)	Kryotherapie	Inadäquate Kolposkopie postoperativ	n = 272 RR 0,38; 95%CI 0,26 - 0,56
	Laserkonisation (Signifikant besseres Verfahren)	Messerkonisation	Inadäquate Kolposkopie postoperativ	n = 160 RR 0,57; 95% CI 0,39 - 0,81
	Laserkonisation (Signifikant besseres Verfahren)	Messerkonisation	Postoperative Zervixstenose	n = 1.009 RR 0,38; 95% CI 0,19 - 0,76
	LLETZ (Signifikant besseres Verfahren)	Laserkonisation	Dauer des Eingriffes	n = 419 durchschnittliche Zeitdifferenz 11,66; 95% CI 1,37 - 21,95
Kein signifikanter Unterschied	Laservaporisation	Kryotherapie	Residuelle Dysplasie im Follow-up (CIN 1, 2 oder 3)	n = 935 RR 1,13; 95% CI 0,73 - 1,76
			Starke Schmerzen perioperativ	n = 493 RR 2,00, 95% CI 0,64 - 6,27
			Starke Blutung perioperativ	n = 305 RR 5,83; 95% CI 0,71 - 47,96
			Übelriechender Fluor	n = 400 RR 0,30; 95% CI 0,12 - 0,77
			Postoperative Zervixstenose	n = 464 RR 1,45; 95% CI 0,45 - 4,73
	Laserkonisation	Messerkonisation	Residuelle Dysplasie im Follow-up (CIN 1, 2 oder 3)	n = 194 RR 0,64; 95% CI 0,22 - 1,90

	Therapiemethode	Vergleich	Outcome	Studienteilnehmer RR, 95% CI
			Primäre Hämorrhagie	n = 316 RR 0,53; 95% CI 0,18 - 1,54
			Sekundäre Hämorrhagie	n = 359 RR 0,91; 95% CI 0,34 - 2,40
	Laserkonisation	LLETZ	Residuelle Dysplasie im Follow-up (CIN 1, 2 oder 3)	n = 889 RR 1,24; 95% CI 0,77 - 1,99
			Starke Schmerzen perioperativ	n = 594 RR 4,34; 95% CI 0,25 - 75,67
			Sekundäre Hämorrhagie	n = 889 RR 1,41; 95%CI 0,72 - 2,76
			Signifikante thermische Artefakte im Exzidat	n = 373 RR 2,38; 95% CI 0,61 - 9,34
			Inadäquate Kolposkopie postoperativ	n = 339; RR 1,38; 95% CI 0,48 - 3,97
			Postoperative Zervixstenose	n = 560 RR 1,21; 95%CI 0,57 - 2,57
			Laservaporisation	LLETZ
	Starke Schmerzen perioperativ	n = 851 RR 0,38; 95% CI 0,02 - 7,91		
	Primäre Hämorrhagie	n = 560 RR 0,35; 95% CI 0,04 - 3,14		

	Therapiemethode	Vergleich	Outcome	Studienteilnehmer RR, 95% CI
			Sekundäre Hämorrhagie	n = 231 RR 0,54; 95% CI 0,14 - 2,10
	Messerkonisation	LLETZ	Residuelle Dysplasie im Follow-up (CIN 1, 2 oder 3)	n = 279 RR 0,47; 95% CI 0,20 - 1,08
			Primäre Hämorrhagie	n = 306 RR 1,04; 95% CI 0,45 - 2,37
			Inadäquate Kolposkopie postoperativ	n = 291 RR 1,63; 95% CI 0,85 - 3,15
			Postoperative Zervixstenose	n = 249 RR 1,12; 95% CI 0,44 - 2,84

Anmerkung: Vergleiche mit Risk Ratio 0,0 sind nicht dargestellt.

Bezüglich der sicheren Entfernung von erkranktem Gewebe, Schmerzempfindung, intra- und postoperativer Blutung, postoperativem Fluor und histopathologischer Beurteilbarkeit des entnommenen Gewebes gibt es keine signifikanten Unterschiede für die evaluierten Verfahren (Cochrane [485], s. [Tabelle 14.1](#))

Die WHO Expertengruppe empfiehlt, dass Schlingenexzision anstatt Messerkonisation zur Behandlung von CIN bei Frauen, für die beide Verfahren in Frage kommen, durchgeführt werden sollte und dass Messerkonisation anstatt LEEP zur Behandlung von ACIS bei Frauen, für die beide Verfahren in Frage kommen, durchgeführt werden kann [482].

14.2. Sollte die Therapie unter kolposkopischer Kontrolle erfolgen?

14.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Therapie, ob Exzisions- oder Ablationsverfahren, soll unter kolposkopischer Kontrolle erfolgen.
	Konsensusstärke: 93%

Vor der Therapie von Frauen mit Verdacht auf eine Krebsvorstufe des unteren Genitaltraktes erfolgt eine Differentialkolposkopie mit Biopsie, damit die richtige

Indikation zur Ausdehnung und zur Art des Eingriffes gestellt wird ([483], S. 37). Die Behandlung selbst sollte unter Vergrößerungskontrolle erfolgen. Es gibt jedoch keine vergleichenden Studien zu mit und ohne Vergrößerungskontrolle, u.a. deshalb, weil es in anglo-amerikanischen Ländern selbstverständlich ist, dass die Therapie unter kolposkopischer Sicht erfolgt. In einer prospektiv randomisierten Studie wurden zwei Vergrößerungstechniken verglichen (binokulares Kolposkop versus bildschirmgesteuerte Optik). Es wurde gezeigt, dass das mittlere Volumen des durch Schlingenexzision entfernten Gewebes bei einer R1 Rate von unter 10% bei 1,2 ml lag, wenn unter Vergrößerungskontrolle operiert wird [486].

Unter Vergrößerung wird der Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe knapp gewählt und damit gesundes Gewebe geschont. Zudem kann die Blutstillung gezielt erfolgen, ohne umliegendes Gewebe unnötig zu koagulieren und zu zerstören. Es gelingt unter kolposkopischer Sicht leichter, die Gewebeprobe als ein komplettes und intaktes Operationspräparat (in ca. 80%) zu gewinnen ([483], S. 38).

14.3. Management der CIN

14.3.1. Abwarten, Kontrolle oder Therapie der CIN 1

14.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei histopathologisch gesicherter CIN 1 soll abgewartet und die Patientin nach 6 Monaten wieder evaluiert werden ⁶⁶ .
	Leitlinienadaptation: ASCCP Guidelines 2012 [372]
	Konsensusstärke: 100%

14.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine CIN 1 mit einer Pap Gruppe IVa oder schwergradiger assoziiert ist und die Läsion kolposkopisch nicht adäquat beurteilbar ist und sich in die Endozervix ausdehnt, soll eine histopathologische Evaluierung des Endozervikalkanals erfolgen.
	Konsensusstärke: 87%

Niedriggradige CIN haben eine hohe spontane Abheilungsrate. In einer brasilianischen Studie heilten 90% der zytologischen LSIL innerhalb 24 Monaten ab [487]. In einer niederländischen Studie über 4 Jahre heilten alle LSIL, welche mit nicht-onkogenen HPV Typen assoziiert waren und 70% der LSIL-Patientinnen mit onkogener HPV Infektion ab [488]. Bei Adolescentinnen ist die Abheilungsrate von LSIL für Patientinnen mit Nachweis von high-risk HPV Typen innert 36 Monaten 91% unabhängig vom Typ der HPV Infektion [489]. Bei einer durch kolposkopisch gezielte Biopsie gesicherten CIN 1

⁶⁶ Kommt eine exspektative Verlaufsbeobachtung oder ein rein ablatives Therapieverfahren zum Einsatz, wird empfohlen, dass eine kolposkopische Expertise mit einem positiven Vorhersagewert für CIN 2 oder CIN 3 von mindestens 65% besteht 483. Colposcopy and programme management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2010 [cited 2016 15.01.2016]; 2:[NHSCSP Publication No 20]. Abgerufen von: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/436873/nhscsp20.pdf.

beträgt das Risiko der Entwicklung einer CIN 2/3 innerhalb den nächsten 2 Jahren nur 13% [490].

Ergibt die kolposkopische Abklärung bei zytologischem Verdacht auf CIN 1 (s. Kapitel VI „Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus“) den histopathologischen Nachweis von CIN 1, so wird die Patientin bzgl. einer Kontrolluntersuchung oder Behandlung beraten. Das Risiko für eine okkulte CIN 3+ korreliert direkt mit dem zytologischen Vorbefund: liegt ein Pap Gruppe IIID1 oder HPV positiver Pap II-p vor, beträgt das 5 Jahres Risiko für CIN 3+ 3,8%, bei Pap IIID2 oder IVA-p in der Vorgeschichte beträgt das 5 Jahres Risiko 15% ([372], S16).

Bei Frauen mit histopathologisch gesicherter CIN 1 und leichtgradigen zytologischen Veränderungen in der Vorgeschichte (z.B. PapIIID1 oder HPV positiver Pap II-p) wird nach einem Jahr eine Kontrolle mit Zytologie und HPV Nachweis empfohlen ([372], S.17).

Wenn CIN 1 für 2 Jahre persistiert, dann ist sowohl die chirurgische Behandlung als auch weitere Beobachtung möglich. Für die Behandlung sind Ablation und Exzision möglich ([372], S17).

Bei kolposkopisch komplett beurteilbarer Platten-Zylinderepithelgrenze und vorheriger histopathologischer Evaluierung durch kolposkopisch entnommene Biopsie, die eine glanduläre und invasive Läsion ausgeschlossen hat, sowie fehlender Diskrepanz zwischen zytologischem, kolposkopischem und histologischem Befund sowie Alter jünger als 51 Jahre kann die Laservaporisation eingesetzt werden⁶⁶ (s. 14.1).

Bei inadäquater kolposkopischer Aussage, Verdacht auf endocervikale CIN 2 oder CIN 3 oder Zustand nach früherer Behandlung einer CIN wird die Exzision mit kompletter histopathologischer Evaluierung empfohlen ([372], S17).

Frauen mit Nachweis von CIN 1 in der ECC haben ein niedriges Risiko für CIN 2 und CIN 3 ([372], S17). Wird eine CIN 1 histopathologisch in einer endozervikalen Biopsie nachgewiesen bei leichtgradigen zytologischen Veränderungen mit oder ohne HPV Nachweis in der Vorgeschichte, ist die Beobachtung mit einer Kontroll-Evaluierung der Endozervix in 12 Monaten möglich.⁶⁶

Die endozervikale Kürettage mit unauffälligem histopathologischen Ergebnis schließt eine CIN 3+ nicht mit letzter Sicherheit aus. Je älter die Patientin, umso größer ist das Risiko für das Vorliegen einer endozervikalen schwergradigen Veränderung und umso großzügiger sollte man die Indikation zu einem exzidierenden Verfahren stellen.

Falls eine rein ektozervikal liegende CIN I behandelt werden soll (z.B. auf Wunsch der Patientin) sind ablative Verfahren wie die Laservaporisation zu bevorzugen. Bei einer Ausdehnung in den Endozervikalkanal ist eine histopathologische Evaluierung des endozervikalen Anteiles der Läsion empfohlen ([483], S. 31; [372], S. 18).

Eine Hysterektomie als primäre Therapie sollte bei histologisch nachgewiesener CIN 1 ohne Zusatzindikation nicht durchgeführt werden. Vor Hysterektomie bei V.a. CIN ist eine kolposkopische Untersuchung mit Biopsie empfohlen ([483], S.62).

14.3.2. Kontrolle oder Therapie der CIN 2

14.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ist bei histopathologisch gesicherter CIN 2 durch komplettes Einsehen der Platten-Zylinderepithelgrenze die gesamte Läsion beurteilbar, soll abgewartet und die Patientin nach 6 Monaten wieder untersucht werden ⁶⁶ .
	Leitlinienadaptation: ASCCP Guidelines 2012 [372], NHSCSP May 2010 [483]
	Konsensusstärke: 100%

14.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ist die Platten-Zylinderepithelgrenze bei histopathologisch gesicherter CIN 2 nicht komplett einsehbar und/oder liegt mind. ein Pap IVa vor, soll eine histopathologische Evaluierung des Endozervikalkanals erfolgen.
	Konsensusstärke: 100%

Ergibt die Abklärung bei zytologischem Verdacht auf CIN 2 (s. Kapitel VI „Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus“) den histopathologischen Nachweis von CIN 2 kann operativ oder konservativ vorgegangen werden.⁶⁶ Ein konservatives Vorgehen unter zytologischer und kolposkopischer Kontrolle wird bei Frauen jünger als 25 Jahre oder bei Schwangeren empfohlen ([372], S.14).

Bei kolposkopisch komplett beurteilbarer Platten-Zylinderepithelgrenze und vorheriger histopathologischer Evaluierung durch kolposkopisch entnommene Biopsie, die eine glanduläre und invasive Läsion ausgeschlossen hat, sowie fehlender Diskrepanz zwischen zytologischem, kolposkopischem und histologischem Befund sowie Alter jünger als 51 Jahre kann neben einem Exzisionsverfahren auch die Laservaporisation zur Anwendung kommen⁶⁶. (s. 14.1). Bei kolposkopisch nicht komplett beurteilbarer Platten-Zylinderepithelgrenze oder V.a. auf endozervikale CIN 2 in der Zytologie oder ECC erfolgt ein Exzisionsverfahren mit histopathologischer Evaluierung und ein ablatives Verfahren wird nicht empfohlen. ([483] S.38)

Persistiert eine CIN 2 über 24 Monate, wird die Läsion chirurgisch entfernt und histopathologisch untersucht ([372], S. 14).

Eine Behandlung der CIN 2 durch primäre Hysterektomie erfolgt nur bei Vorliegen einer Zusatzindikation und präoperativem Ausschluss eines invasiven Karzinoms.

14.3.3. Therapie der CIN 3

14.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histopathologisch gesicherte CIN 3 soll entfernt werden.
	Leitlinienadaptation: ASCCP Guidelines 2012 [372], NHSCSP May 2010 [483]
	Konsensusstärke: 100%

Ergibt die Abklärung (s. Kapitel „[Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus](#)“) den histopathologischen Nachweis von CIN 3, erfolgt die operative Sanierung ([372], S.20; [483] S.38). Derzeitiger Standard ist die gewebeschonende Entfernung der Läsion im Gesunden unter kolposkopischer Führung, in den meisten Fällen einschließlich der Transformationszone⁶⁶.

Bei einer T Zone Typ 2 oder 3 kann die Tiefe der Läsion in den Endozervikalkanal durch Aufspreizen oder Endocervikoskopie bestimmt, und bis zu dieser Tiefe die Veränderung im Gesunden entfernt werden.

Bei Frauen mit Kinderwunsch wird möglichst viel gesundes Gewebe erhalten. Dies impliziert nicht, dass bei Frauen ohne Kinderwunsch keine Rücksicht auf gesundes Gewebe zu nehmen ist, da mit zunehmenden Volumen des entfernten Gewebes das Risiko für postoperative Komplikationen wie Blutung und Stenose steigt.

Es ist unklar, ob bei Läsionen, die nicht alle Quadranten betreffen, die alleinige Entfernung der kolposkopisch sichtbaren CIN-Läsionen ausreicht, oder ob die gesamte Transformationszone mitentfernt werden soll. Da die squamo-columnar (SC) junctional Zellen im Bereich der gesamten PZG vorliegen und wahrscheinlich für die Entstehung HPV-assoziiertes Zervixkarzinoms verantwortlich sind, ergibt sich die Rationale für Entfernung der Transformationszone [13]. Im Wissen um die positive Korrelation von Resektatgröße und dem Risiko geburtshilflicher Komplikationen werden jedoch Frauen mit CIN 3 zunehmend konservativer therapiert, was jedoch möglicherweise mit einem Anstieg von CIN-Rezidiven und Zervixkarzinomen assoziiert sein könnte [491].

Die histopathologische Untersuchung des gesamten entfernten Gewebes ist obligat.

14.3.4. Therapieempfehlungen für Adolescentinnen

14.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Frauen bis 24 Jahren mit histopathologisch gesicherter CIN 2 soll, bei CIN 3 kann eine konservative Strategie verfolgt werden, vorausgesetzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Läsion ist in ihrer gesamten Ausdehnung kolposkopisch überwachbar und • enthält keine atypische glanduläre Komponente und • ein invasives Geschehen ist mit hoher Sicherheit ausgeschlossen. <p>Bei Persistenz der CIN 2 für mehr als 24 Monate bzw. der CIN 3 für mehr als 12 Monate oder Ausdehnung der Läsion nach endozervikal, sollte eine Therapie erfolgen.</p> <p>Die Therapie soll gewebeschonend durchgeführt werden⁶⁶.</p>
	Konsensusstärke: 100%

14.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die konservative Behandlung der CIN 3 sollte bei Frauen bis 24 Jahren in einer zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde (s. Kapitel 11.6, S. 107) stattfinden.</p>
	Konsensusstärke: 100%

Bei CIN 3 ist eine engmaschige Kontrolle mittels Kolposkopie, Zytologie und HPV Nachweis möglich, da bis zu einem Drittel der CIN 3 regredieren können [26]. Über einen Zeitraum von bis 30 Jahren progredieren 30-70% der CIN 3 zum Karzinom [492].

Bei histopathologischem Nachweis von CIN 2 oder CIN 3 und kolposkopisch komplett einsehbarer Platten-Zylinderepithelgrenze wird bei Adolescentinnen in 6-monatigem Abstand mittels Kolposkopie, Zytologie und HPV Nachweis die Läsion überwacht. Glanduläre Veränderungen und Verdacht auf Invasion sind für dieses Vorgehen ausgeschlossen, ebenso wie bei Diskrepanz zwischen zytologischen, kolposkopischen und histologischen Befunden ([372], S. 21; [483] S. 34).

Progrediert oder persistiert die Läsion für die Dauer von 24 Monaten bei CIN 2 oder persistiert die Läsion für die Dauer von 12 Monaten bei CIN 3, dann erfolgt die chirurgische Sanierung inklusive histopathologischer Analyse ([372], S. 21).

Die chirurgische Sanierung mit histopathologischer Aufarbeitung erfolgt primär, wenn bei CIN 2 oder CIN 3 die Platten-Zylinderepithelgrenze nicht einsehbar ist und/oder zytologisch der Verdacht auf eine endozervikale CIN 3 besteht ([372], S. 21).

14.3.5. Ist ein Exzisionsverfahren der Hysterektomie beim zervikalen Adenocarcinoma in situ (ACIS) gleichwertig?

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die definitive histopathologische Diagnose des ACIS (in Differentialdiagnose zum invasiven Adenokarzinom) soll mittels eines Exzisionsverfahrens erfolgen.</p> <p>Für die definitive Behandlung des ACIS sollte bei abgeschlossener Familienplanung eine Hysterektomie durchgeführt werden.</p> <p>Bei nicht abgeschlossener Familienplanung soll eine Entfernung im Gesunden gefolgt von Nachbeobachtung mittels Kolposkopie, Zytologie und HPV Nachweis erfolgen.</p>
	Leitlinienadaption: ASCCP Guidelines 2012 [372], NHSCSP May 2010 [483]
	Konsensusstärke: 92%

Bei zytologischem Verdacht auf ACIS oder histologischer Diagnose eines Adenocarcinoma in situ (ACIS) der Cervix uteri erfolgt primär ein Exzisionsverfahren mit endozervikaler Kürettage, um ein invasives Adenokarzinom auszuschließen ([372], S. 21-22; [483], S.57). Beim ACIS sind häufig endozervikale Drüsenkrypten befallen, und es kann eine diskontinuierliche Ausbreitung vorliegen. Daher ist eine Entfernung im Gesunden (R0 Resektion) bei ACIS schwieriger zu erreichen als bei CIN 3. Auch eine Entfernung im Gesunden schließt verbliebene ACIS-Anteile in der Restzervix nicht aus.

Bei befallenen Resektaträndern oder ACIS in der endozervikalen Kürettage bei bestehendem Kinderwunsch erfolgt die Re-Exzision. Alle 6 Monate erfolgt eine Reevaluation mit Kolposkopie, Zytologie, HPV-Test und endozervikaler Probeentnahme ([372], S.21-22).

Bei Frauen mit Kinderwunsch, bei denen durch exzidierende Verfahren das Adenocarcinoma in situ nicht komplett entfernt werden kann, bleibt als letzte Option, die einfache Trachelektomie, wobei die im Rahmen der Trachelektomie verbleibende Endozervix mittels Schlingenexzision bis zum inneren Muttermund komplett entfernt werden kann und eine prophylaktische Cerclage vor oder in der Schwangerschaft erfolgt, ggfs. kombiniert mit einem totalen Muttermundsverschluss in der Frühschwangerschaft.

14.3.6. R0 Resektion und Vorgehen bei R1 Resektion

14.13	Empfehlung
EK	Die R0-Resektion der CIN 3 soll angestrebt werden.
	Leitlinienadaption: NHSCSP [483]
	Konsensusstärke: 75%

35.109 Frauen, von denen 8091 (23%) mindestens einen befallenen Schnitttrand im OP Präparat hatten, wurden in einer Metaanalyse evaluiert. Nach R1 Resektion liegt das relative Risiko für postoperatives CIN 2/3 bei 6,1 und Rezidive wurden bei 597 von

3335 (18%) Patientinnen mit R1 versus 318 von 12 493 (3%) Patientinnen mit R0 festgestellt. Die Autoren folgern, dass eine inkomplette Resektion vermieden werden soll [493].

Frauen, bei denen eine CIN 3 nicht im Gesunden exzidiert wurde, insbesondere endozervikal, haben ein signifikant erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung ([483], S.39). Daher wird immer die Entfernung der CIN 3 im Gesunden angestrebt.

Bei Vorliegen einer T-Zone Typ 3 kann versucht werden, den endozervikalen Übergang zwischen der Läsion und dem normalen Zylinderepithel durch Aufspreizen oder Endozervikoskopie zu identifizieren, um die Ausdehnung der Konisation festzulegen.

Der entscheidende Ergebnisparameter für eine Dysplasiesprechstunde/-einheit ist jedoch nicht der R-Status, sondern die Rate an Rezidiven von CIN 2 oder CIN 3 nach operativer Behandlung, die nicht höher als 5% in einem postoperativen Nachsorge-Zeitraum von 12 Monaten liegen sollte ([483], S.44-45). Es wird empfohlen, dass bei der zytologischen Kontrolluntersuchung 6 Monate nach Therapie mehr als 90% der Abstriche der Patientinnen keine Dyskariosen aufweisen. ([483] S.44-45).

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei einer R1-Situation nach chirurgischer Entfernung einer CIN 3 und fehlendem Verdacht auf ein invasives Karzinom soll primär die zytologische und HPV-basierte Nachkontrolle nach 6 Monaten erfolgen.</p> <p>Zeigen die Befunde der Nachbetreuung, dass eine Persistenz der CIN 3 vorliegt, soll erneut operiert werden.</p>
	Konsensusstärke: 100%

Bei CIN 2 oder CIN 3 an den Resektaträndern des Operationspräparates oder in der endozervikalen Kürettage erfolgt eine zytologische Kontrolle mit endozervikaler Probenentnahme (Cytobrush), eine kolposkopische Evaluierung und eine Untersuchung auf HPV 6 Monate nach Konisation ([372], S. 21).

Ergeben diese Untersuchungen den Verdacht auf Persistenz von CIN 2 oder 3 erfolgt die histologische Abklärung (Knipsbiopsie, endozervikale Kürettage) und bei histopathologischem Nachweis von CIN 2 oder CIN 3 die erneute operative Sanierung mit dem Ziel der Entfernung im Gesunden ([372], S. 21).

Eine Hysterektomie kann der Patientin angeboten werden, falls eine erneute Gebärmutter-erhaltende Operation technisch schwer machbar oder nicht sinnvoll erscheint oder Zusatzindikationen vorliegen; vorher sollte das Vorliegen eines invasiven Karzinoms ausgeschlossen werden ([483], S.50).

Zur Qualitätssicherung sollte die sofortige Re-Konisation bei positivem Absetzungsrand innerhalb von 3 Monaten bei weniger als 5% aller Patientinnen erfolgen (entsprechend DKG Zertifizierungsanforderungen).

14.3.7. Sollten Exzidate immer hochgradige präkanzeröse Befunde enthalten?

Operative Eingriffe am Gebärmutterhals, die mit Gewebeverlust einhergehen, dienen vorwiegend dazu, schwergradige Präkanzerosen (CIN 3) zu entfernen. Das Fehlen einer CIN 2 oder CIN 3 im Exzidat zeigt aber nicht automatisch eine falsche Indikationsstellung an: durch eine präoperative Biopsie kann die Läsion auch einmal komplett entfernt worden sein.

85% der therapeutischen Gewebexzisionen aus dem Gebärmutterhals sollten CIN 2 und/oder CIN 3 enthalten, da eine komplette Entfernung einer schwergradigen Präkanzerose durch Biopsie eher die Ausnahme darstellt (Zertifizierungssystem für Gynäkologische Dysplasie-Einheiten nach DKG, DGGG, AG-CPC und AGO). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass in den letzten Jahren häufig die Entnahme von mehr als einer Biopsie im Rahmen der differentialkolposkopischen Abklärung erfolgt, was potentiell eine höhere Raten an CIN 2- oder CIN 3-negativen Gewebexzisionen zur Folge hat.

14.3.8. Histopathologische Beurteilung des Konisats/ Exzidats

Alle Biopsien, exzidierten Gewebeanteile und Abradate werden histopathologisch untersucht. Dabei werden Serienschritte durchgeführt, mit denen das gesamte Gewebe aufgearbeitet wird. Die Anwendung von immunhistochemischen Markern kann hilfreich sein. Es wird eine Aussage zum Schweregrad der Veränderung, zum endozervikalen/ektozervikalen Resektionsrand und zur Beurteilbarkeit des Präparates gemacht.

Liegt ein invasives Geschehen vor, werden der Tumortyp, der Differenzierungsgrad, die vertikale und horizontale Ausdehnung, der potentielle Einbruch von Tumorzellen in Lymph- und/oder Blutgefäße (L und V) und/oder (Nervenscheiden Pn) sowie der Resektionsstatus beschrieben.

14.3.9. Blutungskomplikationen nach chirurgischer Therapie

Die Differentialdiagnose „Nachblutung“ umfasst ein breites Spektrum, das vom blutig-wässrigen Fluor, der zu früh oder zu spät einsetzenden oder verstärkten Periodenblutung bis zur kreislaufwirksamen arteriellen Blutung reicht. Der verminderte Einsatz von Elektrokoagulation und von Umstechungen im Rahmen gewebeschonender Operationen am Gebärmutterhals erfordert ein gut organisiertes postoperatives Management. Ein Messparameter in der postoperativen Nachsorge ist die Nachblutungsrate, die zu einer zweiten Operation und/oder einer Bluttransfusion führt. Es wurde empfohlen, dass diese Rate innerhalb von 30 Tagen nach Operation nicht über 3% liegt ([494], S.66). Konservative Maßnahmen wie temporäre Tamponade und lokale Applikation oder systemische Gabe von Hämostyptika dienen dazu, einen zweiten operativen Eingriff zu verhindern und werden in ihrer Häufigkeit nicht erfasst.

14.3.10. Spätkomplikationen (Zervixstenose, Frühgeburt)

Die endozervikale Ausdehnung (RR 1,95, 95% CI 1,02 - 3,76) und das Vorliegen einer rein endozervikal liegenden CIN (RR 5,07, 95% CI 1,96 - 14,44) waren die einzigen unabhängigen Risikofaktoren für die postoperative Entwicklung einer Zervixstenose nach Schlingenexzision. Frauen älter als 50 Jahre haben ein 3-fach erhöhtes Risiko für Zervixstenose [495].

Symptomatische Zervixstenosen können als absolut oder relativ definiert werden: Hämatometra oder stark verzögerter Abfluss des Menstrualblutes sind die Leitsymptome. Eine anatomisch definierte Zervixstenose liegt bei einem Durchmesser der Zervikalkanals von weniger als 2,5 mm vor. Das Risiko für die Entstehung von Zervixstenosen korreliert direkt mit der endozervikalen Ausdehnung des entfernten Gewebes sowie mit der endozervikalen Lage der Läsion. Daher sind Frauen, die älter sind als 50 Jahre, eher gefährdet, eine Zervixstenose zu entwickeln.

Eine Häufigkeit des Auftretens von Zervixstenosen nach Exzisions- oder Ablationsverfahren der Cervix uteri, die zu einem weiteren operativen Eingriff führen, über einen Nachbeobachtungszeitraum von 1 Jahr von nicht über 5% wird angestrebt.

Frühgeburlichkeit ist die wichtigste Spätkomplikation nach Operationen an der Cervix uteri, die es zu verhindern gilt. Dabei korreliert das Risiko für Frühgeburt direkt mit dem Volumen des entfernten Gewebes und der endozervikalen Ausdehnung der Resektion bzw. Ablation (s. [Tabelle 14.2](#) und [Tabelle 14.3](#)). Der Anteil der Frühgeburten verglichen mit Kontrollen variiert zwischen 9 und 14% versus 5 und 10%, wobei diese Raten aus Studien stammen, in denen nicht gewebeschonend operiert wurde. Daher wird nach Exzision oder Destruktion von CIN 2, CIN 3 oder ACIS eine Rate der Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche von maximal 10% angestrebt.

Tabelle 14.2 Frühgeburtsrisiko nach Konisation

Autor	Anzahl an Studien	relatives Frühgeburtsrisiko (< 37 SSW)
Kyrgiou 2006 [496]	27	Messerkonisation: 2,59 (95% CI 1,80 – 3,72; 100/704 [14%] vs 1.494/27.674 [5%]) LLETZ: 1,70 (95% CI 1,24 – 2,35; 156/1402 [11%] vs 120/1739 [7%])
Bruinsma 2011 [497]	30	Messerkonisation: 3,41 (95% CI 2,38 – 4,88; 33/204 [16%] vs 1.976/30.012 [7%]) Laserkonisation: 3,58 (95% CI 1,93 – 6,61; 41/196 [21%] vs 20/326 [6%]) LEEP: 1,85 (95% CI 1,59 – 2,15; 782/10.676 [7%] vs 26.070/645.905 [4%])

Tabelle 14.3 Frühgeburtsrisiko und Ausdehnung der Gewebeentfernung

Autor	Fallzahl	Gewebe	relatives Frühgeburtsrisiko (< 37 SSW)
Khalid 2012 [498]	321	Volumen > 6 cm ³	3,00 (95% CI 1,45–5,92; 10/48 [20,8%] vs 19/273 [7,0%])
		Dicke >12 mm	2,98 (95% CI 1,27–7,01; 5/21 [23,8%] vs 24/300 [8,0%])
Simoens 2012 [499]	97	Dicke > 10 mm	4,55 (95% CI, 1.32–15.65; 9/43 [20,9%] vs 6/86 [7,0%])

14.4. Zukünftiger Forschungsbedarf

Künftige Studien über die Behandlung von CIN und ACIS müssen sich auf nicht-invasive Therapieverfahren wie therapeutische Vakzinierung oder Einsatz lokal oder systematisch applizierter Moleküle fokussieren, um die psychische Belastung der betroffenen Frauen und die mit invasiver Therapie verbundene Morbidität zu reduzieren. Realistisch gesehen wird dieses Ziel nicht innerhalb der nächsten Dekade in den klinischen Alltag umgesetzt werden. Daher sollte die nahe Zukunft genutzt werden, um die Gewebeschonung der Exzisionsverfahren ohne Einschränkung der kompletten Entfernung des erkrankten Gewebes zu verbessern.

Dabei sollte zudem die Frage nach dem Ausmaß des zu resezierenden Areals beantwortet werden, insbesondere, ob wegen potentiell erhöhtem Risiko für Rezidiv oder Persistenz die alleinige knappe Resektion der CIN-Läsion ausreicht, oder ob zusätzlich auch ein zirkulärer Saum der Transformationszone entfernt werden soll. Zur Beantwortung dieser Frage ist eine prospektive randomisierte Studie erforderlich.

Diese Leitlinie soll einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität von Frauen mit der Diagnose „CIN und ACIS“ leisten. Ob es durch die konsequente Umsetzung der Behandlungsempfehlungen gelingt, die unerwünschten Lang- und Kurzzeitkomplikation nach Behandlung einer CIN bzw. eines ACIS zu senken und somit die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu verbessern, sollte durch begleitende Versorgungsforschungs-Projekte an Hand der definierten Qualitätsparameter überprüft werden.

15. Schwangerschaft

C. Dannecker⁶⁷, A. Schneider⁶⁸, C. Grimm⁶⁹

15.1. Einführung

Die Inzidenz einer CIN in der Schwangerschaft wird in der Literatur mit 0,6 – 10 /1000, die für das invasive Karzinom 10 – 1000/ 100.000 Schwangerschaften angegeben [500, 501]. Eine systematische Literatursuche zeigt, dass für den Themenkomplex Zervixdysplasien und Schwangerschaft keine prospektiven und randomisierten Studien existieren, so dass die folgenden Ausführungen, Empfehlungen und Statements im Wesentlichen auf retrospektive Studien basieren.

15.2. Abklärungskolposkopie in der Schwangerschaft

Es besteht Konsens, dass die Indikationen für eine Kolposkopie mit Biopsie während einer Schwangerschaft dieselben sind wie die außerhalb einer Schwangerschaft. Aufgrund physiologischer Veränderungen der Portio uteri in der Schwangerschaft [502], kann die kolposkopische Beurteilung erschwert sein und soll deshalb durch Experten, idealerweise in einer durch die DKG/AG-CPC zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde oder Dysplasie-Einheit durchgeführt werden. Manche Autoren finden einen Trend zur Überbewertung des kolposkopischen Befunds in der Schwangerschaft hin zu höhergradigen Veränderungen [503]. Bei erfahrenen Untersuchern dagegen korreliert der kolposkopische Befund gut mit den zytologischen und histologischen Ergebnissen [504]. Eine kolposkopisch zielgerichtete Biopsie soll erfolgen, um ein (mikro-)invasives Karzinom weitestgehend auszuschließen. Eine endozervikale Kürettage ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (EK; [372]). Zeigt die Abklärung den Verdacht auf eine geringgradige Dysplasie (zytologisch, kolposkopisch, ggf. histologisch), dann sind weitere kolposkopische oder zytologische Untersuchungen in der Schwangerschaft nicht indiziert, da eine spontane Regression in bis zu 86% der Fälle sehr wahrscheinlich ist und eine Progression zu einem Karzinom während der Schwangerschaft nahezu ausgeschlossen ist [504, 505]. Eine erneute Evaluation soll 6 – 8 Wochen nach der Entbindung erfolgen (EK; [372]). Das Vorliegen einer geringgradigen Dysplasie hat keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich des Geburtsmodus.

15.1	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Indikationen einer Kolposkopie (und ggf. Biopsie) im Rahmen einer Schwangerschaft sind dieselben wie die außerhalb einer Schwangerschaft.
	Konsensusstärke: 100%

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

⁶⁷ C. Dannecker: Beratertätigkeit und Vortragshonorar: GlaxoSmithKline

⁶⁸ A. Schneider: Beratertätigkeit, Vortragshonorar und Forschungsförderung: Karl Storz; GSK; Sanofi Pasteur

⁶⁹ C. Grimm: Vortragshonorar: Roche. Forschungsförderung: MEDA Pharma

15.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Abklärung auffälliger Gebärmutterhalskrebsscreening-Befunde sollte während einer Schwangerschaft in einer DKG/AG-CPC-zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde stattfinden.
	Konsensusstärke: 75%

15.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine endozervikale Kürettage soll während einer Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. Ein tiefer endozervikaler Abstrich sollte während einer Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.
	Konsensusstärke: 75%

15.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Schließt die Abklärung (zytologisch, kolposkopisch, ggf. histologisch) das Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie und eines Karzinoms aus, sind weitere kolposkopische und/oder zytologische Untersuchungen in der Schwangerschaft nicht erforderlich.
	Konsensusstärke: 94%

15.3. Vorgehen bei CIN 2/3 oder ACIS in der Schwangerschaft

Das Risiko einer Progression einer CIN2/3 zu einem invasivem Karzinom während der Schwangerschaft ist sehr niedrig (0 – 0,4%), wogegen die Chance für eine spontane Regression bei 48 – 70% liegt [506-509]. Aus diesem Grund – und aufgrund der möglichen Komplikationen einer operativen Therapie (siehe unten) – soll während einer Schwangerschaft keine operative Therapie einer CIN2/3 erfolgen, wenn das Vorliegen eines invasiven Karzinoms mit hoher Sicherheit (Zytologie, Kolposkopie, Biopsie) ausgeschlossen werden kann. Ist dies nicht der Fall oder besteht der Verdacht auf eine Invasion, soll eine Exzision des Befundes erfolgen. International werden Kontrolluntersuchungen in 12-wöchigen Abständen als akzeptables Vorgehen angesehen, wobei eine erneute Biopsie nur im Fall des zytologischen oder kolposkopischen Verdachts auf eine Progression des Befundes indiziert ist [372, 510]. Es besteht Einigkeit darin, dass eine Therapie bei Persistenz einer CIN3 frühestens 6 – 8 Wochen nach der Entbindung erfolgen soll. Das Vorgehen im Fall eines Karzinoms richtet sich nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL).

15.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während einer Schwangerschaft soll bei einer CIN2/3 oder einem ACIS keine operative Therapie erfolgen, wenn das Vorliegen eines invasiven Karzinoms mit hoher Sicherheit ausgeschlossen wurde.
	Konsensusstärke: 88%

15.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während einer Schwangerschaft sollen bei einer CIN2/3 oder einem ACIS kolposkopische Kontrollen erfolgen. Das Intervall sollte drei Monate betragen.
	Konsensusstärke: 100%

Falls sich durch Differentialkolposkopie ggfs. mit Biopsie und zytologischen Abstrich bei V.a. CIN 3 oder ACIS in der Schwangerschaft ein invasives Karzinom nicht ausschließen lässt, besteht die Indikation zur histologischen Abklärung durch Entfernung eines adäquat großen Gewebestückes. Idealerweise erfolgt dies zwischen 16. und 20. Schwangerschaftswoche. Die Operateure müssen auf eine stärkere Blutung vorbereitet sein und adäquat reagieren. Eine elektrische Schlingenexzision kombiniert mit bipolarer Koagulation zur Blutstillung ist hierzu ein bewährtes Verfahren. Eine anschließende Cerclage ist nicht notwendig, außer der Gebärmutterhals war schon vor dem Eingriff signifikant verkürzt.

Bei ACIS in der Schwangerschaft kann der Ausschluss einer Invasion schwierig sein und deshalb ist die Indikation zur kompletten Exzision großzügig zu stellen.

15.7	Konsensbasiertes Statement
EK	Nur wenn in der Schwangerschaft ein invasives Karzinom durch Zytologie, Kolposkopie und Biopsie nicht mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann, besteht die Indikation zur histologischen Abklärung durch ein Exzisionsverfahren.
	Leitlinienadaption: ASCCP Guidelines 2012 [372]
	Konsensusstärke: 94%

15.4. Geburtsmodus bei CIN 2/3

Es gibt nur wenige Studien, welche den Einfluss des Geburtsmodus (Sectio versus vaginale Entbindung) auf die weitere Entwicklung (Progression/Regression) einer CIN untersucht haben. Die wenigen Daten sind zudem inkonsistent. Während Ahdoot et al. eine spontane Regression in 60% der Fälle einer zytologischen HSIL nur nach vaginaler Entbindung fand (0% nach Sectio), fanden Yost et al. eine spontane Regression einer CIN3 in 70% aller Fälle unabhängig vom Geburtsmodus [506, 509]. Insgesamt besteht in der Leitliniengruppe Einigkeit darin, dass der Geburtsmodus mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die natürliche Entwicklung einer CIN hat. Das

Vorliegen einer CIN2/3 soll deshalb keinen Einfluss auf die Entscheidung bezüglich des Geburtsmodus haben.

15.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Vorliegen einer CIN2/3 soll keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich des Geburtsmodus haben.
	Konsensusstärke: 100%

15.5. Geburtshilfliche Komplikationen nach CIN Therapie

Es existieren mehrere systematisch Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, welche der Frage nachgingen, welche geburtshilflichen Komplikationen mit einer CIN-Behandlung assoziiert sind. Die drei umfangreichsten und aktuellsten dienen als Grundlage der vorliegenden Arbeit [496, 511, 512]. Während Kyrgiou et al. vier verschiedene Methoden (Messerkonisation, LEEP, Laserkonisation, Laserablation) und Arbyn et al. zusätzlich die Kryotherapie und die (obsolete) Elektrokauterisation („radical Diathermy“) in ihre Analysen einbezogen, fokussierten Jin et. al. ausschließlich auf die Therapie mittels LEEP. Insgesamt konnten keine prospektive randomisierte Studien identifiziert werden, so dass sich die Analysen auf retrospektive (und wenige prospektive) Kohortenstudien beziehen. Insofern kann die Datenlage nur als relativ schwach bezeichnet werden, obschon die verschiedenen Analysen belegen, dass insbesondere die Exzisionstherapien mit erhöhten geburtshilflichen Risiken assoziiert sind.

Da die drei Analysen keine einheitlichen Zielkriterien verwendet haben, werden die Ergebnisse im für jede Studie gesondert dargestellt:

Arbyn et al. [511]: Ein statistisch signifikanter Anstieg der perinatalen Mortalität wurde nur für die Messerkonisation belegt (RR 2,87; 95% CI 1,42 – 5,81). Zudem war die Messerkonisation mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt unter 32-34 SSW (2,78; 1,72 – 4,51) und unter 28- 30 SSW (5,33; 1,63 – 17,40) und einem Geburtsgewicht unter 2000 g (2,86; 1,37 – 5,97) assoziiert. Eine Laserkonisation hatte ein erhöhtes Risiko für ein Geburtsgewicht unter 2000g und unter 1500 g zur Folge. LLETZ/LEEP und ablativ Therapieoptionen (Kryotherapie, Laser) waren nicht mit geburtshilflichen Risiken assoziiert, die (obsolete) Elektrokauterisation („diathermy“) dagegen schon.

Kyrgiou et al. [496]: Eine Messerkonisation war signifikant mit Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW; 14% versus 5%; RR 2,59; 95% CI 1,80 – 3,72), einem Geburtsgewicht < 2500 g (2,53; 1,19 – 5,36, 12% vs. 7%) und einer erhöhten Sectiorate (3,17; 1,07 – 9,40; 9% vs. 3%) assoziiert. Die LLETZ war mit einer erhöhten Frühgeburtsrate (1,70; 1,24 – 2,35; 11% vs. 7%), einem Geburtsgewicht < 2500 g (1,82; 1,09 – 3,06, 8% vs. 4%) und einem erhöhten Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung (2,69; 1,62 – 4,46, 5% vs. 2%) assoziiert. Keine statistisch signifikanten Risiken fanden sich nach Laserkonisation, obschon die Frühgeburtsrate marginal signifikant erhöht war (1,71; 0,93 – 3,14). Für die Laserablation fanden sich kein geburtshilfliches Risiken.

Jin et al. [512]: Eine LEEP war mit einem erhöhten Risiko für eine Entbindung < 32 SSW (1,98; 1,31 – 2,98) und unter 28 SSW (2,33, 1,84 – 2,94), für einen vorzeitigen Blasensprung (1,88; 1,54 – 2,29) und einem Geburtsgewicht unter 2500g (2,48; 1,75 –

3,51) assoziiert. Eine verkürzte Zervixlänge unter 3 cm fand sich nach LEEP im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger (4,88; 1,56 – 15,25). Kein statistisch signifikanter Zusammenhang fand sich für die perinatale Mortalität, die Sectionrate, das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod, für die Rate an Geburtseinleitung und für die neonatale Mortalität oder Morbidität (Einweisung auf die neonatale Intensivstation).

Insgesamt sind demnach vor allem die Exzisionstechniken mit geburtshilflichen Risiken assoziiert. Dabei hat die Messerkonisation das höchste Risiko, gefolgt von der LEEP und der Laserkonisation [496, 511, 513]. Die Ursachen für das erhöhte Risiko sind letztlich nicht geklärt [514]. Diskutiert werden anatomische Veränderungen und Vernarbungen der Zervix, sowie immunologische Faktoren und Veränderungen der zervikovaginalen Flora [514]. Es spricht aber vieles dafür, dass auch das Ausmaß der Resektion positiv mit dem geburtshilflichen Risiko assoziiert ist; so scheint vor allem ein Konustiefe von mehr als 10 – 12 mm ein unabhängiger Risikofaktor für eine Erhöhung der Frühgeburtsrate zu sein [496, 498, 515, 516].

15.9	Konsensbasiertes Statement
EK	Exzisionsverfahren in der Schwangerschaft sind mit erheblichen geburtshilflichen Risiken wie Frühgeburt assoziiert. Vorangegangene Exzisionsverfahren sind auch für nachfolgende Schwangerschaften mit diesen Risiken assoziiert.
	Konsensusstärke: 100%

15.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Da die Messerkonisation mit dem höchsten geburtshilflichen Risiko assoziiert ist, soll sie bei Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung nicht durchgeführt werden.
	Konsensusstärke: 94%

16. Nachbetreuung

M. Friedrich⁷⁰

Grundsätzlich soll die Phase nach Therapie einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie als „Nachbetreuung“ bezeichnet werden. Das Wort „Nachsorge“ ist zu vermeiden, da diese Bezeichnung vor allem im onkologischen Bereich angesiedelt ist. Durch die Vermeidung des Begriffes „Nachsorge“ kann einer zusätzlichen Verunsicherung der Betroffenen vorgebeugt werden.

16.1. HPV-Test und Zytologie in der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN

16.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	In der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN/ ACIS soll eine kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	de Novo: [517-532]
	Konsensusstärke: 100%

16.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei auffälligen Befunden (mindestens 1 Testverfahren positiv) sollte eine differenzierte Kolposkopie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖	de Novo: [517-532]
	Konsensusstärke: 100%

Der Nachweis einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad 2 und 3 (CIN 2 und 3) ist ohne Therapie mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms verbunden [533]. Ziel der Therapie einer hochgradigen CIN ist es, eine Progression zu einem Zervixkarzinom zu vermeiden [534]. Die Therapiemaßnahmen umfassen sowohl Exzisionsbiopsien wie Laser-, elektrochirurgische und Messerkonisation als auch ablativ Verfahren wie Kryotherapie, Laserablation und Elektrovaporisation [535]. Der Erfolg dieser Behandlungsmethoden ist jedoch suboptimal, denn Rezidive einer hochgradigen Läsion treten durchschnittlich bei 8 % der behandelten Frauen auf [242]. Ein Großteil dieser Therapieversager wird in den ersten 2 Jahren nach Operation beobachtet [517, 518, 536]. Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem Ca in situ

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

⁷⁰ M. Friedrich: Im Vorstand der BLFG. Vortragshonorar: Pfizer, Astra, Roche und Amgen.
Forschungsförderung: Pfizer und Roche

der Zervix uteri haben ein höheres Risiko, zukünftig ein Zervixkarzinom zu entwickeln als die generelle Bevölkerung - insbesondere in den ersten 10 Jahren nach Therapie [537, 538]. Kürzlich bestätigte eine schwedische Studie, dass Frauen mit vorausgegangener CIN 3 Läsion nicht nur eine erhöhte Inzidenz an Zervix- und Vaginalkarzinomen sondern auch eine erhöhte Mortalität aufweisen [519, 539]. Aus diesem Grunde kommt einem Indikator, der das Risiko für ein Rezidiv/Persistenz einer CIN bzw. Progression in ein Zervixkarzinom mit hoher Genauigkeit voraussagen kann, eine große Bedeutung zu. Die Leitlinien hinsichtlich der Nachsorge nach Behandlung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie variieren im internationalen Vergleich sehr, insbesondere im Hinblick auf die Zeitintervalle, die Art der eingesetzten Testverfahren, als auch auf die Dauer des Follow up [242, 290].

Um die Fragestellung, ob der HPV-Test mit größerer Genauigkeit das Versagen oder den Erfolg einer Therapie einer CIN vorhersagen kann als die Zytologie, wurde eine Metaanalyse durchgeführt [540-544]. Es wurden alle prospektiven und Fallkontroll-Studien, in denen Patientinnen mit histologisch nachgewiesener CIN 2/3 Läsion mittels Exzisionsbiopsie oder ablativen Verfahren behandelt wurden, evaluiert. Untersucht wurde der Vergleich zwischen HPV DNA Test und Zytologie im Zeitraum von 3 und 9 Monaten nach Therapie. Zielkriterium war das Auftreten von Rezidiven einer therapierten CIN 2- 3 Läsion.

Es konnten 17 Studien mit insgesamt 3041 Patientinnen, von denen 15 prospektiv waren, identifiziert werden [520-523, 545-550]. Die Therapieversagerquote lag bei 7,5% (95% CI: 6,1 bis 8,9%) [551, 552]. Die gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität des HPV DNA Tests zur Vorhersage eines Rezidivs einer CIN 2/3 Läsion betrug 94,3% (95% CI: 88,4 bis 97,3%) bzw. 80% (95% CI: 74,2 bis 84,8%). Bei den Studien, bei denen das HC2-Verfahren [5,19,20,23-28] zur Rezidivdiagnostik eines CIN 2/3 Läsion eingesetzt wurde, lag die gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität bei 95,6% (95% CI: 89,7 bis 98,2%) bzw. 81,9% (95% CI: 75,3 bis 87,1%). In den Studien, in denen das PCR-Verfahren [520, 524, 546, 547, 552-555] eingesetzt wurde, schwankte die Sensitivität zwischen 53,8 und 100% und die Spezifität zwischen 75,1 und 100%. Die gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität für das PCR-Verfahren lag bei 93,1% (95% CI: 86,3 – 99,9) bzw. bei 76,9% (95% CI: 67,8 -86,1%).

Die absolute Sensitivität bzw. Spezifität des Follow up mittels Zytologie hinsichtlich der Vorhersage eines Rezidivs einer therapierten CIN 2/3 Läsion lag bei 72% (95%CI: 65,6 - 77,5%) bzw. 84,6% (95%CI: 80,7 – 87,9%).

In 10 Studien wurde die Kombination aus HPV DNA Test und Zytologie evaluiert. Bei der gepoolten Analyse lag die Sensitivität bei 95,3% (95%CI: 88,1 – 98,2%) und die Spezifität bei 69,6% (95%CI: 61,7 -76,5%).

Verglichen mit der Zytologie war der hrHPV-Test zwischen 3 und 9 Monaten nach Therapie signifikant sensitiver verbunden mit einer signifikant geringeren Spezifität für die Vorhersage eines CIN 2/3-Rezidivs. Die Kombination aus hrHPV Test und Zytologie demgegenüber war um 7% (95%CI: 0 – 19%) geringfügig sensitiver verbunden mit einem Verlust an Spezifität (-7%; 95%CI: -2 bis -12%) im Vergleich zum alleinigen HPV-Test.

Aufgrund der größeren Bedeutung der Sensitivität für die Detektion des Rezidivs einer therapierten CIN 2/3 Läsion sollte in der Nachsorge eine kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden.

Diese kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie sollte 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgen. Bei unauffälligen Befunden kann im weiteren Verlauf das normale Screening erfolgen. Bei auffälligen Befunden (mindestens 1 Testverfahren positiv) sollte die differenzierte Kolposkopie durchgeführt werden.

Es wurde vermutet, dass höheres Alter zum Zeitpunkt der Therapie einer high-grade CIN mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv verbunden ist. Allerdings sind die Interpretationen sehr heterogen. Zusammenfassend bestätigt der aktuelle Literaturreview tendenziell das Alter als Risikofaktor für ein Rezidiv einer therapierten CIN2/3 Läsion [517-532].

16.1.1. Zeitpunkt und Dauer der Nachbetreuung

16.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die kombinierte Nachbetreuungsuntersuchung mit HPV-Test und Zytologie sollte 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgen. Bei unauffälligen Befunden soll die Patientin weiterhin an den Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen.
	Konsensusstärke: 100%

Der hrHPV-Test und die Kombination aus hrHPV-Test und Zytologie führen zu einer deutlich verbesserten Detektion eines Rezidivs einer therapierten CIN 2/3 Läsion. Neben den eingesetzten Testverfahren kommen auch dem Zeitpunkt und der Dauer der Nachsorge große Bedeutung zu. So konnte gezeigt werden, daß eine einzige Nachsorgeuntersuchung selbst mit dem hrHPV-test nicht ausreichend ist [556-561]. Demnach ist ein negatives Testverfahren 6 Monaten nach Therapie einer CIN2/3 mit einem 10 Jahresrisiko eines CIN3 Rezidivs von 2,1% (wenn hrHPV negativ ist), von 2,8% (wenn Zytologie negativ ist) und von 1,4% (wenn der Kombinationstest negativ ist) [561]. Mit ein oder zwei zusätzlichen Nachsorgeuntersuchungen kann die Sicherheit signifikant verbessert werden. So sind bspw. 3 konsekutiv negative zytologische Tests (6,12 und 24 Monate) oder zwei negative Kombinationstests (hrHPV-negativ und Zytologie negativ, nach 6 und 12 Monaten) sind mit einem niedrigen CIN3 Rezidivrisiko von 0,7 % bzw. von 0% verbunden, was sich nicht von dem allgemeinen Risiko einer CIN 3 Läsion unterscheidet. Demgegenüber führt ein positiver Test nach 6 Monaten zu einer deutlichen Risikozunahme für ein CIN3 Rezidiv (29%, 13% und 23%, wenn hrHPV positiv, Zytologie positiv oder einer beider Tests beim Kombinationstest positiv) [561].

16.2. Stellenwert der Biomarker in der Nachbetreuung nach CIN Therapie

16.2.1. Absetzungsrand als Prädiktor für ein Rezidiv einer therapierten CIN-Läsion

16.4	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊖⊖⊖	Der histopathologische Parameter „positiver Absetzungsrand“ hat eine geringe Sensitivität für die Abschätzung einer CIN Persistenz nach Therapie einer CIN 2/3, und stellt keine Indikation zur sofortigen Re-Konisation dar. Ein negativer HPV Test nach CIN Therapie schließt eine CIN Persistenz bzw. ein CIN Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus - auch im Status nach inkompletter Resektion.
	de Novo: [520-522, 545, 546, 553, 554, 562, 563]
	Konsensusstärke: 100%

30 Studien konnten identifiziert werden, welche entsprechende Fragestellungen zur Bedeutung des Absetzungsrandes untersuchten. Von diesen wurden 9 Studien [520-522, 545, 546, 553, 554, 562, 563] im Rahmen einer Metaanalyse nach Prüfung auf Homogenität unter Vorgabe folgender Kriterien eingeschlossen:

- histologisch nachgewiesene CIN 2/3 Läsion
- Vergleich von HPV DNA Test und/oder Zytologie 3 bis 9 Monate nach Therapie
- Nachsorge von mindestens 18 Monaten

Bei einer Studie handelte sich um eine Fallkontroll-Studie [546], bei den übrigen 8 Studien um prospektive Studien [520-522, 545, 553, 554, 562, 563]

Ein positiver Absetzungsrand lag in 24,7% der 1912 Patientinnen mit CIN 2/3 Läsion vor. In 8,2% traten Rezidive der CIN 2/3 Läsionen auf. Die absolute Sensitivität bzw. Spezifität des Absetzungsrandes zur Vorhersage eines Rezidivs einer CIN 2/3 Läsion betrug 58,6% (95 CI: 48,4 bis 68,1%) bzw. 80,4% (95% CI: 74,7 bis 85,1%).

Die Sensitivität des Absetzungsrandes war um 27% niedriger als die Sensitivität des HPV DNA Tests resultierend in einer relativen Sensitivität von 0,73 (95% CI: 0,63 bis 0,86). Die Spezifität des Absetzungsrandes und des HPV-Tests waren ähnlich (Ratio: 1,04; 95% CI: 0,97 bis 1,11).

Ein positiver Absetzungsrand zeigt verglichen mit der Zytologie im Zeitraum von 3 bis 9 Monaten nach Therapie einer CIN 2/3 Läsion in Bezug auf die Vorhersage eines Rezidivs eine geringere Sensitivität und Spezifität (Ratio 0,90 (95% CI: 0,75 bis 1,10) und 0,95 (95% CI: 0,85 bis 1,07).

Die Bedeutung des tumorfreien Absetzungsrandes zur Vorhersage eines Rezidivs einer therapierten CIN 2/3 Läsion wird kontrovers diskutiert, insbesondere seitdem eine direkte Beziehung zwischen dem Ausmaß der Exzisionsbiopsie und dem geburtshilflichen Outcome gezeigt werden konnte [499, 511]. Um diese Früh- und

Spätkomplikationen der Therapie einer CIN 2/3 Läsion zu reduzieren, ist die komplette Exzision nicht immer als Therapieziel anzusehen [564]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Destruktion der Absetzungsebene durch das operative Therapieverfahren (z.B. Schlingenkonisation, Laser) die Interpretation bzgl. Tumorfreiheit im Absetzungsrand beeinträchtigt [554].

Aus diesem Grunde beeinflussen regionale Unterschiede in den Therapieempfehlungen die Interpretation der Bedeutung des tumorfreien Absetzungsrandes. Dies zeigt sich auch in der signifikanten Heterogenität bezüglich des tumorfreien Absetzungsrandes in der Metaanalyse von M. Arbyn, welche möglicherweise die schwache Korrelation zwischen positivem Absetzungsrand und Rezidiv erklärt [521, 562, 565].

Zusammenfassend zeigen die gepoolten Daten der 9 Studien eine schwache Sensitivität von 60% für den Vorhersagewert des positiven Absetzungsrandes bezüglich eines CIN 2/3 Rezidivs. Im Vergleich zur Nachsorge mittels Hochrisiko-HPV DNA Test führte dies zu einem Sensitivitätsverlust von 27 % (relative Sensitivität 0,73) und einer ähnlichen Sensitivität im Vergleich zur Zytologie (relative Sensitivität 0,9). Ein negativer HPV-Test nach CIN-Therapie schließt eine CIN-Persistenz bzw. ein CIN-Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus - auch im Status nach inkompletter Resektion (befallene Schnittränder).

Der histopathologische Parameter „positiver Absetzungsrand“ hat eine geringe Sensitivität für die Abschätzung eines Rezidivs nach Therapie einer CIN 2/3, und stellt keine Indikation zur sofortigen Re-Konisation dar.

Ein negativer HPV Test nach CIN Therapie schließt eine CIN Persistenz bzw. ein CIN Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus - auch im Status nach inkompletter Resektion (befallene Schnittränder).

16.2.2. Weitere Biomarker als Prädiktoren für ein Rezidiv einer therapierten CIN 2/3-Läsion

16.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Biomarker (mRNA für 5 HPV Typen, HPV Typen-spezifische Persistenz) sollen in der Nachbetreuung von therapierten CIN 2/3 Läsionen nicht eingesetzt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	de Novo: [520, 523, 547, 550, 554, 566-568]
	Konsensusstärke: 100%

Die systematische Literaturrecherche identifizierte nur eine begrenzte Zahl an Studien, in denen Sensitivitäten und Spezifitäten von Biomarkern bezüglich der Rezidivrate von therapierten CIN 2 und CIN 3 Läsionen mit ausreichender Nachsorge evaluiert wurden. 3 Studien [520, 566, 567] untersuchten den Stellenwert des mRNA Tests und 5 Studien [523, 547, 550, 554, 568] evaluierten die HPV Typen-spezifische Persistenz als Biomarker für die Rezidivrate. Alle 8 Studien ermöglichten den Vergleich zwischen HPV DNA Test und/oder Zytologie. Allerdings waren die Studienkriterien dieser Studien so heterogen, dass eine Metaanalyse nicht möglich war.

2 Studien untersuchten die Sensitivität und Spezifität des mRNA Tests nach Therapie einer CIN 2/3 Läsion zur Vorhersage eines Rezidivs [520, 567]. Beide Studien setzten den auf der Detektion von E6/E7 mRNA der 5 Hochrisiko-HPV Typen (HPV 16/18/31/33/45) basierenden Assay ein [569]. Obwohl eine stringente Konklusion nicht möglich ist, zeigte eine Studie [562] einen Sensitivitätsverlust des mRNA-Tests von 50% verglichen mit der Sensitivität des HPV DNA Tests, während die Spezifität um 30% höher war. In der gleichen Studie waren die Sensitivitäten des mRNA-Tests und der Zytologie vergleichbar, während die Spezifität des mRNA-Tests signifikant höher war als die der Zytologie. Eine weitere Studie konnte eine dreifach höhere Sensitivität des mRNA-Tests verglichen mit der Zytologie aufweisen [569]. Gleichzeitig konnte aber eine Zunahme der Spezifität von 5 bis 27 % verglichen mit dem hrHPV- DNA Test verzeichnet werden [566].

4 Studien untersuchten die Sensitivität und Spezifität der HPV Typen-spezifischen Persistenz zur Vorhersage der CIN 2/3 Rezidivrate nach Therapie [523, 547, 550, 554]. Verglichen mit dem hr HPV DNA Test war die Sensitivität der HPV-Typ spezifischen Persistenz nicht signifikant unterschiedlich, während die Spezifität der HPV-Typ spezifischen Persistenz signifikant höher war [523, 550]. Verglichen zur Zytologie war die HPV-Typ spezifische Persistenz signifikant sensitiver und spezifischer [523, 550, 554].

Wurde dieses Testverfahren in bis zu 6 Monaten nach Therapie eingesetzt, so war eine geringere Sensitivität der HPV Typen spezifischen Persistenz zur Vorhersage eines CIN 2/3 Rezidivs zu beobachten verglichen mit der Positivität eines HPV Tests für irgendeinen Hochrisiko-HPV Typ (78% versus 91% und 39% versus 54%). In einer dritten Studie, in der 600 Patientinnen 24 Monate nach Therapie evaluiert wurden, betrug die Sensitivität und Spezifität für die HPV Typen-spezifische Persistenz 100 und 97% verglichen mit 97 und 93% für den Hochrisiko-HPV Test.

Die aktuelle Datenlage zeigt eine hohe Variabilität von Sensitivität und Spezifität der Biomarker (mRNA für 5 HPV Typen, HPV Typenspezifische Persistenz) bezüglich des Vorhersagewertes eines Rezidivs einer therapierten CIN 2/3 Läsion. Die geringe Evidenzlage und die ausgeprägte Heterogenität der Studien erlauben derzeit nicht den Einsatz von Biomarker in der Nachsorge von therapierten CIN 2/3 Läsionen.

17. Komplementäre, Alternative und Integrative Medizin

K. Münstedt⁷¹

Unter den Begriffen alternative, komplementäre oder integrative Medizin werden unterschiedliche Medizinrichtungen miteinander vermischt, die außerhalb der konventionellen Medizin stehen und sich hinsichtlich der Akzeptanz der konventionellen Medizin (sog. Schulmedizin) unterscheiden. Ein großes Problem dabei ist, dass alle drei Begriffe nicht eindeutig definiert sind. Am weitesten verbreitet ist das Konzept, dass die komplementäre Medizin die konventionelle Medizin akzeptiert, diese jedoch im Bereich der Prävention um natürliche und besser verträgliche Methoden erweitern will, während die Alternativmedizin die konventionelle Medizin ablehnt und eigene Konzepte bezüglich der Ätiologie, Pathogenese und Therapie von Tumorerkrankungen entwickelt hat. Der Begriff integrative Medizin ist am schlechtesten definiert. Er impliziert, dass Methoden aus dem Bereich der komplementären und alternativen Medizin mit der konventionellen Medizin sinnvoll kombiniert werden können.

Bedeutung alternativer, komplementärer oder integrativer Medizin für die Leitlinie Zervixdysplasie

Im Rahmen dieser Leitlinie geht es um die Früherkennung von Zervixdysplasien sowie deren Behandlung. Auch aus dem Bereich der alternativen, komplementären und integrativen Medizin kommen besondere Angebote zur Früherkennung (alternative Krebsdiagnostik), primärer Prävention und Behandlung vorhandener Dysplasien.

Prävalenz alternativer, komplementärer oder integrativer Medizin

Bei Tumorpatienten liegt die Prävalenz alternativer und komplementärer Medizin bei 40% [570]. Vergleichbare systematische Review für den Bereich der alternativen Diagnostik, alternativer, komplementärer oder integrativer Prävention von Tumorerkrankungen sowie der Behandlung von Vorstufen der Tumorerkrankungen liegen zur Prävention vom Zervixkarzinom nicht vor. Studien bei Männern mit einem hohen Prostatakarzinomrisiko ergaben, dass mehr als die Hälfte der Betroffenen Methoden aus diesem Bereich anwenden [571, 572]. Studien zur Prävalenz der Methoden der alternativen und komplementären Medizin liegen nicht vor. Ob und inwieweit diese Daten auf die Prävention des Zervixkarzinom übertragbar sind, bleibt fraglich.

17.1. Alternativmedizinische Diagnostik

Im alternativmedizinischen Kontext werden unterschiedliche Ursachen der Entstehung des Zervixkarzinoms angenommen. Eine systematische Analyse dieses Bereichs gibt es nicht. Nach Durchsicht verschiedener Internetseiten werden nachfolgend aufgelistete Faktoren als für die Entstehung des Zervixkarzinoms, bzw. der Zervixdysplasie verantwortlich betrachtet. Interessant ist, dass zwei der von der konventionellen Medizin als bedeutsam identifizierte Faktoren (Rauchen, Pille) anderen Faktoren gleichgestellt werden, für die es keine Evidenz gibt und dass die Bedeutung des HP-

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

⁷¹ K. Münstedt: Keine angegeben.

Viruses negiert wird. Im Gegenteil, Impfungen (auch gegen HPV) werden meist als schädlich angesehen. Als wichtige Einflussgrößen für die Entstehung der Zervixdysplasie, bzw. des Zervixkarzinoms gelten:

1. Ernährungsfehler – zu viel tierisches Eiweiß, tierische Fette, industrielle Zuckerprodukte oder genetisch manipulierte, minderwertige und toxisch belastete Nahrungsmittel
2. Genussmittel (Kaffee, Alkohol, Zigaretten, Drogen)
3. Medikamente (Antibiotika, Cortison, Schmerzmittel und Hormonpräparate) und Impfungen
4. Umweltbelastungen
5. Nicht-ausgeheilte, chronisch-latente Organstörungen (Darmpilze, Leber- und Nierenschwäche)
6. Körperfremde und irritierende Substanzen, z. B. wurzelbehandelte Zähne, Zahnfüllungen aus Amalgam, Piercings, Implantate sowie Verhütungsspiralen
7. Chronische Übersäuerung, anhaltender Stress, Schlafmangel, Übergewicht oder Unterernährung, Bewegungs- und Vitaminmangel, sowie Störungen oder Verlust des inneren Rhythmus.

Die Alternativmedizin hat eigene Methoden zur Erkennung und Früherkennung von Krankheiten entwickelt. Nachfolgend findet sich eine Zusammenstellung einiger dieser Krebsdiagnoseverfahren.

Gängige alternativmedizinische Krebsdiagnoseverfahren	
Labordiagnostische Methoden	Spektralanalyse des Vollblutes nach Rilling, Carcinochrom-Reaktion (CCR) nach Gutschmid von Blut und Urin, kapillar-dynamischer Bluttest (Blutsteigbildtest) nach Kälin, Scheller Test, Bolen-Test (Trockenbluttest), Dunkelfeldmikroskopie nach Enderlein, Carzinom-Protozoen nach Weber, Pilze im Mikrokolorstest nach Heitan, Polyoma microbico nach Martini, Spirochäten und periphere Erythromitose nach Haefeli, Vitalblutbild nach v. Brehmer, Kristallisationstest nach Pfeiffer, Biochemischer Mehrfachtest, HACA Krebstest, Abwehr-Proteinase-Reaktion nach Abderhalden, Summationsdiagnostik und Karzinogramm nach Windstosser, Kanzerometrie nach Vernes, Korpuskuläre Krebsreaktion nach Villquez
Serumtests	Cadmiumsulfatreaktion, Kupferchloridreaktion, Großsche Reaktion mit Quecksilberchlorid, Serum-in-aqua-Test, Takata-Ara-Reaktion, Thymoltrübungstest, Weltmannsches Koagulationsband, Witting-Test, Test nach Doesch
Magische Methoden	Pendeldiagnose, Wünschelrutendiagnose
Bioelektrische Methoden	Elektroakupunktur nach Voll, Biotonometrie nach Rilling, Kirlian-Photographie, Thermoregulationsdiagnostik, Anthroposkopie, Bio-Elektronische Terrain-Analyse nach Vincent, Bio-Ionostat nach Kapf-Lautenschläger

Gängige alternativmedizinische Krebsdiagnoseverfahren

Diagnose aus morphologischen Strukturen

Zunge-, Ohr-, Nagel- und Handdiagnostik, Fussreflexzonendiagnostik, Kinesiologie, Vorfelddiagnostik nach Mayr, Antlizdiagnostik (Sonnenschau), Öltest zur Herfindung, Irisdiagnostik/Iridologie

Die Methoden werden z. T. als den schulmedizinischen Verfahren überlegen dargestellt, da die alternativmedizinischen Verfahren bereits die individuelle Disposition für die Entwicklung einer Krankheit erfassen sollen, so dass es möglich sein soll, durch alternativmedizinische Behandlungen bereits die Entwicklung von Vorstufen der Erkrankung oder die Krankheit selbst zu verhindern.

Im Hinblick auf das Zervixkarzinom oder dessen Vorstufen gibt es kaum Studien, die die mögliche Bedeutung von alternativmedizinischen Diagnoseverfahren für die Früherkennung des Zervixkarzinoms untersucht haben. Lediglich in einer Studie zur Irlismikroskopie (Iridologie) und zur Dunkelfeldmikroskopie nach Enderlein wurden Patientinnen mit Zervixkarzinom untersucht. Grundlage der Iridologie ist, dass das Auge der Spiegel des Körpers sein soll, jedes Organ an der Vorderfläche der Iris repräsentiert wird und Veränderungen in bestimmten Bereichen auf Krankheiten hindeuten sollen. Für die Krebsdiagnose sollen Teer- oder Melaninpigmenten sowie Substanzenzeichen wichtig sein. Dazu wird die Iris mit einem Irlismikroskop abgesucht und analysiert. Im Gesamtergebnis als auch in der Subgruppe der Zervixkarzinompatientinnen haben beide Diagnoseverfahren enttäuscht. Insgesamt wurden nur 3 von 70 Tumorlokalisationen richtig identifiziert [573]. Entsprechend dieser Studie kann die Iridologie nicht zur Früherkennung des Zervixkarzinoms empfohlen werden. Aufgrund des Fehlens aussagekräftiger Studien zu anderen alternativmedizinischen Diagnoseverfahren zum Zervixkarzinom oder dessen Vorstufen können auch diese nicht empfohlen werden, solange keine Validierung vorliegt. Welche Konsequenzen sich aus möglichen alternativmedizinischen Krebsdiagnosen, die meist alternativmedizinische Ansätze zur Prävention nach sich ziehen, ist bislang nicht erforscht worden. Es ist anzunehmen, dass auch diese zu einer Verängstigung der Patientin führen und finanzielle Belastungen mit sich bringen, da auch aus diesen alternativmedizinischen Diagnosen alternativmedizinische Konsequenzen gezogen werden. Bekannt geworden sind Fälle bei anderen Entitäten, bei denen Patienten im Rahmen einer Therapie sämtliche Zähne gezogen wurden.

17.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine alternativmedizinische Diagnostik bei der Erkennung von Zervixdysplasien oder einer Disposition dazu soll nicht eingesetzt werden.
	Konsensusstärke: 100%

17.2. Alternativmedizinische Therapie

Bei dem anderen Krankheitskonzept der Alternativmedizin kommen auch andere, meist polypragmatische therapeutische Ansätze zum Einsatz. Dazu gehören isopathische Heilmittel, Komplexhomöopathika, Spagyrik, Phytotherapie, Entgiftung und Ausleitung, wobei auch Verfahren der Traditionellen Chinesischen Medizin zur Entgiftung, Stoffwechselanregung und zum energetischen Ausgleich angewendet werden. Auch mögliche seelische Probleme, die zum Krankheitsgeschehen beitragen

könnten, sollen durch Gesprächs-, Verhaltens- oder auch künstlerischen Therapien behandelt werden.

Bei Zervixdysplasie und Präkanzerose sind es im Wesentlichen drei immunstimulierende Verfahren, mit denen therapiert wird: Eigenbluttherapie, Verabreichung von Schlangengreintoxinen und anthroposophischen Misteltherapie. Diese Basistherapie wird ergänzt durch homöopathische Organpräparate (Nosoden), Ernährungstherapie und der Vermeidung von Genuss- und Suchtmitteln und Umweltgiften.

Zu den Behandlungskonzepten der alternativen Medizin zur Prävention der Dysplasie und deren Therapie liegen keine Studien oder andere Daten vor. Es findet sich lediglich ein Fallbericht. Hier erhielt eine Patientin bei einem zytologischen Abstrich der Gruppe IV eine unspezifische homöopathische Therapie zusammen mit Vitamin C und einer subkutanen Anwendung von Mistellektinen. Unter der Therapie entwickelte sich ein invasives Karzinom an welchem die Patientin bei fortgesetzter Weigerung eine konventionelle Therapie anzunehmen, verstarb [574].

17.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die alternativmedizinische Therapie von Dysplasien sollte abgelehnt werden.
	Konsensusstärke: 100%

17.3. Komplementärmedizinische Therapie

Analog zu den Überlegungen in der konventionellen Medizin gilt auch für die komplementäre Medizin, dass Maßnahmen nur dann als sinnvoll beurteilt werden können, wenn Studien zu der entsprechenden Therapiesituation und Tumorentität vorliegen. Empfehlungen sollten nicht auf der Basis von präklinischen Daten oder Ergebnissen bei anderen Tumorentitäten ausgesprochen werden, da Erfahrungen zum Thema zeigen, dass sich diese nicht übertragen lassen. Ungünstige Konsequenzen sind möglich. Zu folgenden Methoden liegen wissenschaftliche Untersuchungen im Hinblick auf die Therapie einer Zervixdysplasie vor:

- Lokale Enzymtherapie: Eine lokale Behandlung mit Bromelain in Kombination mit einer Vitamintherapie hat in einem Fall eine Remission erbracht [575].
- Antioxidantien: In Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass Patientinnen mit hohen Plasmaspiegeln an Antioxidantien seltener unter Zervixdysplasien leiden [576, 577]. Zwei doppel-blinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studien, die den Effekt von 30 mg β -Karotin und/oder 500 mg Vitamin C auf Zervixatypien und CIN 1-Läsionen bzw. CIN II und III-Läsionen prüften, ergaben jedoch, dass die genannten Vitamine in der Intervention keinen positiven Einfluss auf die Problematik der Zervixdysplasie haben [578, 579]. Auch eine Studie mit anderen Vitamin A-Derivaten hatte keinen positiven Effekt [580].
- Vitamin B12: Eine Studie zeigte, dass bei niedrigen Vitamin B12-Spiegeln es häufiger zur Progression zervikaler Läsionen kam [581].
- Vitamin D: Eine Studie fand, dass bei einer intravaginalen Anwendung von Vitamin D (12.500 IE, 3 x/Woche über 6 Wochen) bei Patientinnen mit CIN 1-Läsion sich die Dysplasie besserte. CIN 2-Läsionen wurden seltener und nur

vorübergehend positiv beeinflusst [582]. Eine japanische Studie fand eine inverse Korrelation zwischen der Zufuhr von Kalzium sowie Vitamin D und dem Zervixkarzinomrisiko [583].

- Folsäure: Untersuchungen haben gezeigt, dass Patientinnen mit Zervixdysplasie geringere Folsäurespiegel aufweisen. Eine doppel-blinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie fand einen positiven Effekt auf die Zervixdysplasie bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption [584]. Spätere Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe zeigten jedoch, dass Folsäure möglicherweise protektiv bei der Initiation HPV-assoziiertes Läsionen ist, auf bereits bestehende Läsionen keinen positiven Effekt hat [585]. Eine jüngere zeigte jedoch, dass es unter Folsäuresupplementation zu einem Fortschreiten vorhandener Läsionen kam [586].
- Grüner Tee: Die lokale und orale Anwendung von Extrakten aus grünem Tee (Epigallocatechin-3-gallat) zeigte bei Patientinnen mit unterschiedlich schweren Dysplasien der Zervix eine Remissionsrate von 69% im Mittel, was deutlich günstiger war als die Remissionsrate in der Kontrollgruppe von 10% [587]. Eine aktuelle größer Phase II-Studie, die den Effekt eines hochdosierten grünen Tee-Extraktes untersuchte, fand jedoch keinen positiven Effekt im Vergleich zum Placebo [588].
- Diät: Die zuvor erwähnte Studie von Hosono et al. [583] fand auch einen negativen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Tofu oder grünem Blattgemüse und der Inzidenz von CIN 3-Erkrankungen.
- LeukoNorm Cytochemia®: Unter einer Immuntherapie mit LeukoNorm wurden 58,8% der Patientinnen virusfrei im Vergleich zu 35,2% in der unbehandelten Kontrollgruppe [589].
- 3,3'-Diindolylmethan: Diese Substanz ist ein Stoffwechselprodukt des Indol-3-carbinols, einer Substanz, die in Brokkoli, Rosenkohl, Weißkohl und Grünkohl vorkommt. Eine placebo-kontrollierte Studie fand, dass in sowohl Behandlungs- als auch Kontrollgruppe eine hohe Rate an Remissionen der Dysplasie zu beobachten waren [590].
- Spurenelemente Selen und Zink: Eine Studie konnte zeigen, dass bei Patientinnen mit Zervixdysplasie niedrigere Spiegel beider Spurenelemente aufweisen [591].
- Propolis (Bienenkittharz): Bei einer Studie erfolgte bei bakterieller Entzündung eine lokale Behandlung mit 5-%iger Propolislösung. Nebenbefundlich normalisierten sich pathologische Zellabstriche [592]. In einer anderen Studie kam es nach intravaginaler Anwendung einer Kombination von Interferon, Aloe vera und Propolis zu einem 100 %igen Verschwinden der HP-Viren, während in der Kontrollgruppe noch bei 90 % der betroffenen Frauen Viren nachweisbar waren [593].

Aus den aktuell vorliegenden Daten geht hervor, dass verschiedene Faktoren durch aus protektiv sein könnten und eine Initialisierung der Zervixdysplasie verhindern können. Kam es aber zu Entwicklung einer Zervixdysplasie, ist eine Supplementation der fehlenden Faktoren nicht ausreichend, um ein Fortschreiten der Dysplasie zu verhindern.

Die allgemeinen bekannten Maßnahmen der Krebsprävention (Vermeidung der Exposition mit krebserregenden Stoffen und Strahlungen, Verzicht auf Tabakkonsum, Vermeidung von Alkohol, Vermeidung übermäßiger ultravioletter Strahlung, gesunde Ernährung, Vermeidung von Übergewicht oder Fettleibigkeit, körperliche Betätigung) erscheinen sinnvoll, um die Initiierung der HPV-Infektion zu verhindern.

Im Fall einer bereits vorliegenden Dysplasie sind die meisten Interventionen nicht geeignet, die Dysplasie zu bessern. Interventionen mit lokaler Anwendung von Propolis, Vitamin D, Extrakten aus grünem Tee oder die orale Gabe von 3,3'-Diindolylmethan könnten interessante Ansätze sein. Die weitere Erforschung dieser Optionen erscheint sinnvoll. Die aktuelle Studienlage erlaubt es derzeit allerdings nicht, komplementäre Behandlungsempfehlungen zu empfehlen.

17.3	Konsensbasiertes Statement
EK	Komplementärmedizinische Behandlungsempfehlungen lassen sich aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Studien nicht aussprechen.
	Konsensusstärke: 100%

17.4. Integrativmedizinische Therapie

Um die Integrative Medizin bewerten zu können, wäre es sinnvoll, eine allgemein verbindliche Definition dieser Medizinrichtung zu haben. Leider gibt es keine entsprechende Definition. Unter den entsprechenden Stichwörtern „cervical dysplasia“ und „integrative“ finden sich keine verwertbaren Einträge.

18. Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung

T. Iftner⁷², M. Gebhardt⁷³, J. Weis⁷⁴, A. Mehnert⁷⁵, J. Hädicke⁷⁶, D. Lier⁷⁷, M.W. Beckmann⁷⁸

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL), „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 032/045OL) und „Diagnostik, Therapie und Nachsorge Maligner Ovarialtumoren“ (AWMF-Registernummer 032/035OL) als gynäkologische Tumorerkrankungen der Frau, sowie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (AWMF-Registernummer 043/022OL) als einen weiteren Unterleibstumor und „Prävention von Hautkrebs“ (AWMF Registernummer: 032/052OL) als weitere Präventionsleitlinie erstellt.

18.1. Aufklärung und Information von Teilnehmerinnen an der Zervixkarzinom Früherkennung

18.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei der Aufklärung von Teilnehmerinnen an der Früherkennung des Zervixkarzinoms sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erklärung der Krankheit, • Natürlicher Infektionsverlauf bei HPV und der assoziierten Zellveränderungen, • Die verschiedenen HPV-Typen, • Risikofaktoren für das Zervixkarzinom, • Auswirkung auf Partner, • Beschreibung der Früherkennungsmaßnahme, • Angaben zu Nutzen und Schaden der Früherkennungsmaßnahme, • Angaben zur Qualität der Früherkennungsmaßnahme.
	Konsensusstärke: 100%

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ⁷² T. Iftner: Beratertätigkeit: Siemens Healthcare Diagnostics. Vortragshonorar: Hologic GmbH, Roche Diagnostics GmbH, Greiner Bio One und Becton Dickinson. Forschungsförderung: Roche Diagnostics GmbH und Hologic GmbH: an das Universitätsklinikum Tübingen. Patente: Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne
- ⁷³ M. Gebhardt: Keine angegeben.
- ⁷⁴ J. Weis: Vortragshonorare für Teva, Novartis, Roche
- ⁷⁵ A. Mehnert: Vortragshonorare und Expertengutachten
Forschungsförderung durch Krebshilfe, Stifterverband, BMG, José-Carreras-Leukämie-Stiftung
- ⁷⁶ J. Hädicke: Keine angegeben
- ⁷⁷ D. Lier: Keine angegeben
- ⁷⁸ M. W. Beckmann: Mitgliedschaften: DGGG, DKG, FIGO. Advisory Boards bzw. Expertentreffen für GSK, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Roche, Amgen, TRM Oncology, Siemens.
Aktienbesitz: Institut für Frauengesundheit (IFG®) GmbH

Seit Februar 2013 ist die Aufklärung und Information von PatientInnen durch den behandelnden Arzt gesetzlich geregelt (§ 630e BGB, ferner § 630c BGB). Die ordnungsgemäße Aufklärung von PatientInnen ist somit eine Hauptpflicht des Arztes. Darüber hinaus gehört die Patientenaufklärung zu den ärztlichen Berufspflichten und ist in den Berufsordnungen der Landesärztekammern festgelegt. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich erfolgen. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [594-597]. Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin [594, 595, 598]. Neben der mündlichen Aufklärung sollen flankierend und unterstützend schriftliche Informationen zugänglich gemacht werden [595, 598, 599]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [594, 595, 598], Internetseiten und das Verweisen auf andere Informationsdienste.

Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll/sollte möglichst frühzeitig nach folgenden Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen [600]:

Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören,

direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen,

- Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen,
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.),
- Ermutigung, Fragen zu stellen,
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken,
- weiterführende Hilfe anbieten [600].

Alle Beteiligten sollen mit der Patientin immer respektvoll umgehen. Die Privatsphäre soll bei Gesprächen, Untersuchungen und Behandlungen immer gewahrt werden [484]. Dabei sollte das Gespräch in einer geeigneten Umgebung stattfinden - also nicht auf dem Flur, bei offener Tür oder im Vorübergehen - und nicht durch andere Personen oder durch Telefonate unterbrochen werden. Bei Gesprächen im Arztzimmer kann der Schreibtisch zwischen Arzt und Patientin als störende Barriere empfunden werden. Eine Sitzposition über Eck ist angenehmer [601].

Gemeinsam mit Vertretern der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., der Deutschen Krebshilfe e. V. und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. hat die Bundesregierung 2008 den Nationalen Krebsplan ins Leben gerufen, um die Aktivitäten aller an der Krebsbekämpfung Beteiligten wirksamer aufeinander abzustimmen und die

Versorgungssituation für Krebspatienten in Deutschland zu optimieren. Ziele des NKP sind vor allem die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und der Versorgungsstrukturen sowie mehr Qualitätssicherung in der Onkologie, die Sicherstellung effizienter Arzneimittel zur Behandlung und die Patientenorientierung. Hierzu gehört auch die Verbesserung der kommunikativen Fähigkeiten von Ärzten sowie der Informations-, Beratungs- und Hilfsangebote [602, 603].

In diesem Zusammenhang beschäftigt sich das Ziel 1 (Verbesserung der Information und Teilnahme an der Krebsfrüherkennung) aus Handlungsfeld 1 (Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung) mit der Entwicklung von Kriterien, die hinsichtlich der formalen und inhaltlichen Gestaltung von Informationsangeboten notwendig sind, um den Bürgern eine „Informierte Entscheidung“ zu ermöglichen. Da sich Krebsfrüherkennungsuntersuchungen an beschwerdefreie Personen richten und neben Nutzen auch Risiken mit sich bringen, ist eine „Informierte Entscheidung“ für oder gegen die Teilnahme besonders wichtig. Den Bürgern müssen daher objektive, verständliche und umfassende Informationen über potenzielle Vor- und Nachteile zur Verfügung stehen. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurde die folgend dargestellte Checkliste für Empfohlene Inhalte einer Information über Früherkennungsmaßnahmen von den Mitgliedern des Ziele-Papiers 1 formuliert. Sie stellt eine konsentiertere Grundlage für die Erstellung von Gesundheitsinformationen dar, die im Weiteren innerhalb von Forschungsprojekten geprüft werden soll [603].

Checkliste: Empfohlene Inhalte einer Information über Früherkennungsmaßnahmen (modifiziert [602, 603]):

- Einleitung,
- Zielgruppen,
- Ziele der Information,
- Erklärung der Krankheit, für die die Maßnahme eingesetzt wird,
- Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs (ohne Früherkennungsmaßnahme),
- gesundheitliche Bedeutung/Beeinträchtigungen,
- Epidemiologie (Erkrankungshäufigkeit, Sterblichkeit; es kann hilfreich sein, diese Risiken im Vergleich zu anderen Krankheiten zu präsentieren; Darstellung der Risiken in natürlichen Zahlen und möglichst auch grafisch),
- Therapieoptionen,
- Prävention (s.a. Kapitel [4.4.4 Risikofaktoren für genitale HPV-Infektionen](#)),
- Beschreibung der Früherkennungsmaßnahme,
- Ziel der Maßnahme (Senkung der Inzidenz/Morbidität/Mortalität),
- Erklärung der Methode/Beschreibung des Ablaufs der Untersuchung,
- Beschreibung weiterer Abklärungsuntersuchungen nach Befund,
- Treffsicherheit der Methode (Häufigkeit falsch-positiver und falsch-negativer Befunde; positiver Vorhersagewert eines Befundes),
- Beschreibung des Nutzens und Quantifizierung (vergleichend mit und ohne Früherkennungsmaßnahme),
- Evidenzlevel (bzw. mit welcher Sicherheit der wissenschaftliche Nachweis erbracht ist, dass die Maßnahme Ziele wirklich erreicht),
- Beschreibung von Risiken und Nachteilen,
- direkte Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind (z. B. Strahlung, Komplikationen),
- indirekte Risiken, die sich durch einen Befund ergeben,
 - ... durch falsch-positive Befunde,
 - ... durch falsch-negative Befunde,
 - ... durch Vorverlegung der Diagnose,
 - ... durch Überdiagnosen/Übertherapie,
- Zugang zur Früherkennung,
- Angaben zu anfallenden Kosten bzw. zur Kostenübernahme,
- Angaben zur Qualität der Früherkennungsmaßnahme,
- Beschreibung der Maßnahmen der Qualitätssicherung (z. B. Zertifizierung der Leistungserbringer, Fortbildungsprogramm, Doppelbegutachtung) und Überprüfbarkeit (Qualitätsindikatoren, die der Teilnehmer überprüfen kann, wie z. B. Beratung über mögliche Befunde, Entkleidungsnötigkeit bei Hautkrebs-Screening),
- Weiterführende Informationen,
- Hinweis auf ergänzende Informationen, die aus Platzgründen fehlen,
- Hinweis darauf, dass andere Personen, die diese Informationen kannten, zu unterschiedlichen Entscheidungen gekommen sind,
- Hinweis darauf, dass es keinen inhaltlichen oder terminlichen Druck gibt,
- Hinweis auf Patientenleitlinien oder spezifische weiterführende Information,
- Entscheidungshilfen (sofern validierte Hilfestellungen für die individuelle Entscheidung zur Verfügung stehen),
- Hinweis auf Datenschutz bzw. Datennutzung oder Einverständniserklärung zur Datenweitergabe,
- Selbstuntersuchung,

- Hinweis auf Symptomfreiheit (d. h. Symptome sollen und werden unabhängig von der Anspruchsberechtigung auf die Früherkennungsuntersuchung abgeklärt),
- Eigenverantwortung (Jede Person ist selber dafür verantwortlich, auf sich zu achten und Entscheidungen für oder gegen präventive Maßnahmen zu ergreifen. Das Wissen um das eigene Risiko über Wirksamkeit, Nutzen, Risiken und Grenzen von Methoden und Folgen – auch bei Nichtinanspruchnahme – sind Grundlage, Eigenverantwortung zu übernehmen.),
- Risikogruppen,
- Impressum/Quellenangabe/Stand der Information,
- Finanzierung des Informationsmediums, der Informationsquelle, etc.,
- Angabe zu Interessenkonflikten,
- Ablaufdatum der Information.

18.2. Aufklärung und Information zur Prävention des Zervixkarzinoms

Die Aufklärung der Frauen und Mädchen ist ein wesentlicher Teil der Zervixkarzinom-Prävention und hat das Ziel, die Teilnehmeraten bei der Primär- und Sekundärprävention zu erhöhen sowie dadurch die Erkrankungsraten zu verringern. Die Aufklärung zur Gebärmutterhalskrebsprävention sollte zielgruppengerecht durch Frauen-, Kinder- und Hausärzte angeboten und durchgeführt werden.

Der Aufklärung zur HPV-Impfung und zum Pap-/HPV-Screening sollte eine Information über den Zusammenhang zwischen HPV und der möglichen Zervixkarzinomentstehung vorrausgehen. Dies ist wichtig, damit Frauen und Mädchen bzw. Eltern verstehen, dass Gebärmutterhalskrebs eine vermeidbare Erkrankung ist und sich die bei der Früherkennung diagnostizierten Dysplasien gut behandeln lassen. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge führt dann zu einer höheren Bereitschaft, am Früherkennungs- oder/und Impfprogramm teilzunehmen. Zur Unterstützung dieser Aufklärungstätigkeit sollen vorhandene Informationsmaterialien über Gebärmutterhalskrebs und HPV (beispielsweise von DKH, DKG, dem Krebsinformationsdienst, ZERVITA oder von den Berufsverbänden) von den Ärzten an Ihre Patientinnen weitergegeben werden. Dadurch werden die Patientinnen und deren Angehörigen bei der Entscheidungsfindung hilfreich unterstützt.

Tabelle 18.1 Aufklärung über humane Papillomviren und Zervixkarzinom

Aufklärungsinhalte
Zusammenfassung des natürlichen Infektionsverlaufes bei HPV und der assoziierten Zellveränderungen
HPV-Typen <ul style="list-style-type: none"> • Genitale HPV und Unterscheidung zu anderen HPV-Typen • Low risk / high risk
Übertragungswege
Infektionsweg und Risikofaktoren für Gebärmutterhalskrebs

Aufklärungsinhalte
Prävalenz
Regression
Auswirkung auf Partner

18.3. Aufklärung Impfung

Das empfohlene Impfalter für die HPV-Impfung wurde durch die STIKO im August 2014 auf 9 Jahre herabgesetzt [604]. Dies hat den Vorteil, dass Mädchen und deren Eltern bereits beim Vorsorgetermin U11 im Alter von neun bis zehn Jahren vom Kinder- oder Hausarzt über die HPV-Impfung informiert werden können (z.B. unter <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-hpv-impfung.pdf>; s.a. S3 Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien, AWMF-Registernummer 082 – 002). Dabei kann – ebenso wie bei der J1 Untersuchung im Alter von zwölf bis 14 Jahren oder in einer Gynäkologiesprechstunde – gegen HPV geimpft werden. Bei dem Aufklärungsgespräch werden die Mädchen sowie deren Eltern über die Gründe einer möglichst frühen Impfung informiert. In jedem Fall ist zwingend notwendig, dass auf die weiterhin erforderliche Früherkennungsuntersuchung hingewiesen wird. Für Mädchen und junge Frauen, die bereits Geschlechtsverkehr hatten sowie Frauen außerhalb des empfohlenen Impfaltes und bei möglicher Postkonisationsprophylaxe durch die HPV-Impfung (siehe auch Kapitel 14.3.), hat eine individuell angepasste Beratung zu erfolgen. Auf die Unterschiede der zugelassenen Impfstoffe sowie die Impfrisiken ist in jedem Fall hinzuweisen, um die Patientinnen entsprechend vollständig und verständlich zu beraten.

Aufklärungsinhalte HPV-Impfung [545, 604-608]:

- Impfnutzen, Impfempfehlung, Impfstoffe, Impfschema sowie Risiken, offene Fragen, Früherkennung und Kostenerstattung
- Impfnutzen:
- Schutz gegen Infektionen mit HPV 16 und HPV 18 sowie durch diese HPV-Typen verursachte Gebärmutterhalskrebserkrankungen (Cervarix® und Gardasil®)
- Reinfektionsschutz der HPV-Impfung bei Frauen, die bereits mit HPV 16 und/oder HPV 18 infiziert waren
- Postkonisationsprophylaxe
- Schutz gegen durch HPV 6 und 11 verursachte genitale Warzen bei Gardasil
- Impfempfehlung [604]:
- Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren
- Nachholen von versäumten Impfungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
- Impfstoffe:
- Gardasil® [605, 606]:
- Vierfachimpfstoff (HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18)
- Zum Schutz vor präkanzerösen Läsionen (abnormales Zellwachstum) im Genital- (Zervix, Vulva oder Vagina) und Analbereich, Gebärmutterhalskrebs und Analkarzinom sowie Genitalwarzen, die durch Infektionen mit bestimmten HPV-Typen verursacht werden
- Zugelassen seit 2006 für Kinder ab neun Jahren

- Firma: Sanofi Pasteur MSD
- Cervarix® [545, 607]:
- Zweifachimpfstoff (HPV 16, HPV 18)
- Zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs und präkanzerösen Läsionen (abnormales Zellwachstum) im Genitalbereich (Zervix, Vulva oder Vagina), die durch Infektionen mit bestimmten HPV-Typen verursacht werden
- Zugelassen seit 2007 für Kinder ab neun Jahren
- Firma: GlaxoSmithKline
- Impfschema:
- Gardasil® [605]:
- 2-Dosen-Schema für Kinder und Jugendliche von neun bis 13 Jahre (Monate 0-6)
- 3-Dosen-Schema für Jugendliche ab 14 Jahre (Monate 0-2-6)
- Cervarix® [545]:
- 2-Dosen-Schema für Kinder und Jugendliche von neun bis 14 Jahre (Monate 0-6)
- 3-Dosen-Schema für Jugendliche ab 15 Jahre (0-1-6)
- Risiken:
- Impfnebenwirkungen
- Limitierung der Impfungen auf derzeit zwei karzinogene HPV-Typen (Teilnahme am Früherkennungsuntersuchung unerlässlich)
- Offene Fragen:
- Dauer des sicheren Impfschutzes (mindestens 9 Jahre)
- Auswirkung der HPV-Impfung von Jungen
- Erfolg der Impfung
- Früherkennung:
- Trotz Impfung ist die übliche Früherkennungsuntersuchung weiterhin notwendig
- Kostenerstattung:
- Die Kosten für die HPV-Impfung müssen gemäß Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen für die Mädchen und jungen Frauen im empfohlenen Altersbereich übernommen werden.
- Einige gesetzliche Krankenkassen übernehmen auch die Kosten für die Impfung von Mädchen und Frauen außerhalb des empfohlenen Altersbereichs.
- Bei privaten Versicherungen ist entscheidend, ob und welche Schutzimpfung der jeweilige Vertrag einschließt. I.d.R. werden die Kosten für die von der STIKO empfohlenen Impfungen übernommen.

18.4. Aufklärung Präventionsuntersuchung

Eine hohe Früherkennungsteilnahmerate kann nur durch die Frauenärzte erreicht werden und die umfassende Aufklärung der Frauen ist dafür grundlegend. Die Aufklärung zur Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung findet frühzeitig vor der Untersuchung statt. Hierbei werden vor allem Frauen (ab 25 Jahren) vor der ersten gynäkologischen Untersuchung und Frauen nach einem Arztwechsel sowie Frauen, die mehrfach hintereinander an der Früherkennungsuntersuchung nicht teilgenommen haben, über die Notwendigkeit dieser Untersuchung informiert. Dabei wird auch über die Gründe und Risiken (Blutungen, Schmerzen, Ausfluss) der Abstrichnahme vor der Durchführung der Untersuchung aufgeklärt.

Besonders auch bereits geimpfte Frauen werden über die Früherkennungsuntersuchung aufgeklärt, um zu verhindern, dass ein falsches Gefühl

der Sicherheit durch die Impfung entsteht. Dabei ist vor allem auf die Limitierung der Impfung auf zurzeit zwei Hochrisiko-HPV-Typen hinzuweisen.

Tabelle 18.2 Aufklärung über den Pap-Abstrich

Aufklärungsinhalte
Testprinzip, Nutzen, Risiken
Nutzen: <ul style="list-style-type: none"> • Früherkennung von Zellveränderungen bei regelmäßiger Teilnahme
Risiken: <ul style="list-style-type: none"> • Ausfluss, leichte Blutung, leichte Schmerzen • Notwendigkeit der regelmäßigen Teilnahme • Erkennung von nicht-relevanten Vorstufen

Im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung können Frauen auf die Kombination von der zytologischen Diagnostik und dem HPV-Test aufmerksam gemacht werden. Zurzeit wird der HPV-Test als mögliches Sekundärpräventionsscreening als IGeL-Leistung angeboten. Sollte der HPV-Test zukünftig in den Leistungskatalog der Krankenkassen als Früherkennungsinstrument aufgenommen werden, erfordert dies von den Ärzten, alle Frauen auch über diesen Früherkennungstest vollumfänglich und verständlich aufzuklären.

18.5. Aufklärung über die Diagnose, Behandlungsmöglichkeiten und Nachbetreuung

18.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Aufklärungsinhalte für Frauen mit abklärungsbedürftigem Screeningbefund sollen folgende Erläuterung enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Befundergebnisse • Differentialdiagnostik • Therapieoptionen • angestrebte Behandlungsziele • Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen • Notwendigkeit zur Nachbetreuung
	Konsensusstärke: 100%

Nach der Durchführung der Früherkennungsuntersuchung hat die Befundmitteilung auch bei unauffälligen Ergebnissen durch den Arzt zu erfolgen. Eine schriftliche Mitteilung der Befunde, wie es in vielen anderen Ländern üblich ist [609-611], hat den Vorteil, dass die Frau einen besseren Überblick über ihre Befunde behält. Für

weiterbehandelnde Ärzte oder bei einem Arztwechsel sind diese Informationen außerordentlich hilfreich, um eine bestmögliche Versorgung zu gewährleisten. Zeitgleich können der schriftlichen Befundmitteilung Informationsmaterialien beigelegt werden, sowie eine Erinnerung an die nächste Untersuchung erfolgen.

Bei einem auffälligen oder hochgradigen Befund wird der Frau ein Beratungstermin angeboten. Während dieser Beratung wird sie umfassend über die Bedeutung des Ergebnisses und der weiteren Vorgehensweise (verkürzte Untersuchungsintervalle, Differentialdiagnostik) informiert. Für weitere Rückfragen steht der Arzt zur Verfügung und gibt ihr ergänzend dazu unterstützende Informationsmaterialien und -quellen mit. Grundsätzlich wird Frauen mit auffälligem Pap Befund die Möglichkeit für einen HPV-Test erläutert. Die Aufklärungsinhalte bei abklärungsbedürftigen Befunden wurden in [Tabelle 18.3](#) zusammengestellt. Gemäß des „Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ wird die Frau über alle in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren Risiken informiert. Insbesondere wird auch auf die Auswirkungen auf ihre Lebensqualität (körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität)) eingegangen. Insbesondere der Einfluss der Therapie bei prämenopausalen Frauen auf die Fertilität sowie bei allen Frauen auf die Sexualität ist Bestandteil der Aufklärung [594, 595].

Tabelle 18.3 Aufklärung von Frauen mit abklärungsbedürftigen Befunden (Kolposkopie) [595]

Aufklärungsinhalte
Erläuterung der Befundergebnisse, Differentialdiagnostik, operative Eingriffe, angestrebte Behandlungsziele, Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen
Differentialdiagnostik: <ul style="list-style-type: none"> • Kolposkopie mit Biopsieentnahme
Operative Eingriffe: <ul style="list-style-type: none"> • Lasertherapie • Konisation
Risiken und ihre Behandlungsmöglichkeiten
Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie und ihre Behandlungsmöglichkeiten
Nachbetreuung: <ul style="list-style-type: none"> • Postkonisationsprophylaxe durch HPV-Impfung • Therapiekontrolle: HPV-Test
Sonstige Informationen: <ul style="list-style-type: none"> • Psychoonkologische Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, • Notwendigkeit der Nachsorge,

Aufklärungsinhalte

- Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance)

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Frauen sehr unterschiedlich und können sich über die Zeit verändern [595]. Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung ist der Umfang der Informationsvermittlung situationsbedingt während der gesamten Diagnose-, Behandlungs- und Versorgungskette an die Bedürfnisse der Frau anzupassen.

Bei Entlassung werden der Patientin schriftliche Informationen zur Operation, zu möglichen Komplikationen und 24-Stunden Notfall-Kontaktaten, sowie Informationen zu allen notwendigen Nachuntersuchungen bereitgestellt [484]. Um eine bestmögliche Behandlung zu ermöglichen und um den Umgang mit Patientinnen zu verbessern, werden Fragebögen nach der Operation und während der Nachsorge an die Patientinnen zum Ausfüllen verteilt.

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber Patientinnen mit Zervixkarzinom über die Diagnose und deren Behandlungsmöglichkeiten wurden bereits in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (AWMF-Registernummer 032/033OL) konsentiert [595].

18.6. Psychische Belastungen und ihre Bewältigung

Psychische Belastungen durch die präventiven Maßnahmen sowie Maßnahmen zur Früherkennung über HPV Testung, zytologischen Abstrich und Kolposkopie können für die betroffenen Frauen durch die Testung als solches, durch die Mitteilung eines positiven Ergebnisses oder durch eine Fehldiagnose (falsch positive Fälle) entstehen [612]. Da positive HPV Testergebnisse oder auffällige zytologische Befunde mit einem erhöhten Risiko für ein Zervixkarzinom oder deren Vorstufen verbunden sind, können im Zusammenhang mit der präventiven Diagnostik verschiedene psychische Belastungen auftreten [197, 218, 290].

Insgesamt gibt es nur wenige systematische Studien zur Frage psychischer Auswirkungen der verschiedenen präventiven diagnostischen Verfahren zur Früherkennung und Prävention des Zervixkarzinoms. Überwiegend werden als Zielparameter verschiedene Aspekte der Lebensqualität, die Ausprägung der Angst allgemein, die spezifische Angst an einem Zervixkarzinom zu erkranken, die psychosoziale Belastung insgesamt oder die Folgeprobleme in Bezug auf die Zufriedenheit mit der Partnerschaft oder sexuellen Beziehung untersucht. Qualitative und quantitative Studien zur Frage der präventiven Screening Prozeduren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms liegen vor allem für die HPV Testung vor, die eine hohe Sensitivität für die frühzeitige Entdeckung neoplastischer Veränderung der Zervix Schleimhaut besitzt.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Frauen mit positivem Testergebnis vor allem erhöhte Angstwerte haben, unter Gefühlen der Stigmatisierung leiden und sich Sorgen über die Mitteilung der Testergebnisse gegenüber Partner, Familie und Freunde machen [613-615]. Auch Studien an Frauen mit geringfügig ausgeprägten abnormen zytologischen Veränderungen, weisen erhöhte Angstwerte auf. Hierbei sind die Angstwerte, psychischen Belastungen und intrusive Gedanken bei HPV positiv

getesteten Frauen häufiger als bei den Frauen, die negative Testergebnisse aufweisen [613]. Allerdings zeigt sich auch, dass in Studien, in denen Frauen mit normaler und abnormaler Zytologie verglichen wurden, in der Gruppe der Frauen mit normaler Zytologie die Differenz der Angstwerte und dem psychischen Belastungserleben zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Frauen größer war als in der Gruppe mit abnormer Zytologie [614, 616]. Es finden sich jedoch auch Befunde, dass der HPV Test im Vergleich zu den sonstigen Maßnahmen der präventiven Diagnostik keine zusätzlichen psychosozialen Belastungen für die betroffenen Frauen darstellt [211].

Die meisten Studien, in denen Verknüpfungen zwischen HPV Testung und Angstwerten festgestellt werden konnten, wurden jedoch durchgeführt, nachdem die Frauen bereits ihre Testergebnisse mitgeteilt bekommen hatten, und fokussieren auf das positive Testergebnis als einzige Ursache für die erhöhten Angstwerte [211, 613, 614]. Dadurch ist es jedoch nicht möglich, zwischen den Effekten der Mitteilung des positiven Testergebnisses und denen der reinen Durchführung der Tests im Vergleich zur Baseline vor Testung zu differenzieren. In einer Studie fanden sich häufiger erhöhte Angstwerte sowie psychische Belastungen bei HPV positiven Frauen im Vergleich zu HPV negativen Frauen unabhängig davon, ob sie darüber aufgeklärt worden sind oder sie über das Ergebnis noch nichts wussten [615]. Ebenfalls zeigen einige Studien, dass der Lebensstil (Raucheranamnese) sowie soziodemographische Risikofaktoren für HPV positive Befunde wie Alter, ethnische Zugehörigkeit sozioökonomischer Status mit Angst assoziiert waren [616].

Die wenigen prospektiven Studien zeigen, dass die Veränderung der psychosozialen Zielparameter in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit steht. So zeigte eine prospektive Studie, dass Angstwerte bei positivem Ergebnis eines Abstrichs und vor Kolposkopie im Vergleich zu einer Referenzgruppe signifikant höher waren. Allerdings ergaben sich in der Follow-up Untersuchung 6 Monate nach erfolgter Kolposkopie wieder normale Belastungswerte bei den untersuchten Frauen [617], während in einer anderen Studie die Angstwerte sowie andere psychosoziale Belastungsparameter nach 6 Wochen noch unverändert hoch und im Vergleich zu einer Referenzgruppe signifikant höher waren [618]. Wichtige Prädiktoren für ein höheres psychisches Belastungserleben waren bei der Gruppe mit normalen Werten vor allem die Sorgen bezüglich der Sexualität und ungenügender Unterstützung durch andere. Bei der Gruppe der Frauen mit abnormalen Ergebnissen waren es vor allem das jüngere Alter, Komplikationen durch die Kolposkopie (Blutungen) sowie krebsbezogene Sorgen.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten prospektive Untersuchungen in Bezug auf die HPV Testung. Frauen, die HPV positiv getestet wurden, wiesen im Vergleich zu Personen mit negativen Testergebnissen initial signifikant höhere Angstwerte (State anxiety), subjektiv größere Befürchtung an Zervixkarzinom zu erkranken sowie eine allgemeine höhere psychosoziale Belastung auf [619]. Nach 6 Monaten besserte sich jedoch der psychosoziale Status insgesamt für alle Gruppen unabhängig vom Testergebnis. Selbst diejenigen Frauen mit positivem HPV Ergebnis und anschließender Kolposkopie zeigten im Vergleich zu den anderen Gruppen nach 6 Monaten keine Unterschiede mehr im Hinblick auf die Angstwerte, die krebsbezogenen Sorgen sowie die Zufriedenheit mit der sexuellen Beziehung. Dennoch blieb die allgemeine psychosoziale Belastung in der HPV-positiven Gruppe signifikant höher ($p=0.001$).

Aus dem Literaturüberblick lässt sich zusammenfassend für die psychosozialen Belastungen durch die verschiedenen diagnostischen Untersuchungen folgendes festhalten:

- Es liegen bislang nur wenige prospektive Studien zu dem Themenbereich vor.

- Die vorliegenden Studien belegen, dass Testuntersuchungen zur Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms für die betroffenen Frauen mit erhöhter psychosozialer Belastung, erhöhter Angst allgemein sowie erhöhter Angst vor einer Krebserkrankung assoziiert sind unabhängig vom Testergebnis.
- Diese Belastungen sind vor allem kurzfristig wirksam und können durch psychosoziale Maßnahmen wie Aufklärung, Information und Beratung sowie die Durchführung der entsprechend indizierten Maßnahmen zur weiteren Abklärung der Befunde reduziert werden.
- Besondere Aufmerksamkeit bedürfen Frauen mit positiven Testergebnissen, sich einer weiterführenden diagnostischen Abklärung unterziehen müssen.
- Einzelne Fragen wie die langfristigen Auswirkungen bei positiven HPV Ergebnis ohne zytologische Auffälligkeit im Hinblick auf die Partnerschaft, die Zufriedenheit mit der Sexualität sowie die Entwicklung der krebsbezogenen Ängste sind noch nicht hinreichend untersucht.

19. Kosteneffektivität

U. Siebert⁷⁹, G. Sroczynski⁸⁰, O. Reich⁸¹, A. Schäfer⁸², K.U. Petry⁸³, P. Hillemanns⁸⁴

19.1. Statements

19.1	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Ein HPV-basiertes Screening alle 3 Jahre besitzt ein relativ günstiges Schaden-Nutzen-Verhältnis. Es erzeugt im Vergleich zum jährlichen zytologischen Screening einen vergleichbaren erwarteten Nutzen bei geringerem erwarteten Schaden (z. B. operative Eingriffe, Kolposkopien, psychische Belastung durch auffällige Befunde und Nachfolgeuntersuchungen).
	de Novo: [s.Leitlinienreport und Evidenzbericht]
	Konsensstärke: 84 %

19.2	Evidenzbasiertes Statement
GRADE ⊕⊕⊕⊕	Ein HPV-basiertes Screening mit Intervallen von 3-5 Jahren ist in Deutschland als kosteneffektiv zu bewerten. HPV-basierte Screeningverfahren mit Intervallen von 2 Jahren haben ein ungünstigeres Kosteneffektivitätsverhältnis. Screeningverfahren mit jährlichen Intervallen erhöhen deutlich die Kosten ohne einen maßgeblichen Zusatznutzen zu generieren.
	de Novo: siehe Evidenzbericht zum Kapitel Kosteneffektivität [620]
	Konsensstärke:78 %

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ⁷⁹ U. Siebert: Vortragshonorar: Vortrag Krebskongress Berlin 2012. Forschungsförderung: Oncotyrol - Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck: dort Forschung im Bereich Krebsfrüherkennung, gefördert durch FFG Österreich (öffentlicher Förderer).
Expertengutachten: Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. Eur J Cancer. 2011 Jul;47(11):1633-46. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.006. Epub 2011 Apr 7.; Advisory Boards: Dt. Ärztschaft, IQWiG, LBI-HTA, Bundesministerium für Gesundheit Österreich. Sachverständigentätigkeit: IQWiG. Forschungsförderung für die Institutionen UMIT und COMET Center Oncotyrol: FFG, Tiroler Zukunftsstiftung/Standortagentur Tirol
- ⁸⁰ G. Sroczynski: Sachverständigentätigkeit: IQWiG Bericht Projekt s10-01. Forschungsförderung für die Institutionen UMIT und COMET Center Oncotyrol: FFG, Tiroler Zukunftsstiftung/Standortagentur Tirol
- ⁸¹ O. Reich: Vortragshonorar: Roche, GSK, Sanofi Pasteur und Hologic
- ⁸² A. Schäfer: keine angegeben.
- ⁸³ K.U. Petry: Beratertätigkeit: Becton Dickinson und Roche Diagnostics. Vortragshonorar: Becton Dickinson, Roche Diagnostics, GSK und Qiagen. Forschungsförderung: Personenbezogene Zuwendungen: GSK Principal Investigator; Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung
- ⁸⁴ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD, Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung

19.2. Einführung

Im Rahmen der Entwicklung der S3 Leitlinie wurde eine evidenzbasierte systematische Schaden-Nutzen-Analyse und Kosteneffektivitätsanalyse zum Vergleich verschiedener Strategien des Zervixkarzinomscreenings durchgeführt.

Um eine umfassende Entscheidungsunterstützung bezüglich der kurz- und langfristigen Konsequenzen durchführen zu können, wurde ein entscheidungsanalytisches Modell (sog. Markov-Modell) entwickelt, in welchem die relevante und aktuell verfügbare Evidenz zu epidemiologischen und klinischen Parametern, patientenrelevantem Nutzen und Schaden sowie Ressourcenverbrauch und Kosten zusammengeführt wurde [621-623]. Der Einsatz von systematischen Entscheidungsanalysen zur Unterstützung der Entwicklung von S3 Leitlinien im Kontext des deutschen Gesundheitswesens wurde bereits 2001 als spezifische Komponente der Stufe S3 empfohlen [624, 625]. Deutsche Institutionen, die sich mit Health Technology Assessments befassen, empfehlen für die Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen ebenfalls den Einsatz entscheidungsanalytischer Modelle [626, 627].

Die detaillierten Methoden und Ergebnisse der entscheidungsanalytischen Modellierung sind in einem eigenen Dokument als Evidenzbericht dargestellt [620], der dem Leitlinienreport zu entnehmen ist. Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der Modellstruktur, der evidenzbasierten Modellparameter, der Modellannahmen, der Analysemethoden und der wichtigsten Ergebnisse gegeben. Zu weiteren Details dieser Modellierung wird auf die Kapitel 24.5 und den Leitlinienreport verwiesen.

19.3. Fragestellungen und Endpunkte

Als Fragestellung wurde untersucht, in welchem Verhältnis Nutzen, Schaden und Kosten der verglichenen Screeningstrategien im Kontext des deutschen Gesundheitswesens stehen.

Als Zielgrößen (Endpunkte, Outcomes) des Modells wurden im Rahmen des Leitlinienprozesses konsentrierte Endpunkte für patientenrelevanten Nutzen, patientenrelevanten Schaden sowie gesundheitssystemrelevante Endpunkte verwendet und um weitere zusammenfassende Zielgrößen ergänzt:

- Patientenrelevanter Nutzen: Zervixkarzinominzidenz, zervixkarzinomspezifische Mortalität, Verlängerung der Restlebenserwartung
- Patientenrelevanter Schaden: Unnötige Behandlung (Konisation bei < CIN Grad 3), Auffällige Befunde (mit Wiedereinbestellung innerhalb eines Jahres oder sofortiger Kolposkopie), Kolposkopien
- Kosten: Lebenszeitkosten
- Nutzen-Schaden-Balance: Inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis (ISNV)
- Kosteneffektivität: Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) in EUR/LJ

19.4. Evidenzbasierte Entscheidungsanalyse

19.4.1. Entscheidungsanalytisches Modell

Das für diese S3 Leitlinie entwickelte entscheidungsanalytische Modell bildet die Entstehung und den natürlichen Langzeitkrankheitsverlauf des Zervixkarzinoms sowie den Effekt der verschiedenen Screening- und Abklärungsalgorithmen im Kontext des

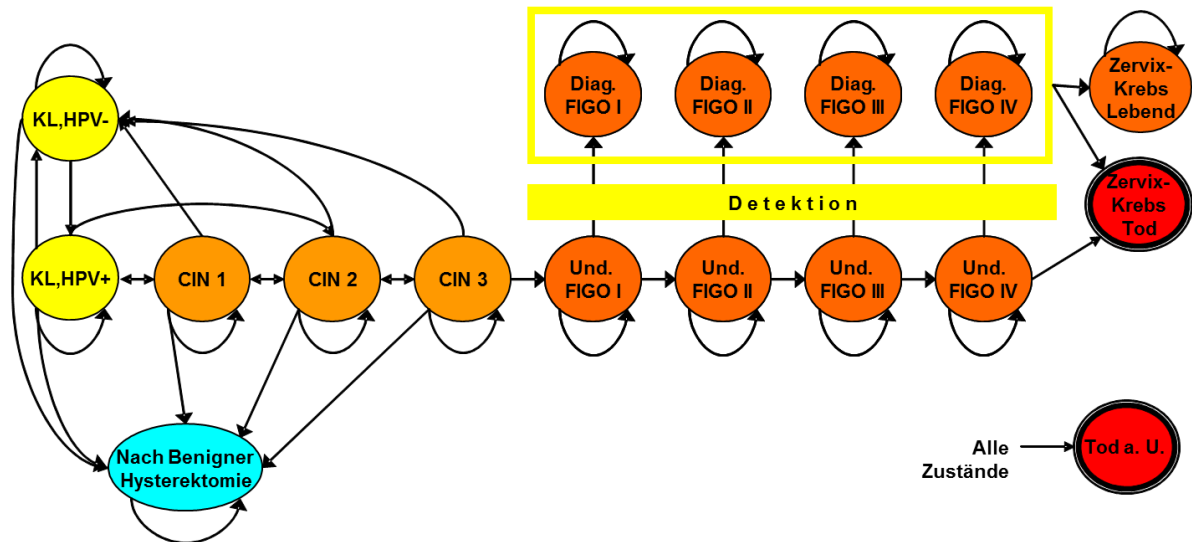
deutschen Gesundheitssystems ab. Es enthält Zustände für die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), präinvasive und invasive Krebsstufen sowie den Tod.

Das Modell wurde basierend auf früheren Health Technology Assessments (HTA) sowie publizierten und validierten Modellen [628-631] an die Fragestellungen dieser S3-Leitlinie angepasst und aktualisiert. Dabei wurden die internationalen Standards für entscheidungsanalytische Modellierung wie die Empfehlungen der ISPOR-SMDM Joint Task Force Modeling Good Research Practices [623, 632], den internationalen Key Principles für Health Technology Assessment [633, 634] sowie die Empfehlungen der gesundheitsökonomischen Modellierung des DIMDI [626] und IQWiG [627, 635] berücksichtigt.

Das Modell enthält verschiedene Screeningstrategien (Algorithmen) mit unterschiedlichen Testkombinationen und Screeningintervallen. Diese Strategien werden in Bezug auf Nutzen, Schaden und Kosten miteinander verglichen. Im Modell durchläuft rechnerisch eine Kohorte 15-jähriger Frauen im Verlauf ihres Lebens verschiedene mögliche Zustände wie z.B. gesund, HPV-Infektion, Tumorstadien und Zervixkarzinom. Der lebenslange Zeithorizont der Analyse wird in gleichgroße zeitliche Intervalle (Markov-Zyklen) von einem Jahr unterteilt, in denen die Frauen mit den zugehörigen Übergangswahrscheinlichkeiten von einem zum anderen Gesundheitszustand wechseln können. Der natürliche Krankheitsverlauf (ohne Screening) im Modell wurde anhand epidemiologischer Daten des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) für die Jahre vor Einführung des Zervixkarzinomscreenings (Daten von 1964-1966) als Annäherung für eine nicht-gescreente Population kalibriert. Die altersspezifische Inzidenz des Humanen Papillomavirus wurde anhand von beobachteten HPV-Prävalenzdaten kalibriert [134].

In Abbildung 19.1 ist das Markov-Modell mit seinen Zuständen und Übergängen vereinfacht dargestellt. Wie in allen entscheidungsanalytischen Modellen wurden verschiedene, mitunter vereinfachende, Annahmen getroffen: Die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms kann nur durch eine Progressionsabfolge über eine persistierende HPV-Infektion und die Entwicklung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) erfolgen. Frauen können aus CIN-Zuständen regredieren, nicht aber aus Zervixkarzinom-Zuständen. CIN und invasive Zervixkarzinome können entweder durch ein auffälliges Screeningtestergebnis oder aufgrund klinischer Symptome entdeckt werden und werden anschließend gemäß der deutschen klinischen Praxis kontrolliert bzw. behandelt. Nach einer Konisation von präinvasiven Läsionen gehen Frauen als geheilt in die Population für das Primärscreening zurück. Es wird angenommen, dass Frauen nach einer benignen Hysterektomie nicht mehr am Zervixkarzinomscreening teilnehmen. Frauen können entweder aufgrund eines invasiven Zervixkarzinoms basierend auf den krebsstadienspezifischen Überlebensraten oder aus anderer Ursache in Abhängigkeit ihres Alters sterben. Zu Details der Modellbeschreibung siehe den Evidenzbericht [620].

Abbildung 19.1. Struktur des Krankheitsverlaufs im entscheidungsanalytischen Modell



KL: Keine Läsion; HPV: Humanes Papillomvirus; CIN: Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 3 repräsentiert CIN 3 oder Carcinoma in situ); FIGO: Karzinomeinteilung nach Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. Diag.: Diagnostiziertes Zervixkarzinom; Und.: Nichtdiagnostiziertes Zervixkarzinom; Tod a. U.: Tod anderer Ursache.

Das Modell wurde in mehreren Schritten anhand empirischer Studien, u.a. deutscher Krebsregisterdaten, validiert. Die Modellergebnisse stimmen mit den in Deutschland beobachteten empirischen Daten gut überein (s. Evidenzbericht).

19.4.2. Population, Zeithorizont und Perspektive

Die Zielpopulation der Modellrechnung waren Frauen ab 15 Jahren (mit Screeningbeginn je nach Strategie ab 20 bzw. 25 Jahren). Um alle relevanten klinischen und ökonomischen Outcomes berücksichtigen zu können, wurde ein lebenslanger Zeithorizont zugrunde gelegt. Für die Nutzen-Schaden-Analyse wurde die Perspektive der betreffenden Frauen in Deutschland verwendet. Für die Kosteneffektivitätsanalyse wurde die Perspektive des deutschen Gesundheitssystems (Kostenträger) eingenommen.

19.4.3. Screeningstrategien und diagnostisches Work-up

Es wurden insgesamt 33 verschiedene Screeningstrategien miteinander verglichen (s. Evidenzbericht [620]). Diese beinhalteten zu Vergleichszwecken eine Strategie ohne Screening, die Referenzstrategie bisheriges jährliches konventionelles Pap-Screening ab einem Alter von 20 Jahren und weitere 31 Screeningstrategien mit einem Screeningbeginn im Alter von 25 Jahren. In allen untersuchten HPV-basierten Screeningstrategien wurde das Screening im Alter von 25-30 Jahren mittels Zytologie mit p16/Ki-67 Triage in 2-jährigen Intervallen durchgeführt.

Folgende Kombinationen von Testverfahren und Screeningintervallen wurden einbezogen:

- Kein Screening (für Validierungszwecke)
- Konvent. Pap-Screening (Pap-Test allein) ab 20 J (Referenz) jährlich
- Konvent. Pap-Screening mit p16/Ki-67 Triage* alle 1, 2, 3, 5 Jahre
- Konventionelles Pap-Screening mit HPV Triage* alle 1, 2, 3, 5 Jahre
- LBC-Screening mit p16/Ki-67 Triage* alle 1, 2, 3, 5 Jahre
- LBC-Screening mit HPV Triage* alle 1, 2, 3, 5 Jahre
- HPV-Screening mit konventioneller Pap-Triage** alle 2, 3, 5 Jahre
- HPV-Screening mit LBC-Triage** alle 2, 3, 5 Jahre
- HPV-Screening mit p16/Ki-67 Triage** alle 2, 3, 5 Jahre
- Kotestung mit HPV und konventionellem Pap-Test** alle 2, 3, 5 Jahre
- Kotestung mit HPV und LBC** alle 2, 3, 5 Jahre

* Im Alter 25-30 Jahre: in 2-jährigen Intervallen mit der genannten Teststrategie

** Im Alter 25-30 Jahre: in 2-jährigen Intervallen mit Pap-Test mit p16/Ki-67 Triage
Es wurde keine obere Altersbegrenzung für eine Screeningteilnahme angenommen.

19.4.4. Evidenzbasierte Modellparameter und Literaturrecherche

Das Markov-Modell ist basierend auf dem in Deutschland angewandten Klassifikationssystem für zytologische und histologische diagnostische Befunde aufgebaut [636]. Es wurden aktuelle deutsche Daten zur klinischen Praxis einschließlich zytologischem Screening, HPV-basierter Diagnostik, Diagnose und Behandlung von Frauen mit Karzinom oder Präkanzerosen der Cervix uteri. Hierzu wurden mittels Literaturrecherche aktuelle Praxisleitlinien und Empfehlungen [637, 638] sowie die Empfehlungen aus den anderen Kapitel dieser S3 Leitlinie herangezogen.

Epidemiologische Daten wurden aus verschiedenen deutschen Krebsregistern (München, Saarland, Gemeinsames Krebsregister Berlin/Brandenburg/Mecklenburg-Vorpommern/Sachsen-Anhalt/Sachsen/Thüringen), aus deutschen klinischen Studien und aus internationalen entscheidungsanalytischen Modellen zum HPV-basierten Zervixkarzinomscreening erhoben. Ferner gingen klinische Daten aus aktuellen Leitlinien ergänzt durch Expertenschätzungen und Daten zur Inanspruchnahme der Zervixkarzinomfrüherkennung aus Abrechnungsdaten von Kassenärztlichen Vereinigungen ins Modell ein.

Die aktuelle Evidenz zum Vergleich der Testgüte der verschiedenen Screeningtestverfahren wurde publizierten Metaanalysen [639-642] und dem im Rahmen dieser Leitlinie erstellten Evidenzbericht von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. [643] entnommen. Die Parameter zur Testgüte (Sensitivität und Spezifität) der verschiedenen Screeningtests und deren Kombinationen sind im Evidenzbericht [620] aufgeführt.

Bei der Erhebung der ökonomischen Daten für Screening, Diagnose und Therapie des Zervixkarzinoms wurden die Empfehlungen dieser S3 Leitlinie, Ressourcenverbräuche aus publizierten deutschen HTA-Berichten, die deutschen Gebührenordnungen und das DRG-System berücksichtigt und an den aktuellen Kontext der Leitlinie angepasst. Es wurden ausschließlich direkte medizinische Kosten wie Screeningtests, konfirmatorische diagnostische Tests, ambulante und stationäre Versorgung, Arzneimitteltherapie, operative Therapie und palliative Maßnahmen aus Kostenträgerperspektive berücksichtigt. In der Basisfallanalyse wurde eine altersspezifische durchschnittliche Teilnahmequote am Screening angenommen (70-80%). Im Volltext des Evidenzberichts sind die einzelnen Modellparameter mit Quellenangaben beschrieben [620].

19.4.5. Analyse

In der Entscheidungsanalyse wurden die obengenannten Outcomes ermittelt. Für die Nutzen-Schaden-Analysen und die Kosteneffektivitätsanalysen wurden sog. Effizienzgrenzen ermittelt. Alle Strategien, die unterhalb der Effizienzgrenze liegen (d.h. weniger oder gleich viel Nutzen und mehr Schaden bzw. weniger oder gleich viel Nutzen und höhere Kosten als andere Strategien generieren), wurden eliminiert. Für die auf der Effizienzgrenze liegenden Strategien wurde das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis ISNV (d.h. die zusätzlichen Schadenseinheiten, die für den Gewinn einer zusätzlichen Nutzeinheit in Kauf genommen werden müssen) bzw. das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis IKEV (d.h. die zusätzlichen Kosten, die für den Gewinn einer zusätzlichen Nutzeinheit entstehen) ermittelt und dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung der inkrementellen Verhältnisse mit einer ausführlichen grafischen Veranschaulichung ist im Volltext des Evidenzberichts dargestellt [620]. Für die Kosteneffektivitätsanalyse wurden Kosten und Lebenserwartung im Basisfall mit einer jährlichen Rate von 3% diskontiert [626, 635, 644].

In der Basisfallanalyse wurden aufgrund fehlender Daten verschiedene vereinfachende Annahmen gemacht:

- Keine Verbesserung der Teilnahmequote gegenüber der aktuellen Situation.
- Keine Berücksichtigung der Impfung gegen HPV.
- Vereinfachende Annahme der konditionalen Unabhängigkeit der Testergebnissen bei wiederholten Tests.

Eine höhere Teilnahmequote am Screening als die in der Basisfallanalyse untersuchte Teilnahmequote sowie eine reduzierte HPV-Prävalenz, wie sie nach HPV-Impfung anzunehmen wäre, würde zur Empfehlung längerer Screeningintervalle führen. Die Nichtberücksichtigung der Abhängigkeit wiederholter Tests führt im Vergleich der Testverfahren insb. zu einer Überschätzung der langfristigen Testperformance der zytologischen Tests, wenn morphologische Gründe für wiederholte falschnegative Ergebnisse vorliegen.

In umfangreichen Sensitivitätsanalysen wurden relevante Annahmen variiert und u.a. folgende Szenarien untersucht: vollständige Teilnahme aller Frauen bei jedem

Screeningintervall, Reduktion der Testgütern, Variation der Kosten der Karzinombehandlung.

19.5. Ergebnisse

19.5.1. Basisfallanalyse

Aus der Basisfallanalyse resultieren vergleichende Ergebnisse zu allen untersuchten Nutzen-, Schaden- und Kostenendpunkten und den sich daraus ergebenden inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnissen und inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnissen) [620]. Betrachtet man Nutzen, Schaden und Kosten aus der Analyse jeweils isoliert, lassen sich aus den Analyseergebnissen zusammenfassend folgende Aussagen ableiten:

- Innerhalb desselben Screeningintervalls erzeugen HPV-basierte Screeningverfahren einen höheren erwarteten Nutzen als zytologiebasierte Verfahren.
- Innerhalb desselben Screeningintervalls haben HPV-basierte Screeningverfahren gegenüber zytologiebasierten Verfahren ein erhöhtes Potenzial für Schaden.
- Die Kosten steigen mit einer höheren Screeningfrequenz unabhängig vom Screeningverfahren.

Aus den Effizienzkurven der Nutzen-Schaden-Analyse lässt sich folgendes ableiten:

- HPV-basierte Verfahren (HPV mit Pap-Triage, HPV mit p16/Ki-67 Triage, Kotestung mit HPV + Pap) alle 3-5 Jahre resultieren in einem relativ günstigen Schaden-Nutzen-Verhältnis. Sie erzeugen im Vergleich zum jährlichen zytologischen Screening einen vergleichbaren erwarteten Nutzen bei geringerem erwarteten Schaden.
- Die Effizienzgrenzen der Nutzen-Schaden-Analyse verdeutlichen die erforderlichen Abwägungen zwischen Nutzen- und Schadensendpunkten (s. den Evidenzbericht [620], die Faktenbox in [Tabelle 19.1](#) und beispielhaft die Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze in [Abbildung 24.3](#): Während bei den 5-jährlichen HPV-basierten Screeningstrategien beispielsweise die Vermeidung eines Zervixkarzinomfalls durchschnittlich mit nur ca. 30-60 zusätzlichen testpositiven Befunden einhergeht, müssen bei den 3-jährlichen HPV-basierten Verfahren bereits über 100 und bei den 2-jährlichen HPV-basierten Verfahren 400 oder mehr zusätzliche testpositive Befunde in Kauf genommen werden, um jeweils einen weiteren Zervixkarzinomfall zu vermeiden.

Aus den Effizienzkurven der Kosteneffektivitätsanalyse lässt sich folgendes ableiten (s. den Evidenzbericht [620], die Faktenbox in [Tabelle 19.1](#) und die Effizienzgrenze für die Kosteneffektivität in [Abbildung 24.4](#):

Bezieht man die Kosten der Screeningverfahren mit ein, so lässt sich aus den Effizienzkurven der Kosteneffektivitätsanalyse folgendes ableiten:

- Bei einem 5-jährigen Screeningintervall erzeugen die HPV-basierten Verfahren gegenüber den zytologischen Verfahren einen höheren erwarteten Nutzen und sind als kosteneffektiv zu bewerten (IKEV < 10.000 EUR pro gewonnenem Lebensjahr).

- Ein 3-jährliches HPV-basiertes Screening erzielt gegenüber einem 5-jährigen HPV-basierten Screening einen etwas höheren erwarteten Nutzen und kann mit einem IKEV von ca. 30.000 EUR pro gewonnenem Lebensjahr im Vergleich zu anderen in Deutschland akzeptierten Gesundheitstechnologien als kosteneffektiv bezeichnet werden.
- Die 2-jährlichen HPV-basierten Screeningverfahren erfordern bereits eine Zahlungsbereitschaft von über 100.000 EUR/LJ. Screeningverfahren mit einem 1-jährigen Intervall sind mit IKEV von über 500.000 EUR/LJ als nicht kosteneffektiv zu bewerten, insbesondere wenn man die Tatsache der ungünstigen Schaden-Nutzen-Verhältnisse der jährlichen Screeningverfahren mitberücksichtigt.
- Unter Berücksichtigung der Kosteneffektivität erzeugen HPV-basierte Screeningstrategien mit Intervallen von 3-5 Jahren im Vergleich zum jährlichen zytologischen Screening populationsbezogen einen vergleichbaren erwarteten Nutzen bei deutlich geringeren Kosten.

Fasst man die Ergebnisse der Nutzen-Schaden-Analyse und der Kosteneffektivitätsanalyse zusammen, so kann folgendes abgeleitet werden:

- Bei Frauen mit einer geringen Bereitschaft, für einen Zusatznutzen, zusätzliche (und ggf. unnötige) positive Tests, Kolposkopien und operative Eingriffe in Kauf zu nehmen, kann ein 5-jährliches HPV-basiertes Screening eine Strategie mit guter Nutzen-Schaden-Balance und sehr guter Kosteneffektivität darstellen.
- Bei Frauen mit einer höheren Bereitschaft, für einen Zusatznutzen, zusätzliche (und ggf. unnötige) positive Tests, Kolposkopien und operative Eingriffe in Kauf zu nehmen, kann ein 3-jährliches HPV-basiertes Screening eine Strategie sowohl mit adäquater Nutzen-Schaden-Balance als auch akzeptabler Kosteneffektivität darstellen.

Eine Faktenbox mit vergleichenden Ergebnissen für beispielhafte Screeningstrategien ist in [Tabelle 19.1](#) dargestellt.

Tabelle 19.1: Faktenbox zum Vergleich von Nutzen, Schaden und Kosten und inkrementellen Verhältnissen ausgewählter Screeningverfahren

Konsequenzen: (pro 10.000 Frauen) 1. Zahl: absoluter Wert 2. Zahl: Inkrement*	Kein Screening (Strategie 1)	5-jähr. Screening mit HPV+Pap Kotestung vs. Kein Screening (Strategie 21)	3-jähr. Screening mit HPV/Pap Triage vs. 5-jähr. HPV+Pap Kotestung (Strategie 26)	2-jähr. Screening mit HPV/Pap Triage vs. 3-jähr. HPV/Pap Triage (Strategie 25)
Diagnostizierte Zervix- karzinominzidenz (lebenslang)	314	50 264	25 25	13 12
Zervixkarzinomtodesfälle (lebenslang)	119	13 106	5 7	2 3
Lebensjahre	679.066	681.402 2.337	681.552 150	681.611 59
Positive Primärscreening- ergebnisse	0	10.273 10.273	13.118 2.845	17.867 4.749
Anzahl der Kolposkopien	0	6.021 6.021	7.830 1.809	9.832 2.002
Anzahl der Konisationen <CIN3	0	650 650	777 127	874 98
Anzahl aller Konisationen	0	859 859	970 111	1042 72
Kosten (undiskontiert) pro Person	339 EUR	687 EUR 348 EUR	896 EUR 209 EUR	1.205 EUR 309 EUR
Kosten (diskontiert) pro Person	91 EUR	311 EUR 219 EUR	390 EUR 80 EUR	507 EUR 117 EUR
Lebensjahre (diskontiert)	289.266	289.701 437	289.729 27	289.739 11
ISNV (Konisation<CIN3 / Zervixkarzinomfall)	--	3	5	8
ISNV (Konisation<CIN3 / Zervixkarzinomtodesfall)	--	6	17	33
Diskontiertes IKEV (EUR / gewonnenem Lebensjahr)	--	≈5.000 EUR/LJ	≈30.000 EUR/LJ	≈107.000 EUR/LJ

Werte sind gerundet und basieren auf einer Teilnehmerate von 70-80% [645]

* Inkremente beziehen sich immer auf einen Vergleich der betrachteten Screeningstrategie gegenüber der Vergleichsstrategie in der Spalte links davon.

[Abbildung 24.3](#) und [Abbildung 24.4](#) (siehe Kapitel [24.5](#)) zeigen beispielhaft zwei Effizienzgrenzen der Nutzen-Schaden-Analysen und Kosteneffektivitätsanalysen aus dem Evidenzbericht [620] mit den ISNV und den IKEV der verschiedenen (nicht-dominierten) Strategien auf der Effizienzgrenze.

19.5.2. Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse zur Nutzen-Schaden-Balance und zur Kosteneffektivität waren in Sensitivitätsanalysen über einen weiten Bereich robust [620]. In den meisten Fällen hatte ein 3- bis 5-jährliches HPV-basiertes Screening ein relativ günstiges Schaden-Nutzen-Verhältnis und war als kosteneffektiv anzusehen (IKEV < 50.000 Euro/LJ). Bei der Annahme einer 100%-igen Teilnahmerate liegen die IKEV für alle Strategien mit Screeningintervallen von drei oder weniger Jahren deutlich über 100.000 EUR/LJ. D.h. für Frauen mit 100%-iger Teilnahmerate am Screening wären die HPV-basierten Screeningverfahren mit 5-jährigem Intervall als kosteneffektiv zu bewerten [620].

19.6. Diskussion und Limitationen

Wie jedes entscheidungsanalytische Modell ist das im Rahmen dieser S3-Leitlinie entwickelte Modell Limitationen und vereinfachenden Annahmen unterworfen. Ein bereits publiziertes und validiertes Modell wurde aktualisiert und an den Kontext der S3-Leitlinie angepasst, so dass nicht alle Aspekte der S3-Leitlinie im Detail untersucht werden konnten (z.B. andere als 2-jährige Screeningintervalle für Frauen im Alter von 25-30 Jahren, Genotypisierung im diagnostischen Work-up). Auch konnten für Deutschland keine empirischen Nutzwerte (Lebensqualitätsindizes) zur Adjustierung der Restlebenserwartung für Nutzen- und Schadensaspekte identifiziert werden. Mangels Evidenz zur Verteilung von Screeningteilnahmeraten im Langzeitverlauf und in Abhängigkeit von Screeningintervallen wurden für Deutschland vorliegende durchschnittliche Teilnahmeraten für die verschiedenen Screeningintervalle verwendet, was insbesondere bei längeren Screeningintervallen zu einem Bias in beide Richtungen führen kann. Eine Impfung gegen HPV wurde in den Analysen nicht berücksichtigt. Eine gute HPV-Durchimpfung in Deutschland würde die optimalen Screeningintervalle in Richtung größere Intervalle verschieben. Mangels verfügbarer Evidenz zu bedingten Testgütern bei wiederholten Tests wurde wie in anderen internationalen Publikationen die vereinfachende Annahme der konditionalen Unabhängigkeit gemacht. Dies führt zu einer zu optimistischen Beurteilung der 1- und 2-jährlichen zytologischen Screeningverfahren im Vergleich zu den HPV-basierten Strategien. Kosten wurden z.T. aus früheren Jahren angepasst und nicht neu erhoben. Aus diesem Grund wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen zur Teilnahmerate, der HPV-Prävalenz, den Testgütern und den Kosten durchgeführt, welche eine Beurteilung der Unsicherheit ermöglichten. In den Sensitivitätsanalysen ergaben sich insgesamt teils variierende Ergebnisse, jedoch waren die Ergebnisse robust im Hinblick auf die abgeleiteten Empfehlungen. Bezüglich der Beurteilung der Kosteneffektivität ist zu bemerken, dass in Deutschland kein expliziter Schwellenwert für ein akzeptables Kosteneffektivitätsverhältnis existiert [646]. Deshalb sollte die Kosteneffektivität des Zervixkarzinomscreenings auch im Vergleich zu anderen Präventionsmaßnahmen beurteilt werden.

20. Qualitätsindikatoren

S. Wesselmann⁸⁵, H. Barlag⁸⁶, M. Beckmann⁸⁷, C. Dannecker⁸⁸, M. Gebhardt⁸⁹, P. Hillemanns⁹⁰, J. Quaas⁹¹

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [647]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Onkologischen Leitlinienprogramms erstellt [648]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken (Empfehlungsstärke A, „soll“) Empfehlungen der Leitlinie sowie die Ergebnisse der Recherche nach bereits existierenden nationalen und internationalen QIs. Für den methodisch begleiteten Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe AG Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt. Der Bereich des Screenings nimmt gerade im Hinblick auf das durch den G-BA zu definierende organisierte Screening einen besonderen Stellenwert in der Leitlinie ein. Dementsprechend hat die AG QI auf Basis der Inhalte der Leitlinie und unter Berücksichtigung der international bereits existierenden QI, Indikatoren definiert, die eine Qualitätssicherung des organisierten Screenings ermöglichen. Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden final 10 Indikatoren angenommen, davon 5 Screening-Indikatoren (QI 1-5) (siehe [Tabelle 20.1](#)).

Tabelle 20.1 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 1: Teilnahme Zervixkarzinom-Screening		
Zähler: Frauen, die am Screening teilgenommen haben Nenner: Alle Frauen, die eine Einladung für das Zervixkarzinom-Screening erhalten haben		Qualitätsziel: Möglichst häufig Teilnahme am Zervixkarzinom-Screening

QI 2: HPV- und Pap-Abstrich innerhalb des Screenings

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

- ⁸⁵ S. Wesselmann: Keine angegeben.
⁸⁶ H. Barlag: Keine angegeben.
⁸⁷ M. Beckmann: Mitgliedschaften: DGGG, DKG, FIGO. Advisory Boards bzw. Expertentreffen für GSK, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Roche, Amgen, TRM Oncology, Siemens. Aktienbesitz: Institut für Frauengesundheit (IFG®) GmbH
⁸⁸ C. Dannecker: Beratertätigkeit und Vortragshonorar: GlaxoSmithKline
⁸⁹ M. Gebhardt: Keine angegeben.
⁹⁰ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD, Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung
⁹¹ J. Quaas: Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
<p>Zähler: Frauen mit HPV- und Pap-Abstrich innerhalb des organisierten Screenings</p> <p>Nenner: Alle Frauen mit HPV- und/oder Pap-Abstrichen</p>		<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig HPV- und Pap-Abstrich innerhalb des Screenings</p>

QI 3: Erneuter Pap-Test im Screening

<p>Zähler: Frauen, mit einem erneuten Pap-Test innerhalb von 36 Monaten nach erster Testung</p> <p>Nenner: Alle Frauen, die am Zervixkarzinom-Screening teilgenommen haben und einen unauffälligen Pap-Test hatten</p>		<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig erneuter Pap-Test innerhalb von 36 Monaten nach unauffälligem Pap-Test im Screening</p>
--	--	---

QI 4: Differentialdiagnostischer Test nach abklärungsbedürftigem Screening Ergebnis

<p>Zähler: Frauen mit nachfolgendem differentialdiagnostischem Test (HPV, Zytologie, Kolposkopie, p16/Ki67)</p> <p>Nenner: Alle Frauen mit abklärungsbedürftigem Ergebnis des Zervixkarzinom-Screenings</p>		<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig differentialdiagnostischer Test nach abklärungsbedürftigem Ergebnis des Zervixkarzinom-Screenings</p>
<p>Anmerkung: Abklärungsbedürftiges Ergebnis=Pap IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x</p>		

QI 5: Therapie nach auffälligem differentialdiagnostischem Test im Screening

<p>Zähler: Frauen mit Therapie innerhalb von 6 Monaten nach auffälligem Testergebnis</p> <p>Nenner: Frauen mit auffälligem differentialdiagnostischem</p>		<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Therapie innerhalb von 6 Monaten nach auffälligem differentialdiagnostischem Test im Screening</p>
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Test im Screening und damit Indikation zur Therapie		

QI 6: Abklärungskolposkopie bei auffälligem Pap in zert. Dysplasie-Einheit/-Sprechstunde

<p>Zähler: Pat. mit Abklärungskolposkopie wegen mit Pap IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x in DKG/DGGG/AGO/AG-CPC/EFC zertifizierten Dysplasiesprechstunde / Dysplasieeinheit</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Pap IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x</p>	<p>10.8</p> <p>Bei Befunden der Gruppen IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x im organisierten zytologischen Screening soll eine kolposkopische Abklärung erfolgen.</p> <p>11.4</p> <p>Die Kolposkopie soll als Abklärungskolposkopie in einer gemäß den Anforderungen der DKG/DGGG/AGO/AG-CPC/EFC zertifizierten Dysplasiesprechstunde / Dysplasieeinheit erfolgen.</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Abklärungskolposkopie bei Pap IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x in zertifizierter Dysplasiesprechstunde / Dysplasieeinheit</p> <p>10.8 und 11.4: GCP</p>
---	---	---

QI 7: Präoperative Abklärungskolposkopie vor Exzision

<p>Zähler: Pat. mit einer Exzision, bei denen eine Abklärungskolposkopie präoperativ durchgeführt wurde</p> <p>Nenner: Alle Pat., bei denen eine Exzision an der Cervix uteri durchgeführt wurde</p>	<p>Die Vertreter der AG QI sehen für die Durchführung der Abklärungskolposkopie nicht nur im Bereich des Screenings, sondern auch im Bereich der Therapie ein Verbesserungspotential im klinischen Alltag.</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig präoperative Abklärungskolposkopie vor Exzision</p>
--	--	---

QI 8: Messerkonisation als Exzisionsverfahren

<p>Zähler: Pat. mit Exzision mittels Messerkonisation</p> <p>Nenner: Alle Pat. bei denen eine Exzision an der Cervix uteri durchgeführt wurde</p>	<p>14.1</p> <p>Schlingenexzision und Laserexzision sollen die Methoden der Wahl für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasie sein.</p>	<p>Qualitätsziel: <10%</p> <p>Möglichst selten Messerkonisation als Exzisionsverfahren</p> <p>A, ⊕⊕⊕⊕</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 9: CIN 3 im Schnittrand nach Exzision		
<p>Zähler: Anzahl Pat. mit CIN 3 im Schnittrand</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Exzision und histolog. Befund CIN 3</p>	<p>14.13</p> <p>Die R0 Resektion der CIN 3 soll angestrebt werden.</p>	<p>Qualitätsziel: selten</p> <p>Möglichst selten CIN 3 im Schnittrand nach Exzision</p> <p>A, ⊕⊕⊕⊖</p>
QI 10: HPV-Test und Zytologie nach Therapie einer CIN 3		
<p>Zähler: Pat. mit HPV-Test und Zytologie innerhalb von 12 Mo nach Therapie</p> <p>Nenner: Alle Pat. 12 Monaten nach Therapie (Exzision o. Ablation) einer Ersterkrankung mit CIN 3</p>	<p>16.1</p> <p>In der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN/ ACIS soll eine kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden.</p> <p style="text-align: center;">•</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig HPV-Test und Zytologie innerhalb von 12 Monaten nach Therapie einer CIN 3</p> <p>A, ⊕⊕⊕⊖</p>

21. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Krebsentstehung nach Infektion der Zervix mit HPV (nach [21] und [22]).....	29
Abbildung 4.1 Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten für Westeuropa (Europastandard), Daten der europäischen Krebsregister [30]	34
Abbildung 4.2 Altersstandardisierte Inzidenzraten (DDR und Saarland) 1970 - 1989 und Hochrechnung der Inzidenzrate für Gesamtdeutschland 1980 - 2002 sowie Mortalitätsraten in Deutschland 1970 - 2002, ICD-10 C53, Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. Auflage 2006, Daten der deutschen Krebsregister [34].....	35
Abbildung 4.3 Altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland 1998 - 2012, ICD-10 C53, 10. Auflage, Krebs in Deutschland 2011/2012, Daten der deutschen Krebsregister [31]	36
Abbildung 4.4 Altersspezifische Inzidenzraten, ICD-10 C53, Deutschland, 2011 - 2012, Daten der deutschen Krebsregister [31]	37
Abbildung 7.1 Krankheitsspezifisches Überleben (invasives Zervixkarzinom) (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014).....	67
Abbildung 7.2 Screeningbedingter Schaden (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)	72
Abbildung 12.1: Versorgungskette (LL-Adaptation 032/033OL)	113
Abbildung 12.2 Altersstandardisierte Inzidenz des Zervixkarzinoms in Finnland und Norwegen (1958- 96) [417, 419].....	120
Abbildung 12.3 Teilnehmerate 1992-1995 und 2001-2004, Norwegen [421]	121
Abbildung 12.4 Entwicklung des Zervixkarzinomscreenings in den USA und den Niederlanden (standardisierte Prävalenz eines jährlichen Abstriches pro 1.000 Frauen und Jahr; weibliche US-Bevölkerung des Jahres 2000 als Referenz) [423].....	122
Abbildung 12.5 Standardisierte Inzidenzrate des Zervixkarzinoms in den USA und den Niederlanden (weibliche US-Bevölkerung des Jahres 2000 als Referenz) [423].....	123
Abbildung 19.1. Struktur des Krankheitsverlaufs im entscheidungsanalytischen Modell	179
Abbildung 24.1 Altersstandardisierte Inzidenzrate ICD-10 C53, Internationale Krebsregisterdaten [33]	231
Abbildung 24.2 Relative 5-Jahres-Überlebensrate in Europa für 46 Krebsentitäten, Europäische Krebsregisterdaten EURO CARE5 [40]	232
Abbildung 24.3. Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Reduktion der Zervixkarzinomfälle vs. Anzahl testpositiver Befunde	238
Abbildung 24.4. Effizienzgrenze für die Kosteneffektivität: Gewinn an Lebensjahren vs. zusätzliche Kosten (diskontiert).....	239

22. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	13
Tabelle 1.2 Externe Mitarbeiter (ohne Stimmrecht)	15
Tabelle 2.1: Schema der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group	22
Tabelle 2.2: Schema der Empfehlungsgraduierung	23
Tabelle 2.3: Klassifikation der Konsensusstärke	24
Tabelle 3.1 Klassifizierung von HPV-Typen nach Karzinogenität für den Geschlechtsbereich laut IARC Monograph 100B [8].	27
Tabelle 3.2 Neu definierte Zusätze für die Einteilung zytologischer Befunde laut Münchner Nomenklatur III.....	30
Tabelle 4.1 Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Zervixkarzinom aus den Jahren 2011 und 2012, ICD-10 C53, Daten der deutschen Krebsregister [31]	35
Tabelle 7.1 Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen (Stand Mai 2016*)	61
Tabelle 7.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien des Leitlinienreviews (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014).....	64
Tabelle 7.3 GRADE Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien (inkl. POBASCAM) (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)	66
Tabelle 7.4 Krankheitsspezifisches Überleben (invasives Zervixkarzinom) (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014).....	67
Tabelle 7.5 HPV basiertes Screening (Intervention) im Vergleich zur alleinigen Zytologie (Kontrolle) – Ergebnisse verschiedener Metaanalysen und systematischer Reviews	69
Tabelle 7.6 Screeningbedingter Schaden (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)	72
Tabelle 7.7 Inzidenz von CIN 2+ (Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014)	72
Tabelle 8.1 Aktuelle internationale Empfehlungen zum Zervixkarzinomscreening [256]	79
Tabelle 10.1 Kumulatives Risiko für das Vorliegen einer CIN 3+ in Abhängigkeit des zytologischen und virologischen Ausgangbefundes	95
Tabelle 12.1 Teilnahmeraten am Screening (Anteil an Frauen, die im Screeningintervall mindestens 1 Abstrich hatten) in den 15 alten EU Mitgliedsstaaten	114
Tabelle 13.1 Subgruppen Metanalyse der relativen Sensitivität und Spezifität (mit 95% CI) für CIN 2+ des HPV Nachweises aus Selbstabstrichen im Vergleich zu professionellen Abstrichen	131
Tabelle 14.1 Die Cochrane Analyse von 28 randomisierten kontrollierten Studien vergleicht 7 verschiedene OP Techniken: Messerkonisation, Laserkonisation, large loop excision of the transformation zone (LLETZ), Laservaporisation, Kryotherapie, kalte Koagulation und radikale Diathermie [485].....	134
Tabelle 14.2 Frühgeburtsrisiko nach Konisation	145

Tabelle 14.3 Frühgeburtsrisiko und Ausdehnung der Gewebeentfernung.....	146
Tabelle 18.1 Aufklärung über humane Papillomviren und Zervixkarzinom	168
Tabelle 18.2 Aufklärung über den Pap-Abstrich.....	171
Tabelle 18.3 Aufklärung von Frauen mit abklärungsbedürftigen Befunden (Kolposkopie) [595]	172
Tabelle 19.1: Faktenbox zum Vergleich von Nutzen, Schaden und Kosten und inkrementellen Verhältnissen ausgewählter Screeningverfahren.....	184
Tabelle 20.1 Qualitätsindikatoren	186
Tabelle 24.1 Altersstandardisierte (Europabevölkerung) Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms sowie Neuerkrankungen und Sterbefälle in Westeuropa nach EUCAN, 2012, Daten der europäischen Krebsregister [30]	226
Tabelle 24.2 Neuerkrankungen (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654].....	227
Tabelle 24.3 Inzidenzrate (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654]	228
Tabelle 24.4 Sterbefälle (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654]	229
Tabelle 24.5 Mortalitätsrate (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654].....	230
Tabelle 24.6 Übersicht der Publikationen in qualitätskontrollierten wissenschaftlichen Zeitschriften, welche Computerassistenz mit dem FocalPoint-System mit der herkömmlichen Auswertung der Präparate verglichen	233
Tabelle 24.7 Übersicht der Publikationen in qualitätskontrollierten wissenschaftlichen Zeitschriften, welche Computerassistenz mit dem Imaging-System mit der herkömmlichen Auswertung der Präparate verglichen	234
Tabelle 24.8 Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011 [378]).....	236

23. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>. 2010; Abgerufen von: <http://www.rki.de/gbe/krebs/krebs.htm>.
2. Soergel, P. und P. Hillemanns, Die Versorgung von Zervixdysplasien mittels Konisationen in Deutschland. FRAUENARZT, 2011. 52(3): p. 210-215.
3. Burchell, A.N., R.L. Winer, S. De Sanjose, et al., Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine, 2006. 24(Suppl 3)(S3/S2-S3/61).
4. Balshem, H., M. Helfand, H.J. Schunemann, et al., GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 401-6.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2012 10.11.2015]; Abgerufen von: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening. 2016 22.11.2016]; Abgerufen von: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf.

7. Walboomers, J.M.M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 1999. **189**(1): p. 12-19.
8. IARC, A Review of Human Carcinogens - Biological Agents, in IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012. p. 255-313.
9. Munoz, N., F.X. Bosch, S. de Sanjose, et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003. **348**(6): p. 518-27.
10. Schiffman, M., G. Clifford, und F.M. Buonaguro, Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*, 2009. **4**: p. 8.
11. Bzhalava, D., P. Guan, S. Franceschi, et al., A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*, 2013. **445**(1-2): p. 224-31.
12. de Villiers, E.M., C. Fauquet, T.R. Broker, et al., Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004. **324**(1): p. 17-27.
13. Herfs, M., Y. Yamamoto, A. Laury, et al., A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(26): p. 10516-21.
14. Doorbar, J., W. Quint, L. Banks, et al., The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012. **30 Suppl 5**: p. F55-70.
15. Maglennon, G.A., P. McIntosh, und J. Doorbar, Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology*, 2011. **414**(2): p. 153-63.
16. Briolat, J., V. Dalstein, M. Saunier, et al., HPV prevalence, viral load and physical state of HPV-16 in cervical smears of patients with different grades of CIN. *Int J Cancer*, 2007. **121**(10): p. 2198-204.
17. Li, W., W. Wang, M. Si, et al., The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008. **134**(12): p. 1355-61.
18. Desaintes, C., C. Demeret, S. Goyat, et al., Expression of the papillomavirus E2 protein in HeLa cells leads to apoptosis. *EMBO J*, 1997. **16**(3): p. 504-14.
19. Stubenrauch, F., E. Straub, J. Fertey, et al., The E8 repression domain can replace the E2 transactivation domain for growth inhibition of HeLa cells by papillomavirus E2 proteins. *International Journal of Cancer*, 2007. **121**(10): p. 2284-2292.
20. Wentzensen, N., A.C. Rodriguez, R. Viscidi, et al., A competitive serological assay shows naturally acquired immunity to human papillomavirus infections in the Guanacaste Natural History Study. *J Infect Dis*, 2011. **204**(1): p. 94-102.
21. Iftner, T., HPV und Zervixkarzinom - Diagnostik und Prophylaxe. 2008: Uni-Med.
22. Crow, J.M., HPV: The global burden. *Nature*, 2012. **488**(7413): p. S2-3.
23. Griesser, H., K. Marquardt, B. Jordan, et al., Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 2013(11): p. 1042-1048.
24. Stoler, M., C. Bergeron, T.J. Colgan, et al., Squamous cell tumours and precursors, in WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 2014, IARC.
25. Wilbur, D.C., T.J. Colgan, A.S. Ferenczy, et al., Glandular tumours and precursors, in WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 2014, IARC.
26. Östor, A.G., Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 1993. **12**(2): p. 186-92.
27. Globocan. 2012 [16.08.2014]; Abgerufen von: <http://globocan.iarc.fr>.
28. Ferlay, J., E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
29. Arbyn, M., X. Castellsague, S.S. de, et al., Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann.Oncol.*, 2011. **22**(12): p. 2675-2686.
30. Eucan, Cervical cancer. Estimated incidence, mortality & prevalence. 2012.
31. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013: Berlin.
32. Gustafsson, L., J. Ponten, R. Bergström, et al., International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *International Journal of Cancer*, 1997. **71**(2): p. 159-165.
33. Becker, N., Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003. **129**(12): p. 691-702.
34. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und Robert Koch-Institut, Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends, ed. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. und Robert Koch Institut. Vol. 5. aktualisierte Ausgabe. 2006, Saarbrücken.

35. Rositch, A.F., R.G. Nowak, und P.E. Gravitt, Increased age and race-specific incidence of cervical cancer after correction for hysterectomy prevalence in the United States from 2000 to 2009. *Cancer*, 2014. **120**(13): p. 2032-8.
36. Stang, A., Impact of hysterectomy on the age-specific incidence of cervical and uterine cancer in Germany and other countries. *Eur J Public Health*, 2013. **23**(5): p. 879-83.
37. Chen, T., L. Jansen, A. Gondos, et al., Survival of cervical cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *Acta Oncol.*, 2012. **51**(7): p. 915-921.
38. Gondos, A., V. Arndt, B. Holleczeck, et al., Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period analysis. *International Journal of Cancer*, 2007. **19**.
39. EUROCARE-5 Database. 2014 15.07.2014]; Abgerufen von: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>.
40. De Angelis, R., M. Sant, M.P. Coleman, et al., Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(1): p. 23-34.
41. zur Hausen, H., Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*, 1991. **184**(1): p. 9-13.
42. Munoz, N., F.X. Bosch, S. de Sanjose, et al., The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *International Journal of Cancer*, 1992. **52**(5): p. 743-749.
43. Schiffman, M.H., H.M. Bauer, R.N. Hoover, et al., Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of National Cancer Institute*, 1993. **85**(12): p. 958-964.
44. Munoz, N. und F.X. Bosch, The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ*, 1996. **30**(4): p. 362-377.
45. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Munoz, et al., The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*, 2002. **55**: p. 244-265.
46. Schiffman, M., P.E. Castle, J. Jeronimo, et al., Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
47. Clifford, G., S. Franceschi, M. Diaz, et al., Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 2006. **24**: p. S26-S34.
48. Schiffman, M., R. Herrero, R. Desalle, et al., The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*, 2005. **337**(1): p. 76-84.
49. Berkhof, J., N.W. Bulkman, M.C. Bleeker, et al., Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006. **15**(7): p. 1268-1273.
50. Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, 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. *Journal of National Cancer Institute*, 2005. **97**(14): p. 1072-1079.
51. Naucler, P., W. Ryd, S. Tornberg, et al., HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *British journal of cancer*, 2007. **97**(1): p. 129-132.
52. Winer, R.L., N.B. Kiviat, J.P. Hughes, et al., Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *The Journal of infectious diseases*, 2005. **191**(5): p. 731-738.
53. Kjaer, S.K., K. Frederiksen, C. Munk, et al., 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): p. 1478-1488.
54. Halec, G., L. Alemany, B. Lloveras, et al., Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*, 2014. **234**(4): p. 441-51.
55. Gadducci, A., C. Barsotti, S. Cosio, et al., Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol.Endocrinol.*, 2011. **27**(8): p. 597-604.
56. Plummer, M., R. Herrero, S. Franceschi, et al., Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes and Control*, 2003. **14**(9): p. 805-814.
57. Castellsague, X. und N. Munoz, Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of the National Cancer Institute.Monographs*, 2003. **31**: p. 20-28.

58. International Collaboration of Epidemiological Studies of, C.C., P. Appleby, V. Beral, et al., Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *The Lancet*, 2007. **370**(9599): p. 1609-1621.
59. Insinga, R.P., A.G. Glass, und B.B. Rush, Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am.J Obstet.Gynecol.*, 2004. **191**(1): p. 105-113.
60. Peto, J., C. Gilham, J. Deacon, et al., Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *British journal of cancer*, 2004. **91**(5): p. 942-953.
61. Marquardt, K., U. Broschewitz, H.H. Buttner, et al., Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. *Frauenarzt*, 2007. **48**(11): p. 1086-1088.
62. Marquardt, K., I. Kolankowska, und R. Pfandzetter, Jahresstatistik Zervix-Zytologie. *Frauenarzt*, 2014. **55**(8): p. 732-3.
63. Grainge, M.J., R. Seth, L. Guo, et al., Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis*, 2005. **11**(11): p. 1680-5.
64. Schiffman, M., R.D. Burk, S. Boyle, et al., A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results. *J Clin Microbiol*, 2015. **53**(1): p. 52-9.
65. Tjalma, W.A., A. Fiander, O. Reich, et al., Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer*, 2013. **132**(4): p. 854-67.
66. Bruni, L., M. Diaz, X. Castellsague, et al., Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect.Dis.*, 2010. **202**(12): p. 1789-1799.
67. de Sanjose, S., M. Diaz, X. Castellsague, et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007. **7**(7): p. 453-459.
68. Bosch, F.X., A.N. Burchell, M. Schiffman, et al., Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, 2008. **26 Suppl 10**: p. K1-16.
69. De Vuyst, H., G. Clifford, N. Li, et al., HPV infection in Europe. *European journal of cancer*, 2009. **45**(15): p. 2632-2639.
70. Smith, J.S., A. Melendy, R.K. Rana, et al., Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc.Health*, 2008. **43**(4): p. S5-25, S25.
71. Dunne, E.F., E.R. Unger, M. Sternberg, et al., Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*, 2007. **297**(8): p. 813-819.
72. Hariri, S., E.R. Unger, M. Sternberg, et al., Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect.Dis.*, 2011. **204**(4): p. 566-573.
73. Herrero, R., A. Hildesheim, C. Bratti, et al., Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural costa rica. *Journal of National Cancer Institute*, 2000. **92**(6): p. 464-474.
74. Trottier, H. und E.L. Franco, The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006. **24**: p. S1-15.
75. Schneider, A., H. Hoyer, B. Lotz, et al., Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *International Journal of Cancer*, 2000. **89**(6): p. 529-534.
76. Petry, K.U., S. Menton, M. Menton, 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): p. 1570-7.
77. Radde, K., A. Gottschalk, U. Bussas, et al., Invitation to cervical cancer screening does increase participation in Germany: Results from the MARZY Study. *Int J Cancer*, 2016.
78. Klug, S.J., M. Hukelmann, B. Hollwitz, et al., Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *Journal of medical virology*, 2007. **79**(5): p. 616-625.
79. Iftner, T., S. Eberle, A. Iftner, et al., Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *J.Med.Virol.*, 2010. **82**(11): p. 1928-1939.
80. Petry, K.U., A. Luyten, A. Justus, et al., Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 -results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis*, 2012. **12**: p. 367.

81. Delere, Y., C. Remschmidt, J. Leuschner, et al., Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*, 2014. **14**(1): p. 87.
82. Winer, R.L., S.K. Lee, J.P. Hughes, et al., Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *American Journal of Epidemiology*, 2003. **157**(3): p. 218-226.
83. Petry, K.U., A. Luyten, A. Justus, et al., Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC.Infect.Dis.*, 2013. **13**: p. 135.
84. Palefsky, J.M., Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr.Opin.Oncol.*, 2003. **15**(5): p. 382-388.
85. Gross, G., et al. Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. 2013; Abgerufen von: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-002.html>.
86. Koch-Institut, R., Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung. . *Epidemiologisches Bulletin*. 2007, 2007. **12**: p. 97-103.
87. Koch-Institut, R., Begründungen zu den aktuellen Empfehlungen vom Juli 2009: Bewertung der HPV-Impfung *Epidemiologisches Bulletin*. 2009, 2009. **32**: p. 319-328.
88. EMA. Gardasil. 2012; Abgerufen von: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp.
89. EMA. Cervarix. 2012; Abgerufen von: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp.
90. Garland, S.M., M. Hernandez-Avila, C.M. Wheeler, et al., Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*, 2007. **356**(19): p. 1928-43.
91. Apter, D., C.M. Wheeler, J. Paavonen, et al., Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol*, 2015. **22**(4): p. 361-73.
92. De Carvalho, N., J. Teixeira, C.M. Roteli-Martins, et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*, 2010. **28**(38): p. 6247-55.
93. GlaxoSmithKline Vaccine, H.P.V.S.G., B. Romanowski, P.C. de Borba, et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*, 2009. **374**(9706): p. 1975-85.
94. Kreimer, A.R., F. Struyf, M.R. Del Rosario-Raymundo, et al., Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(7): p. 775-86.
95. Lehtinen, M., J. Paavonen, C.M. Wheeler, et al., Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(1): p. 89-99.
96. Medina, D.M., A. Valencia, A. de Velasquez, et al., Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. *J Adolesc Health*, 2010. **46**(5): p. 414-21.
97. Paavonen, J., P. Naud, J. Salmeron, et al., Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 2009. **374**(9686): p. 301-14.
98. Petaja, T., C. Pedersen, A. Poder, et al., Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *Int J Cancer*, 2011. **129**(9): p. 2147-57.
99. Schwarz, T.F., L.M. Huang, D.M. Medina, et al., Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. *J Adolesc Health*, 2012. **50**(2): p. 187-94.
100. Schwarz, T.F., M. Spaczynski, A. Schneider, et al., Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*, 2009. **27**(4): p. 581-7.
101. Szarewski, A., W.A. Poppe, S.R. Skinner, et al., Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*, 2012. **131**(1): p. 106-16.

102. Szarewski, A., S.R. Skinner, S.M. Garland, et al., Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *J Infect Dis*, 2013. **208**(9): p. 1391-6.
103. Wheeler, C.M., X. Castellsague, S.M. Garland, et al., Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(1): p. 100-10.
104. GlaxoSmithKline, Fachinformation Cervarix. 2013.
105. Harper, D.M., E.L. Franco, C. Wheeler, et al., Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. **364**(9447): p. 1757-65.
106. Villa, L.L., R.L. Costa, C.A. Petta, et al., Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005. **6**(5): p. 271-8.
107. Giuliano, A.R., J.M. Palefsky, S. Goldstone, et al., Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*, 2011. **364**(5): p. 401-11.
108. Palefsky, J.M., A.R. Giuliano, S. Goldstone, et al., HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 2011. **365**(17): p. 1576-85.
109. Esposito, S., V. Birlutiu, P. Jarcuska, et al., Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. **30**(3): p. e49-55.
110. Neuzil, K.M., G. Canh do, V.D. Thiem, et al., Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *JAMA*, 2011. **305**(14): p. 1424-31.
111. Zimmerman, R.K., M.P. Nowalk, C.J. Lin, et al., Randomized trial of an alternate human papillomavirus vaccine administration schedule in college-aged women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2010. **19**(8): p. 1441-7.
112. Joura, E.A., S.M. Garland, J. Paavonen, et al., Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 2012. **344**: p. e1401.
113. Garland, S., et al., Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? , in *Eurogin*. 2011: Lissabon, Portugal
114. Kang, W.D., H.S. Choi, und S.M. Kim, Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*, 2013. **130**(2): p. 264-8.
115. Hildesheim, A., P. Gonzalez, A.R. Kreimer, et al., Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **215**(2): p. 212 e1-212 e15.
116. Roteli-Martins, C.M., P. Naud, P. De Borba, et al., Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*, 2012. **8**(3): p. 390-7.
117. Gee, J., A. Naleway, I. Shui, et al., Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, 2011. **29**(46): p. 8279-84.
118. Arnheim-Dahlstrom, L., B. Pasternak, H. Svanstrom, et al., Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*, 2013. **347**: p. f5906.
119. Giroglou, T., M. Sapp, C. Lane, et al., Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine*, 2001. **19**(13-14): p. 1783-93.
120. Harper, D.M., E.L. Franco, C.M. Wheeler, et al., Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006. **367**(9518): p. 1247-55.
121. Smith, J.F., M. Brownlow, M. Brown, et al., Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin*, 2007. **3**(4): p. 109-15.
122. Paavonen, J., D. Jenkins, F.X. Bosch, et al., Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. **369**(9580): p. 2161-70.
123. Ali, H., R.J. Guy, H. Wand, et al., Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis*, 2013. **13**: p. 140.

124. Donovan, B., N. Franklin, R. Guy, et al., Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*, 2011. **11**(1): p. 39-44.
125. Fairley, C.K., J.S. Hocking, L.C. Gurrin, et al., Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*, 2009. **85**(7): p. 499-502.
126. Read, T.R., J.S. Hocking, M.Y. Chen, et al., The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*, 2011. **87**(7): p. 544-7.
127. Brotherton, J.M., M. Fridman, C.L. May, et al., Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, 2011. **377**(9783): p. 2085-92.
128. Joura, E.A., A.R. Giuliano, O.-E. Iversen, et al., A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(8): p. 711-723.
129. Bos, A.B., M. van Ballegooijen, M. Elske van den Akker-van Marle, et al., Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *Am J Clin Pathol*, 2001. **115**(6): p. 851-5.
130. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschlussbegründung Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“). 2005 [cited 2016; Abgerufen von: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-48/2005-07-19-Abstrich_Begrueundung.pdf].
131. McCrory, D.C., D.B. Matchar, L. Bastian, et al., Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 1999(5): p. 1-6.
132. Petry, K.U., F. Rinnau, G. Bohmer, et al., Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer*, 2013. **13**: p. 379.
133. Marquardt, K., H.-H. Büttner, U. Broschewitz, et al., Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt*, 2004. **45**(9): p. 812-815.
134. Schneider, A., H. Hoyer, B. Lotz, 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): p. 529-34.
135. Klug, S.J., K.J. Neis, W. Harlfinger, et al., A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer*, 2013. **132**(12): p. 2849-57.
136. Ronco, G., J. Cuzick, P. Pierotti, et al., Accuracy of liquid based versus conventional cytology: Overall results of new technologies for cervical cancer screening: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2007. **335**(7609): p. 28-31.
137. Siebers, A.G., P.J. Klinkhamer, J.M. Grefte, et al., Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009. **302**(16): p. 1757-64.
138. Angstetra, D., T. Tait, J. Tan, et al., Should liquid-based cytology be performed prior to colposcopy? A comparison of the accuracy, unsatisfactory rates and cost in a tertiary referral setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009. **49**(6): p. 681-4.
139. Bergeron, C., J. Bishop, A. Lemarie, et al., Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol*, 2001. **45**(4): p. 519-24.
140. Confortini, M., P. Bulgaresi, M.P. Cariaggi, et al., Comparing conventional and liquid-based smears from a consecutive series of 297 subjects referred to colposcopy assessment. *Cytopathology*, 2004. **15**(3): p. 168-70.
141. Confortini, M., F. Carozzi, S. Cortecchia, et al., Technical evaluation of the new thin layer device CellSlide (Menarini Diagnostics). *Diagn Cytopathol*, 2005. **33**(6): p. 387-93.
142. Coste, J., B. Cochand-Priollet, P. de Cremoux, et al., Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*, 2003. **326**(7392): p. 733.
143. Ferenczy, A., E. Franco, J. Arseneau, et al., Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. **175**(3 Pt 1): p. 651-6.
144. Hussein, T., M. Desai, A. Tomlinson, et al., The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG*, 2005. **112**(11): p. 1542-6.
145. Jesdapatarakul, S., S. Tangjitgamol, S. Nguansangiam, et al., Liqui-Prep(R) versus conventional Papanicolaou smear to detect cervical cells abnormality by split-sample technique: a randomized double-blind controlled trial. *Diagn Cytopathol*, 2011. **39**(1): p. 22-7.

146. Longatto Filho, A., S.M. Pereira, C. Di Loreto, et al., DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecol Oncol*, 2005. **97**(2): p. 497-500.
147. Sykes, P.H., D.Y. Harker, A. Miller, et al., A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *BJOG*, 2008. **115**(11): p. 1375-81.
148. Taylor, S., L. Kuhn, W. Dupree, et al., Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer*, 2006. **118**(4): p. 957-62.
149. Strander, B., A. Andersson-Ellstrom, I. Milsom, et al., Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study. *Cancer*, 2007. **111**(5): p. 285-91.
150. Joseph, M.G., F. Cragg, V.C. Wright, et al., Cyto-histological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study. *Diagnostic cytopathology*, 1991. **7**(5): p. 477-81.
151. McCrory, D., D. Matchar, L. Bastian, et al., Evaluation of cervical cytology. Evidence ReportTechnology Assessment No 5 No Agency for Health Care Policy and Research RockvilleMD USA Implementation of the ThinPrep Imaging System in a HighVolume Metropolitan Laboratory Diagn Cytopathol 213217, 2007. **35 SRC - GoogleScholar**: p. 99-E010.
152. Barroeta, J.E., M.E. Reilly, M.M. Steinhoff, et al., Utility of the Thin Prep Imaging System® in the detection of squamous intraepithelial abnormalities on retrospective evaluation: Can we trust the imager? *Diagn Cytopathol*. Nov 2 Epub ahead of print Performance of the AutoPap Primary Screening System at Jefferson University Hospital *Acta Cytol*, 1999. **43 SRC - GoogleScholar**: p. 27-29.
153. Passamonti, B., S. Bulletti, M. Camilli, et al., Evaluation of the FocalPoint GS system performance in an Italian population-based screening of cervical abnormalities. *Acta cytologica*, 2007. **51**(6): p. 865-71.
154. Stein, M.D., J.H.T.G. Fregnani, C. Scapulatempo, et al., Performance and reproducibility of gynecologic cytology interpretation using the FocalPoint system: results of the RODEO Study Team. *American journal of clinical pathology*, 2013. **140**(4): p. 567-71.
155. Alasio, L.M., C. Alphandery, P. Grassi, et al., Performance of the AutoPap Primary Screening System in the detection of high-risk cases in cervicovaginal smears. *Acta cytologica*, 2001. **45**(5): p. 704-8.
156. Vassilakos, P., S. Carrel, P. Petignat, et al., Use of automated primary screening on liquid-based, thin-layer preparations. *Acta cytologica*, 2002. **46**(2): p. 291-5.
157. Parker, E.M., J.A. Foti, und D.C. Wilbur, FocalPoint slide classification algorithms show robust performance in classification of high-grade lesions on SurePath liquid-based cervical cytology slides. *Diagnostic cytopathology*, 2004. **30**(2): p. 107-10.
158. Troni, G.M., M.P. Cariaggi, P. Bulgaresi, et al., Reliability of sparing Papanicolaou test conventional reading in cases reported as No Further Review at AutoPap-assisted cytological screening: survey of 30,658 cases with follow-up cytological screening. *Cancer*, 2007. **111**(2): p. 93-8.
159. Kitchener, H.C., R. Blanks, G. Dunn, et al., Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(1): p. 56-64.
160. Wilbur, D.C., W.S. Black-Schaffer, R.D. Luff, et al., The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions. *American journal of clinical pathology*, 2009. **132**(5): p. 767-75.
161. Bowditch, R.C., J.M. Clarke, P.J. Baird, et al., Results of an Australian trial using SurePath liquid-based cervical cytology with FocalPoint computer-assisted screening technology. *Diagnostic cytopathology*, 2012. **40**(12): p. 1093-9.
162. Chute, D.J., H. Lim, und C.S. Kong, BD focalpoint slide profiler performance with atypical glandular cells on SurePath Papanicolaou smears. *Cancer cytopathology*, 2010. **118**(2): p. 68-74.
163. Rowe, L.R., C.J. Marshall, M. Berry, et al., Accuracy of a slide profiler for endocervical cell detection in no-further-review conventional Pap smears. *Acta cytologica*, 2003. **47**(4): p. 602-4.
164. Wilbur, D.C., E.M. Parker, und J.A. Foti, Location-guided screening of liquid-based cervical cytology specimens: a potential improvement in accuracy and productivity is demonstrated in a preclinical feasibility trial. *American journal of clinical pathology*, 2002. **118**(3): p. 399-407.
165. Confortini, M., L. Bonardi, P. Bulgaresi, et al., A feasibility study of the use of the AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreening device. *Cancer*, 2003. **99**(3): p. 129-34.

166. Ronco, G., C. Vineis, G. Montanari, et al., Impact of the AutoPap (currently Focalpoint) primary screening system location guide use on interpretation time and diagnosis. *Cancer*, 2003. **99**(2): p. 83-8.
167. Stevens, M.W., A.J. Milne, I.H. Parkinson, et al., Effectiveness of AutoPap system location-guided screening in the evaluation of cervical cytology smears. *Diagn Cytopathol*, 2004. **31**(2): p. 94-9.
168. Levi, A.W., D.C. Chhieng, K. Schofield, et al., Implementation of FocalPoint GS location-guided imaging system: experience in a clinical setting. *Cancer cytopathology*, 2012. **120**(2): p. 126-33.
169. Dziura, B., S. Quinn, und K. Richard, Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol*, 2006. **50**(3): p. 309-11.
170. Lozano, R., Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecologic oncology*, 2007. **104**(1): p. 134-8.
171. Chivukula, M., R.S. Saad, E. Elishaev, et al., Introduction of the Thin Prep Imaging System (TIS): experience in a high volume academic practice. *CytoJournal*, 2007. **4**: p. 6.
172. Miller, F.S., L.E. Nagel, und M.B. Kenny-Moynihan, Implementation of the ThinPrep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory. *Diagn Cytopathol*, 2007. **35**(4): p. 213-7.
173. Roberts, J.M., J.K. Thurloe, R.C. Bowditch, et al., A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System. *Diagnostic cytopathology*, 2007. **35**(2): p. 96-102.
174. Davey, E., J. d'Assuncao, L. Irwig, et al., Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2007. **335**(7609): p. 31.
175. Papillo, J.L., T.L. St John, und G. Leiman, Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagnostic cytopathology*, 2008. **36**(3): p. 155-60.
176. Pacheco, M.C., R.C. Conley, D.W. Pennington, et al., Concordance between original screening and final diagnosis using imager vs. manual screen of cervical liquid-based cytology slides. *Acta cytologica*, 2008. **52**(5): p. 575-8.
177. Duby, J.M. und M.J. DiFurio, Implementation of the ThinPrep Imaging System in a tertiary military medical center. *Cancer*, 2009. **117**(4): p. 264-70.
178. Biscotti, C.V., A.E. Dawson, B. Dziura, et al., Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. *American journal of clinical pathology*, 2005. **123**(2): p. 281-7.
179. Bolger, N., C. Heffron, I. Regan, et al., Implementation and evaluation of a new automated interactive image analysis system. *Acta cytologica*, 2006. **50**(5): p. 483-91.
180. Halford, J.A., T. Batty, T. Boost, et al., Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagnostic cytopathology*, 2010. **38**(5): p. 318-26.
181. Ha, S.Y., Y.K. Lee, und Y.L. Oh, Effectiveness of the ThinPrep Imaging System in the detection of abnormal cervicovaginal cytology: a practical experience in Korea. *Acta cytologica*, 2013. **57**(2): p. 159-63.
182. Palmer, T.J., S.M. Nicoll, M.E. McKean, et al., Prospective parallel randomized trial of the MultiCyt ThinPrep(R) imaging system: the Scottish experience. *Cytopathology*, 2013. **24**(4): p. 235-45.
183. Friedlander, M.A., D. Rudomina, und O. Lin, Effectiveness of the Thin Prep Imaging System in the detection of adenocarcinoma of the gynecologic system. *Cancer*, 2008. **114**(1): p. 7-12.
184. Kinney, W.K., M.M. Manos, L.B. Hurley, et al., Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol*, 1998. **91**(6): p. 973-6.
185. Thrall, M.J., D.K. Russell, T.A. Bonfiglio, et al., Use of the ThinPrep Imaging System does not alter the frequency of interpreting Papanicolaou tests as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cytojournal*, 2008. **5**: p. 10.
186. Quddus, M.R., T. Neves, M.E. Reilly, et al., Does the ThinPrep Imaging System increase the detection of high-risk HPV-positive ASC-US and AGUS? The Women and Infants Hospital experience with over 200,000 cervical cytology cases. *CytoJournal*, 2009. **6**: p. 15.
187. Zhao, C., A. Florea, A. Onisko, et al., Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecologic oncology*, 2009. **114**(3): p. 383-9.
188. Sireci, A.N., J.P. Crapanzano, M. Mansukhani, et al., Atypical glandular cells (AGC): ThinPrep Imaging System (TIS), manual screening (MS), and correlation with Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA testing. *Diagnostic cytopathology*, 2010. **38**(10): p. 705-9.

189. Wilbur, D.C., M.U. Prey, W.M. Miller, et al., Detection of high grade squamous intraepithelial lesions and tumors using the AutoPap System: results of a primary screening clinical trial. *Cancer*, 1999. **87**(6): p. 354-8.
190. Schledermann, D., T. Hyldebrandt, D. Ejersbo, et al., Automated screening versus manual screening: a comparison of the ThinPrep imaging system and manual screening in a time study. *Diagnostic cytopathology*, 2007. **35**(6): p. 348-52.
191. Kitchener, H.C., R. Blanks, H. Cubie, et al., MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*, 2011. **15**(3): p. iii-iv, ix-xi, 1-170.
192. Sweeney, B.J. und D.C. Wilbur, Effects on cervical cytology screening productivity associated with implementation of the BD FocalPoint™ Guided Screener Imaging System. *Acta cytologica*, 2013. **57**(2): p. 147-52.
193. Elsheikh, T.M., J.L. Kirkpatrick, M.K. Cooper, et al., Increasing cytotechnologist workload above 100 slides per day using the ThinPrep imaging system leads to significant reductions in screening accuracy. *Cancer cytopathology*, 2010. **118**(2): p. 75-82.
194. Saslow, D., D. Solomon, H.W. Lawson, et al., American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J.Clin.*, 2012. **62**(3): p. 147-172.
195. Meijer, C.J., J. Berkhof, P.E. Castle, 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): p. 516-20.
196. Stoler, M.H., P.E. Castle, D. Solomon, et al., The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *American Journal of Clinical Pathology*, 2007. **127**(3): p. 335-337.
197. Ronco, G., P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, et al., Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2010. **11**(3): p. 249-257.
198. Schiffman, M., S. Boyle, T. Raine-Bennett, et al., The Role of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Large-Scale Evaluation of the cobas HPV Test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. **24**(9): p. 1304-10.
199. Boers, A., L. Slagter-Menkema, B.M. van Hemel, et al., Comparing the Cervista HPV HR test and Hybrid Capture 2 assay in a Dutch screening population: improved specificity of the Cervista HPV HR test by changing the cut-off. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e101930.
200. Boehmer, G., L. Wang, A. Iftner, et al., A population-based observational study comparing Cervista and Hybrid Capture 2 methods: improved relative specificity of the Cervista assay by increasing its cut-off. *BMC Infect Dis*, 2014. **14**: p. 674.
201. Reid, J.L., T.C. Wright, Jr., M.H. Stoler, et al., Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study. *Am J Clin Pathol*, 2015. **144**(3): p. 473-83.
202. Poljak, M., A. Oštrbenk, K. Seme, et al., Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *Journal of Clinical Virology*, 2016. **76**, **Supplement 1**: p. S29-S39.
203. Arbyn, M., P.J. Snijders, C.J. Meijer, et al., Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect*, 2015. **21**(9): p. 817-26.
204. Birnie, R., R. Wolff, D. Hilmer, et al., Evidence Review for the S3 guideline "Prevention of Cervical Cancer". 2014: York, United Kingdom.
205. Kitchener, H.C., M. Almonte, C. Gilham, et al., ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technology Assessment*, 2009. **13**(51): p. 1-150, iii-iv.
206. Leinonen, M.K., P. Nieminen, S. Lönnberg, et al., Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2012. **345**: p. e7789.
207. Rijkaart, D.C., J. Berkhof, L. Rozendaal, et al., Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: Final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2012. **13**(1): p. 78-88.
208. Naucler, P., W. Ryd, S. Tornberg, et al., Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.[Erratum appears in *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1637 Note: Johansson, Bo [added]]. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(16): p. 1589-97.
209. Sankaranarayanan, R., B.M. Nene, S.S. Shastri, et al., HPV screening for cervical cancer in rural India. *The New England journal of medicine*, 2009. **360**(14): p. 1385-1394.

210. Kitchener, H.C., M. Almonte, P. Wheeler, et al., HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *British Journal of Cancer*, 2006. **95**(1): p. 56-61.
211. Kitchener, H.C., I. Fletcher, C. Roberts, et al., The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18**(4): p. 743-8.
212. Kitchener, H.C., M. Almonte, C. Thomson, et al., HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial.[Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):748]. *Lancet Oncology*, 2009. **10**(7): p. 672-82.
213. Sargent, A., A. Bailey, A. Turner, et al., Optimal threshold for a positive hybrid capture 2 test for detection of human papillomavirus: data from the ARTISTIC trial. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010. **48**(2): p. 554-8.
214. Kitchener, H.C., C. Gilham, A. Sargent, 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. *European Journal of Cancer*, 2011. **47**(6): p. 864-71.
215. Anttila, A., L. Kotaniemi-Talonen, M. Leinonen, 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 (Online)*, 2010. **340**(7754): p. 1014.
216. Kotaniemi-Talonen, L., P. Nieminen, A. Anttila, et al., Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *British Journal of Cancer*, 2005. **93**(8): p. 862-867.
217. Kotaniemi-Talonen, L., A. Anttila, N. Malila, et al., Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *European Journal of Cancer*, 2008. **44**(4): p. 565-571.
218. Leinonen, M., P. Nieminen, L. Kotaniemi-Talonen, et al., Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(23): p. 1612-23.
219. Malila, N., M. Leinonen, L. Kotaniemi-Talonen, et al., The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test--a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *International Journal of Cancer*, 2013. **132**(9): p. 2141-7.
220. Giorgi-Rossi, P., N. Segnan, M. Zappa, et al., The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *International Journal of Cancer*, 2007. **121**(12): p. 2729-34.
221. Ronco, G., N. Segnan, P. Giorgi-Rossi, et al., Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. **98**(11): p. 765-74.
222. Ronco, G., P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, et al., Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomized controlled trial. *Lancet Oncology*, 2006. **7**(7): p. 547-55.
223. Ronco, G., J. Cuzick, N. Segnan, 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. *European Journal of Cancer*, 2007. **43**(3): p. 476-480.
224. Ronco, G., P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, 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. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008. **100**(7): p. 492-501.
225. Budenholzer, B., Adding HPV testing to cytology screening reduced \geq grade 3 cervical intraepithelial neoplasia at 5 years. *Annals of Internal Medicine*, 2012. **157**(2): p. JC2-6.
226. Bulkmand, N.W.J., L. Rozendaal, P.J.F. Snijders, 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. *International Journal of Cancer*, 2004. **110**(1): p. 94-101.
227. Bulkmand, N.W.J., S. Bulk, M.S. Ottevanger, et al., Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *Journal of Clinical Pathology*, 2006. **59**(11): p. 1218-20.
228. Bulkmand, N.W.J., J. Berkhof, L. Rozendaal, 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): p. 1764-72.
229. Sankaranarayanan, R., B.M. Nene, K.A. Dinshaw, et al., A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer*, 2005. **116**(4): p. 617-23.
230. Elfgrén, K., E. Rylander, T. Rådberg, et al., Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus

- deoxyribonucleic acid persistence. American journal of obstetrics and gynecology, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 650-7.
231. Ronco, G., J. Dillner, K.M. Elfstrom, et al., Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 2014. **383**(9916): p. 524-32.
232. Wu, R., S.E. Belinson, H. Du, et al., Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2010. **20**(8): p. 1411-1414.
233. Ogilvie, G.S., D.J. van Niekerk, M. Krajden, 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**: p. 111.
234. Ogilvie, G.S., M. Krajden, D.J. van Niekerk, et al., Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial -- the HPV FOCAL Study. *British Journal of Cancer*, 2012. **107**(12): p. 1917-24.
235. Van Niekerk, D., G. Ogilvie, M. Krajden, et al. hrHPV DNA testing in cervical cancer screening. First round results From the HPV for CervicAl screening (HPV FOCAL) trial. in *Histopathology. Conference: 29th Congress of the International Academy of Pathology Cape Town South Africa. Conference Start: 20120930 Conference End: 20121005. Conference Publication: (var.pagings). 61 (pp 57), 2012. Date of Publication: October 2012. 2012.*
236. Belinson, J.L., R. Wu, S.E. Belinson, et al., A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCCAST II Study. *American Journal of Clinical Pathology*, 2011. **135**(5): p. 790-5.
237. Mayrand, M.-H., E. Duarte-Franco, F. Coutlee, 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). *International Journal of Cancer*, 2006. **119**(3): p. 615-23.
238. Mayrand, M.H., E. Duarte-Franco, I. Rodrigues, et al., Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *The New England journal of medicine*, 2007. **357**(16): p. 1579-88.
239. Cheng, J.X., L.L. Yao, M. Yuan, et al., HPV testing in diversion management of patients with ASCUS in cervical cytology. [Chinese]. *Journal of Practical Oncology*, 2012. **27**(6): p. 630-633.
240. Lazcano-Ponce, E., A.T. Lorincz, A. Cruz-Valdez, et al., Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): A community-based randomised controlled trial. *The Lancet*, 2011. **378**(9806): p. 1868-1873.
241. Sancho-Garnier, H., C. Tamalet, P. Halfon, et al., HPV self-sampling or the Pap-smear: A randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *International Journal of Cancer*, 2013. **133**(11): p. 2681-2687.
242. Arbyn, M., G. Ronco, A. Anttila, et al., Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012. **30**(SUPPL.5): p. F88-F99.
243. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung. *IQWiG-Berichte*, 2014. **222**.
244. Alhamad, A. und E.A. Al-Faris, The validation of the general health questionnaire (ghq-28) in a primary care setting in saudi arabia. *J Family Community Med*, 1998. **5**(1): p. 13-9.
245. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). GHQ-28. 2015 03.02.2015]; Abgerufen von: <http://www.baua.de/de/Informationen-fuer-die-Praxis/Handlungshilfen-und-Praxisbeispiele/Toolbox/Verfahren/GHQ%2012.html>
246. Luyten, A., S. Scherbring, A. Reinecke-Luthge, et al., Risk-adapted primary HPV cervical cancer screening project in Wolfsburg, Germany--experience over 3 years. *J Clin Virol*, 2009. **46 Suppl 3**: p. S5-10.
247. Luyten, A., N. Buttman-Schweiger, K. Luyten, et al., Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer*, 2014. **135**(6): p. 1408-16.
248. Liebrich, C., O. Brummer, R. Von Wasielewski, et al., Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009. **30**(1): p. 45-8.
249. World Health Organization. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 2013 [cited 2015; Abgerufen von: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1.
250. IARC, Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. 2005, Lyon: IARC Press.
251. Gilham, C. und J. Peto, Age at first smear and cervical cancer risk: recent UK incidence and mortality trends, in *HPV Infection and Related Cancers, EUROGIN 2015*. 2015: Sevilla. p. 202.

252. Sparen, P. und B. Andrae, Benefit of cervical cancer screening in young women –a matter of adherence to the recommended screening interval., in HPV Infection and Related Cancers, EUROGIN 2015. 2015: Sevilla. p. 201.
253. Peirson, L., D. Fitzpatrick-Lewis, D. Ciliska, et al., Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2013. 2: p. 35.
254. Castle, P.E., M.H. Stoler, T.C. Wright, Jr., et al., Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*, 2011. 12(9): p. 880-90.
255. Anttila, A., G. Ronco, R. Working Group on the, et al., Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*, 2009. 45(15): p. 2685-708.
256. Ikenberg, H., Zeitgemäße Zervixkarzinom-Vorsorge. Ein weltweites Thema. *Diagnostik im Dialog*, 2015. 46: p. 4-8.
257. Gage, J.C., M. Schiffman, H.A. Katki, et al., Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(8).
258. Dillner, J., M. Rebolj, P. Birembaut, et al., Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*, 2008. 337: p. a1754.
259. Kinney, W., T.C. Wright, H.E. Dinkelspiel, et al., Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(2): p. 311-5.
260. Andrae, B., L. Kemetli, P. Sparén, et al., Screening-preventable cervical cancer risks: Evidence from a nationwide audit in Sweden. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008. 100(9): p. 622-629.
261. Lonnberg, S., A. Anttila, T. Luostarinen, et al., Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. 21(8): p. 1354-61.
262. Castanon, A., R. Landy, P. Brocklehurst, et al., Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*, 2014. 349: p. g6223.
263. Dinkelspiel, H., B. Fetterman, N. Poitras, et al., Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol*, 2012. 126(2): p. 203-6.
264. Geyer, S., J. Jaunzeme, und P. Hillemanns, Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. *Arch Gynecol Obstet*, 2014.
265. Tabrizi, S.N., J.M. Brotherton, J.M. Kaldor, et al., Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014. 14(10): p. 958-66.
266. Brotherton, J.M., S.N. Tabrizi, und S.M. Garland, Does HPV type 16 or 18 prevalence in cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions vary by age? An important issue for postvaccination surveillance. *Future Microbiol*, 2012. 7(2): p. 193-9.
267. Stokes-Lampard, H., S. Wilson, C. Waddell, et al., Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG*, 2006. 113(12): p. 1354-65.
268. Alemany, L., M. Saunier, L. Tinoco, et al., Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer*, 2014. 50(16): p. 2846-54.
269. Dugue, P.A., M. Rebolj, P. Garred, et al., Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013. 13(1): p. 29-42.
270. Maiman, M., Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1998(23): p. 43-9.
271. Petry, K.U., D. Scheffel, U. Bode, et al., Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer*, 1994. 57(6): p. 836-40.
272. Petry, K.U., H. Kochel, U. Bode, et al., Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol*, 1996. 60(1): p. 30-4.
273. Arbyn, M., J. Roelens, C. Simoons, et al., Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013. 3.
274. Verdoodt, F., A. Szarewski, P. Halfon, et al., Triage of women with minor abnormal cervical cytology: meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types. *Cancer cytopathology*, 2013. 121(12): p. 675-687.

275. Roelens, J., M. Reuschenbach, M. Von Knebel Doeberitz, et al., P16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathology*, 2012. **120**(5): p. 294-307.
276. Solomon, D., M. Schiffman, und R. Tarone, Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. **93**(4): p. 293-299.
277. Balasubramanian, A., J. Hughes, C. Mao, et al., Evaluation of an ELISA for p16INK4a as a screening test for cervical cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2009. **18**(11): p. 3008-3017.
278. Hovland, S., M. Arbyn, A.K. Lie, et al., A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *British Journal of Cancer*, 2010. **102**(6): p. 957-965.
279. Depuydt, C.E., A.P. Makar, M.J. Ruymbeke, et al., BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2 + after HPV primary screening. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2011. **20**(4): p. 628-637.
280. Monsonego, J., M.G. Hudgens, L. Zerai, et al., Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: The FASE study. *International Journal of Cancer*, 2011. **129**(3): p. 691-701.
281. Ratnam, S., F. Coutlee, D. Fontaine, 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. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011. **49**(2): p. 557-564.
282. Cuzick, J., L. Cadman, D. Mesher, et al., Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*, 2013. **108**(4): p. 908-913.
283. Nieves, L., C.L. Enerson, S. Belinson, et al., Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2013. **23**(3): p. 513-518.
284. Ikenberg, H., C. Bergeron, D. Schmidt, et al., Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results of the PALMS study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2013. **105**(20): p. 1550-1557.
285. Zhao, F.H., J. Jeronimo, Y.L. Qiao, et al., An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in rural China. *Cancer Prevention Research*, 2013. **6**(9): p. 938-948.
286. Whiting, P.F., A.W.S. Rutjes, M.E. Westwood, et al., Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 2011. **155**(8): p. 529-536.
287. Wright, T.C., Jr., J.T. Cox, L.S. Massad, et al., 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 2002. **287**(16): p. 2120-9.
288. Jordan, J., P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, et al., European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*, 2009. **20**(1): p. 5-16.
289. Solomon, D., D. Davey, R. Kurman, et al., The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *Journal of the American Medical Association*, 2002. **287**(16): p. 2114-2119.
290. Arbyn, M., P. Sasieni, C.J.L.M. Meijer, et al., Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine*, 2006. **24**(SUPPL. 3): p. S78-S89.
291. Arbyn, M., F. Verdoodt, P.J. Snijders, et al., Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 172-83.
292. Rijkaart, D.C., J. Berkhof, F.J. van Kemenade, et al., Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer*, 2012. **130**(3): p. 602-10.
293. Katki, H.A., M. Schiffman, P.E. Castle, et al., Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis*, 2013. **17**(5 Suppl 1): p. S56-63.
294. Katki, H.A., M. Schiffman, P.E. Castle, et al., Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*, 2013. **17**(5 Suppl 1): p. S36-42.
295. Arbyn, M., A. Haelens, A. Desomer, et al., Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening, in KCE Reports. 2015, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE): Brussel.
296. Wright, T.C., Jr., C.M. Behrens, J. Ranger-Moore, et al., Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*, 2017. **144**(1): p. 51-56.

297. Luyten, A. und K.U. Petry, Relevance of HPV Screening for Triaging Equivocal Cytology Findings in the Pap II-p, Pap III and Pap IIID Groups - Results of Two Long-Term Studies. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015. **75**(10): p. 1058-1062.
298. Katki, H.A., M. Schiffman, P.E. Castle, et al., Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Low Genit Tract Dis*, 2013. **17**(5 Suppl 1): p. S43-9.
299. Arbyn, M., J. Roelens, K. Cuschieri, et al., The APTIMA HPV assay versus the hybrid capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy. *International Journal of Cancer*, 2013. **132**(1): p. 101-108.
300. Carozzi, F., M. Confortini, P.D. Palma, et al., Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2008. **9**(10): p. 937-945.
301. Carozzi, F., A. Gillio-Tos, M. Confortini, et al., Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2013. **14**(2): p. 168-176.
302. Naucler, P., W. Ryd, S. Törnberg, et al., Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009. **101**(2): p. 88-99.
303. Dijkstra, M.G., D. van Niekerk, D.C. Rijkaart, et al., Primary hrHPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening: How to Manage Screen-Positive Women? A POBASCAM Trial Substudy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2014. **23**(1): p. 55-63.
304. Leinonen, M.K., A. Anttila, N. Malila, et al., Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer*, 2013. **109**(11): p. 2941-2950.
305. Manos, M.M., W.K. Kinney, L.B. Hurley, et al., Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 1999. **281**(17): p. 1605-10.
306. Bergeron, C., D. Jeannel, J. Poveda, et al., Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol*, 2000. **95**(6 Pt 1): p. 821-7.
307. Lytwyn, A., J.W. Sellors, J.B. Mahony, et al., Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. HPV Effectiveness in Lowgrade Paps (HELP) Study No. 1 Group. *CMAJ*, 2000. **163**(6): p. 701-7.
308. Shlay, J.C., T. Dunn, T. Byers, et al., Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 2000. **96**(3): p. 410-6.
309. Morin, C., I. Bairati, C. Bouchard, et al., Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J Reprod Med*, 2001. **46**(9): p. 799-805.
310. Rebello, G., N. Hallam, G. Smart, et al., Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *BMJ*, 2001. **322**(7291): p. 893-4.
311. Kulasingam, S.L., J.P. Hughes, N.B. Kiviat, 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): p. 1749-57.
312. Pretorius, R.G., J.L. Belinson, R.J. Burchette, et al., Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *Journal of lower genital tract disease*, 2011. **15**(3): p. 180-8.
313. Cuzick, J., A. Szarewski, H. Cubie, et al., Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*, 2003. **362**(9399): p. 1871-6.
314. Guyot, A., S. Karim, M.S. Kyi, et al., Evaluation of adjunctive HPV testing by Hybrid Capture II in women with minor cytological abnormalities for the diagnosis of CIN2/3 and cost comparison with colposcopy. *BMC Infect Dis*, 2003. **3**: p. 23.
315. Lonky, N.M., J.C. Felix, Y.M. Naidu, et al., Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(3): p. 481-9.
316. Ordi, J., L.M. Puig-Tintore, A. Torne, et al., [Contribution of high risk human papillomavirus testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix]. *Med Clin (Barc)*, 2003. **121**(12): p. 441-5.
317. Wensveen, C., M. Kagie, R. Veldhuizen, et al., Detection of cervical intraepithelial neoplasia in women with atypical squamous or glandular cells of undetermined significance cytology: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. **82**(9): p. 883-9.

318. Andersson, S., L. Dillner, K. Elfgren, et al., A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005. **84**(10): p. 996-1000.
319. Dalla Palma, P., A. Pojer, und S. Girlando, HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme. *Cytopathology*, 2005. **16**(1): p. 22-6.
320. Davis-Devine, S., S.J. Day, und G.G. Freund, Test performance comparison of inform HPV and hybrid capture 2 high-risk HPV DNA tests using the SurePath liquid-based Pap test as the collection method. *Am J Clin Pathol*, 2005. **124**(1): p. 24-30.
321. Giovannelli, L., G. Capra, A. Lama, et al., Atypical squamous cells of undetermined significance-favour reactive compared to atypical squamous cells of undetermined significance-favour dysplasia: association with cervical intraepithelial lesions and human papillomavirus infection. *J Clin Virol*, 2005. **33**(4): p. 281-6.
322. Nieh, S., S.F. Chen, T.Y. Chu, et al., Is p16(INK4A) expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol Oncol*, 2005. **97**(1): p. 35-40.
323. Bergeron, C., F. Cas, F. Fagnani, et al., [Assessment of human papillomavirus testing on liquid-based Cyto-screen system for women with atypical squamous cells of undetermined significance. Effect of age]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2006. **34**(4): p. 312-6.
324. Holladay, E.B., S. Logan, J. Arnold, et al., 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): p. 451-61.
325. Kelly, D., E. Kincaid, Z. Fansler, et al., Detection of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions from cytologic samples using a novel immunocytochemical assay (ProEx C). *Cancer*, 2006. **108**(6): p. 494-500.
326. Kiatpongsan, S., S. Niruthisard, A. Mutirangura, et al., Role of human papillomavirus DNA testing in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16**(1): p. 262-5.
327. Monsonego, J., J. Pintos, C. Semaille, et al., Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16**(2): p. 591-8.
328. Ronco, G., J. Cuzick, N. Segnan, 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): p. 476-80.
329. De Francesco, M.A., F. Gargiulo, C. Schreiber, et al., Comparison of the AMPLICOR human papillomavirus test and the hybrid capture 2 assay for detection of high-risk human papillomavirus in women with abnormal PAP smear. *J Virol Methods*, 2008. **147**(1): p. 10-7.
330. Monsonego, J., G. Pollini, M.J. Evrard, et al., Detection of human papillomavirus genotypes among high-risk women: a comparison of hybrid capture and linear array tests. *Sex Transm Dis*, 2008. **35**(5): p. 521-7.
331. Siddiqui, M.T., K. Hornaman, C. Cohen, et al., ProEx C immunocytochemistry and high-risk human papillomavirus DNA testing in papanicolaou tests with atypical squamous cell (ASC-US) cytology: correlation study with histologic biopsy. *Arch Pathol Lab Med*, 2008. **132**(10): p. 1648-52.
332. Szarewski, A., L. Ambrosine, L. Cadman, et al., Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. **17**(11): p. 3033-42.
333. Cattani, P., G.F. Zannoni, C. Ricci, et al., Clinical performance of human papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix. *J Clin Microbiol*, 2009. **47**(12): p. 3895-901.
334. Silverloo, I., B. Andrae, und E. Wilander, Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2009. **88**(9): p. 1006-10.
335. Del Mistro, A., H. Frayle-Salamanca, R. Trevisan, et al., Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): results of an Italian multicentric study. *Gynecol Oncol*, 2010. **117**(1): p. 77-81.
336. Denton, K.J., C. Bergeron, P. Klement, et al., 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): p. 12-21.
337. Halfon, P., D. Benmoura, A. Agostini, et al., Stepwise algorithm combining HPV high-risk DNA-based assays and RNA-based assay for high grade CIN in women with abnormal smears referred to colposcopy. *Cancer Biomark*, 2010. **7**(3): p. 133-9.

338. Alameda, F., L. Pijuan, B. Lloveras, et al., The value of p16 in ASCUS cases: a retrospective study using frozen cytologic material. *Diagn Cytopathol*, 2011. **39**(2): p. 110-4.
339. Belinson, J.L., R. Wu, S.E. Belinson, 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): p. 790-5.
340. Clad, A., M. Reuschenbach, J. Weinschenk, et al., Performance of the Aptima high-risk human papillomavirus mRNA assay in a referral population in comparison with Hybrid Capture 2 and cytology. *J Clin Microbiol*, 2011. **49**(3): p. 1071-6.
341. Dufresne, S., P. Sauthier, M.H. Mayrand, et al., Human papillomavirus (HPV) DNA triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance with Amplicor HPV and Hybrid Capture 2 assays for detection of high-grade lesions of the uterine cervix. *J Clin Microbiol*, 2011. **49**(1): p. 48-53.
342. Monsonego, J., M.G. Hudgens, L. Zerai, 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): p. 691-701.
343. Ratnam, S., F. Coutlee, D. Fontaine, 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): p. 557-64.
344. Schmidt, D., C. Bergeron, K.J. Denton, et al., p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol*, 2011. **119**(3): p. 158-66.
345. Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., A. Sharma, et al., High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol*, 2011. **135**(3): p. 468-75.
346. Szarewski, A., D. Mesher, L. Cadman, et al., Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. *J Clin Microbiol*, 2012. **50**(6): p. 1867-73.
347. Alaghebandan, R., D. Fontaine, J. Bentley, et al., Performance of ProEx C and PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA tests in comparison with the hybrid capture 2 HPV DNA test for triaging ASCUS and LSIL cytology. *Diagn Cytopathol*, 2013. **41**(9): p. 767-75.
348. Oliveira, A., N. Verdasca, und A. Pista, Use of the NucliSENS EasyQ HPV assay in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *J Med Virol*, 2013. **85**(7): p. 1235-41.
349. Denise Zielinski, G., P.J.F. Snijders, L. Rozendaal, et al., High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *The Journal of Pathology*, 2001. **195**(3): p. 300-306.
350. Chen, H.-S., T.-H. Su, Y.-C. Yang, et al., Human Papillomavirus Testing (Hybrid Capture II) to Detect High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Mildly Abnormal Papanicolaou Results. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005. **44**(3): p. 252-257.
351. Cuschieri, K.S., C. Graham, C. Moore, et al., Human Papillomavirus testing for the management of low-grade cervical abnormalities in the UK--Influence of age and testing strategy. *J Clin Virol*, 2007. **38**(1): p. 14-8.
352. You, K., X. Liang, F. Qin, et al., High-risk human papillomavirus DNA testing and high-grade cervical intraepithelial lesions. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007. **47**(2): p. 141-144.
353. Huang, S., B. Erickson, N. Tang, 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**: p. S19-23.
354. Lee, J.K., M.K. Kim, S.H. Song, et al., Comparison of Human Papillomavirus Detection and Typing by Hybrid Capture 2, Linear Array, DNA Chip, and Cycle Sequencing in Cervical Swab Samples. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2009. **19**(2): p. 266-272.
355. Edgerton, N., C. Cohen, und M.T. Siddiqui, Evaluation of CINtec PLUS(R) testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath(R) preparations. *Diagn Cytopathol*, 2013. **41**(1): p. 35-40.
356. Wentzensen, N., L. Schwartz, R.E. Zuna, et al., Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(15): p. 4154-62.
357. Loghavi, S., A.E. Walts, und S. Bose, CINtec(R) PLUS dual immunostain: a triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol*, 2013. **41**(7): p. 582-7.
358. Uijterwaal, M.H., B.I. Witte, F.J. Van Kemenade, et al., Triage of borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *Br J Cancer*, 2014. **110**(6): p. 1579-86.

359. Bergeron, C., H. Ikenberg, M. Sideri, et al., Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*, 2015.
360. Lee, N.W., D. Kim, J.T. Park, et al., Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med*, 2001. **125**(11): p. 1453-7.
361. Pretorius, R.G., P. Peterson, S. Novak, et al., Comparison of two signal-amplification DNA tests for high-risk HPV as an aid to colposcopy. *J Reprod Med*, 2002. **47**(4): p. 290-6.
362. Sherman, M.E., M. Schiffman, J.T. Cox, et al., 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): p. 102-7.
363. Meyer, J.L., D.W. Hanlon, B.T. Andersen, et al., Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer*, 2007. **111**(2): p. 83-92.
364. Castle, P.E., B. Fetterman, J. Thomas Cox, 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): p. 76-84.
365. Voss, J.S., B.R. Kipp, M.B. Campion, et al., Assessment of fluorescence in situ hybridization and hybrid capture 2 analyses of cervical cytology specimens diagnosed as low grade squamous intraepithelial lesion for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Anal Quant Cytol Histol*, 2010. **32**(3): p. 121-30.
366. Wu, R., S.E. Belinson, H. Du, 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): p. 1411-4.
367. Heider, A., R.M. Austin, and C. Zhao, HPV test results stratify risk for histopathologic follow-up findings of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia in women with low-grade squamous intra-epithelial lesion Pap results. *Acta Cytol*, 2011. **55**(1): p. 48-53.
368. Levi, A.W., M. Harigopal, P. Hui, et al., Use of high-risk human papillomavirus testing in patients with low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer Cytopathol*, 2011. **119**(4): p. 228-34.
369. Tsoumpou, I., G. Valasoulis, C. Founta, et al., High-risk human papillomavirus DNA test and p16(INK4a) in the triage of LSIL: a prospective diagnostic study. *Gynecol Oncol*, 2011. **121**(1): p. 49-53.
370. Ziemke, P. und K. Marquardt, [Immunocytochemistry of p16(INK4a) and Ki-67 as adjunctive method for routine gynecological cytology of mild and moderate dysplasia]. *Pathologe*, 2013. **34**(4): p. 323-8.
371. Waldstrom, M., R.K. Christensen, und D. Ornskov, Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol*, 2013. **121**(3): p. 136-45.
372. Massad, L.S., M.H. Einstein, W.K. Huh, et al., 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*, 2013. **17**(5 Suppl 1): p. S1-S27.
373. Bais, A.G., M. Rebolj, P.J.F. Snijders, et al., Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: Proposal for new guidelines. *International Journal of Cancer*, 2005. **116**(1): p. 122-129.
374. Berkhof, J., M.C. de Bruijne, G.D. Zielinski, et al., Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *International Journal of Cancer*, 2006. **118**(7): p. 1759-1768.
375. Petry, K.U., D. Schmidt, S. Scherbring, et al., Triage Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*, 2011. **121**(3): p. 505-9.
376. Arbyn, M., F. Buntinx, M.V. Ranst, et al., Virologic Versus Cytologic Triage of Women With Equivocal Pap Smears: A Meta-analysis of the Accuracy To Detect High-Grade Intraepithelial Neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004. **96**(4): p. 280-293.
377. Anderson, M., J. Jordan, A. Morse, et al., *Integrated Colposcopy*. 1996, London, Weinheim, New York: Chapman&Hall Medical.
378. Bornstein, J., J. Bentley, P. Bosze, et al., 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*, 2012. **120**(1): p. 166-72.
379. Luyten, A., N. Buttman-Schweiger, I. Hagemann, et al., Utility and Reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Classification of

- Transformation Zones in Daily Practice: A Multicenter Study of the German Colposcopy Network. *J Low Genit Tract Dis*, 2014.
380. Moss, E.L., M. Arbyn, E. Dollery, et al., European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. **170**(1): p. 255-8.
381. Tombola Group, Options for managing low grade cervical abnormalities detected at screening: cost effectiveness study. *BMJ*, 2009. **339**: p. b2549.
382. Tombola Group, Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*, 2009. **339**: p. b2548.
383. Kelly, R.S., P. Walker, H. Kitchener, et al., Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG*, 2012. **119**(1): p. 20-5.
384. Jordan, J., M. Arbyn, P. Martin-Hirsch, et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 2008. **19**(6): p. 342-354.
385. CONRAD und World Health Organization. Manual for the standardization of colposcopy for the evaluation of vaginal products. 2004; Abgerufen von: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_RHR_04_02_eng.pdf.
386. Ballagh, S.A., C.K. Mauck, D. Henry, et al., A comparison of techniques to assess cervicovaginal irritation and evaluation of the variability between two observers. *Contraception*, 2004. **70**(3): p. 241-9.
387. Gage, J.C., V.W. Hanson, K. Abbey, et al., Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*, 2006. **108**(2): p. 264-72.
388. Massad, L.S., J. Jeronimo, H.A. Katki, et al., The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*, 2009. **13**(3): p. 137-44.
389. Huh, W.K., M. Sideri, M. Stoler, et al., Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstet Gynecol*, 2014. **124**(4): p. 670-8.
390. Pretorius, R.G., P. Peterson, F. Azizi, et al., Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. **195**(5): p. 1260-5.
391. Pretorius, R.G., J.L. Belinson, R.J. Burchette, et al., Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*, 2011. **15**(3): p. 180-8.
392. Stoler, M.H., M.D. Vichnin, A. Ferenczy, et al., The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer*, 2011. **128**(6): p. 1354-62.
393. Wentzensen, N., J.L. Walker, M.A. Gold, et al., Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(1): p. 83-9.
394. Petry, K.U., A. Luyten, und S. Scherbring, Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol*, 2013. **128**(2): p. 282-7.
395. Luesley, D. und S. Leeson, *Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Cancer Screening Programme*. 2004, Sheffield: NHS Cancer Screening Programme.
396. Flanagan, S.M., S. Wilson, D. Luesley, et al., Adverse outcomes after colposcopy. *BMC Womens Health*, 2011. **11**: p. 2.
397. Hulstaert, F., M. Arbyn, M. Huybrechts, et al., *Cervical cancer screening and HPV*. 2006: Belgian Health Care Knowledge Centre.
398. Arbyn, M., A. Anttila, J. Jordan, et al., *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document*. *Ann.Oncol.*, 2010. **21**(3): p. 448-458.
399. Bundesministerium für Gesundheit. Bedeutender Tag für die Krebsbekämpfung – Krebsfrüherkennungs- und -registrierungsgesetz vom Deutschen Bundestag beschlossen. 2013 04.09.2014]; Abgerufen von: <http://www.bmg.bund.de/ministerium/presse/pressemittelungen/2013-01/kfrg-vom-bundestag-beschlossen.html>.
400. Bundesministerium für Gesundheit. Ziel 2a – Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung. 2012 04.09.2014]; Abgerufen von: <http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2a-weiterentwicklung-der-gebaermutterhals-krebsfrueherkennung.html>.
401. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformationen zum Zervixkarzinomscreening. 2015 [cited 2016 22.11.2016]; Abgerufen von: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2224/2015-03-19_IQWiG-Beauftragung_Einladung-Info-Zervixkarzinom-Sc_WZ.pdf.

402. Marquardt, K., H.H. Büttner, U. Broschewitz, et al., Persistent carcinoma in cervical cancer screening: non-participation is the most significant cause. 2011.
403. Arbyn, M., C. Simoons, H. Van Oyen, et al., Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *Prev Med*, 2009. **48**(5): p. 438-43.
404. Arbyn, M., V. Fabri, M. Temmerman, et al., Attendance at cervical cancer screening and use of diagnostic and therapeutic procedures on the uterine cervix assessed from individual health insurance data (Belgium, 2002-2006). *PLoS One*, 2014. **9**(4): p. e92615.
405. Rousseau, A., P. Bohet, und J. Merlišre, Evaluation du dépistage organisé, et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus: utilité, des données de l'Assurance maladie. *Bull Epidemiol Hebdom*, 2002. **19**: p. 81-4.
406. Klug, S.J., K.J. Taylor, U. Scheidemann-Wesp, et al., Participation in cervical cancer screening in Germany. *Prev Med*, 2010. **51**(5): p. 431-2.
407. Simou, E., N. Maniadakis, A. Pallis, et al., Factors associated with the use of pap smear testing in Greece. *J Womens Health (Larchmt)*, 2010. **19**(8): p. 1577-85.
408. Oliveira, M., B. Peleteiro, und N. Lunet, Cytology use for cervical cancer screening in Portugal: results from the 2005/2006 National Health Survey. *Eur J Public Health*, 2014. **24**(2): p. 253-8.
409. Puig-Tintore, L.M., X. Castellsague, A. Torne, et al., Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*, 2008. **12**(2): p. 82-9.
410. Dillner, J., Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) 2013. 2013: Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention.
411. Kerek-Bodden, H., L. Altenhofen, G. Brenner, et al. Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002-2004. Eine Untersuchung auf der Basis von Sekundärdaten im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V. Wissenschaftliche Reihe des Zentralinstituts, 2010. **62**.
412. Starker, A. und A. Saß, Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, 2013. **56**(5): p. 868-877.
413. Council of the European Union, Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Off J Eur Union*, 2003. **L327**: p. 34-8.
414. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(12): p. 1473-8.
415. Herbert, A., C. Bergeron, H. Wiener, et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology*, 2007. **18**(4): p. 213-9.
416. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Evaluationsbericht 2011. Zusammenfassung der Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. 2014: Berlin.
417. Hakama, M., Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries, in *Trends in Cancer Incidence*, K. Magnus, Editor. 1982, Hemisphere Publishing Corporation: Washington. p. 279-92.
418. Hakama, M., A. Miller, und N. Day, Screening for cancer of the uterine cervix, WHO, IARC, und UICC, Editors. 1986, IARC Sci.Publ. . p. 1-315.
419. Laara, E., N.E. Day, und M. Hakama, Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*, 1987. **1**: p. 1247-1249.
420. Sankila, R., E. Demaret, M. Hakama, et al., Evaluation and monitoring of screening programmes. 2000, Luxembourg: Office for Official publications of the European Communities.
421. Nygard, J.F., G.B. Skare, und S.O. Thoresen, The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*, 2002. **9**(2): p. 86-91.
422. Borge, T., A.B. Gunbjorud, O.A. Haugen, et al., Mass screening for cervical cancer in Norway: evaluation of the pilot project. *Cancer Causes Control*, 1995. **6**(6): p. 477-84.
423. Habbema, D., I.M. De Kok, und M.L. Brown, Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *The Milbank quarterly*, 2012. **90**(1): p. 5-37.
424. Finnish Cancer Registry. Cervical cancer screening. 2014; Abgerufen von: http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/mass-screening-registry/cervical_cancer_screening/.
425. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - Supplements, ed. A. Anttila, et al. 2015, Luxenbourg: Publications Office of the European Union.
426. Leyden, W.A., M.M. Manos, A.M. Geiger, et al., Cervical cancer in women with comprehensive health care access: Attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. **97**(9): p. 675-683.

427. Sung, H.Y., K.A. Kearney, M. Miller, et al., Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer*, 2000. **88**(10): p. 2283-2289.
428. Black, M.E., J. Yamada, und V. Mann, A systematic literature review of the effectiveness of community-based strategies to increase cervical cancer screening. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*, 2002. **93**(5): p. 386-393.
429. Camilloni, L., E. Ferroni, B.J. Cendales, et al., Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC public health*, 2013. **13**: p. 464-2458-13-464.
430. Ferroni, E., L. Camilloni, B. Jimenez, et al., How to increase uptake in oncologic screening: a systematic review of studies comparing population-based screening programs and spontaneous access. *Preventive medicine*, 2012. **55**(6): p. 587-596.
431. Tseng, D.S., E. Cox, M.B. Plane, et al., Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening: a meta-analysis. *Journal of general internal medicine*, 2001. **16**(8): p. 563-568.
432. Stone, E.G., S.C. Morton, M.E. Hulscher, et al., Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2002. **136**(9): p. 641-651.
433. Everett, T., A. Bryant, M.F. Griffin, et al., Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011. **(5):CD002834. doi(5): p. CD002834.**
434. Burk, W., MARZY-Studie. 2010.
435. Claus, M., K. Hänselmann, U. Bussas, et al., Soziale Determinanten der Nichtteilnahme an der MARZY-Studie. *Gesundheitswesen*, 2010: p. 72-123.
436. Bais, A.G., F.J. van Kemenade, J. Berkhof, et al., Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: An effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int.J.Cancer*, 2007. **120**(7): p. 1505-1510.
437. Gok, M., D.A. Heideman, F.J. van Kemenade, et al., HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*, 2010. **340**: p. c1040-*
438. Castle, P.E., A. Rausa, T. Walls, et al., Comparative community outreach to increase cervical cancer screening in the Mississippi Delta. *Prev.Med.*, 2011. **52**(6): p. 452-455.
439. Giorgi-Rossi, P., L.M. Marsili, L. Camilloni, et al., The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer*, 2011. **104**(2): p. 248-254.
440. Szarewski, A., L. Cadman, D. Mesher, et al., HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening - a randomised controlled trial. *Br J Cancer*, 2011. **104**(6): p. 915-920.
441. Virtanen, A., P. Nieminen, T. Luostarinen, et al., Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 2011. **20**(9): p. 1960-1969.
442. Gok, M., F.J. van Kemenade, D.A. Heideman, et al., Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int.J.Cancer*, 2012. **130**(6): p. 1228-1235.
443. Darlin, L., C. Borgfeldt, O. Forslund, et al., Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J.Clin.Virol.*, 2013.
444. Logan, L. und S. McIlpatrick, Exploring women's knowledge, experiences and perceptions of cervical cancer screening in an area of social deprivation. *Eur.J.Cancer Care (Engl.)*, 2011. **20**(6): p. 720-727.
445. Huynh, J., M. Howard, und A. Lytwyn, Self-collection for vaginal human papillomavirus testing: systematic review of studies asking women their perceptions. *J.Low Genit.Tract.Dis.*, 2010. **14**(4): p. 356-362.
446. Mitchell, S., G. Ogilvie, M. Steinberg, et al., Assessing women's willingness to collect their own cervical samples for HPV testing as part of the ASPIRE cervical cancer screening project in Uganda. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. **114**(2): p. 111-115.
447. Wikstrom, I., H. Stenvall, und E. Wilander, Attitudes to self-sampling of vaginal smear for human papilloma virus analysis among women not attending organized cytological screening. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. **86**(6): p. 720-725.
448. Wikström, I., M. Lindell, K. Sanner, et al., Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: A randomised study. *British Journal of Cancer*, 2011. **105**(3): p. 337-339.
449. Leniz, J., M.I. Barriga, M. Lagos, et al., HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to Papanicolaou screening in Chile. *Salud Publica Mex.*, 2013. **55**(2): p. 162-169.

450. Dannecker, C., U. Siebert, C.J. Thaler, et al., Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Annals of Oncology*, 2004. **15**(6): p. 863-869.
451. Morrison, E.A.B., G.L. Goldberg, R.J. Hagan, et al., Self-administered home cervicovaginal lavage: A novel tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992. **167**(1): p. 104-107.
452. Hillemanns, P., R. Kimmig, U. Hüttemann, et al., Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet*, 1999. **354**(9194): p. 1970.
453. Sellors, J.W., A.T. Lorincz, J.B. Mahony, et al., Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ*, 2000. **163**(5): p. 513-518.
454. Wright Jr, T.C., L. Denny, L. Kuhn, et al., HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *Journal of the American Medical Association*, 2000. **283**(1): p. 81-86.
455. Belinson, J., Y.L. Qiao, R. Pretorius, et al., Shanxi province cervical cancer screening study: A cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 2001. **83**(2): p. 439-444.
456. Lorenzato, F.R., A. Singer, L. Ho, et al., Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002. **186**(5): p. 962-968.
457. Nobbenhuis, M.A.E., T.J.M. Helmerhorst, A.J.C. Van den Brule, et al., Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *Journal of Clinical Pathology*, 2002. **55**(6): p. 435-439.
458. Garcia, F., B. Barker, C. Santos, et al., Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstetrics and Gynecology*, 2003. **102**(2): p. 266-272.
459. Salmerón, J., E. Lazcano-Ponce, A. Lorincz, et al., Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes and Control*, 2003. **14**(6): p. 505-512.
460. Brink, A.A.T.P., C.J.L.M. Meijer, M.A.H.M. Wiegierinck, et al., High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006. **44**(7): p. 2518-2523.
461. Daponte, A., S. Pournaras, I. Mademtzis, et al., Evaluation of HPV 16 PCR detection in self-compared with clinician-collected samples in women referred for colposcopy. *Gynecologic Oncology*, 2006. **103**(2): p. 463-466.
462. Girianelli, V.R., L.C.S. Thuler, M. Szklo, et al., Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 2006. **15**(6): p. 504-510.
463. Holanda Jr, F., A. Castelo, T.M.C.W. Veras, et al., Primary screening for cervical cancer through self sampling. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2006. **95**(2): p. 179-184.
464. Seo, S.S., Y.S. Song, J.W. Kim, et al., Good correlation of HPV DNA test between self-collected vaginal and clinician-collected cervical samples by the oligonucleotide microarray. *Gynecologic Oncology*, 2006. **102**(1): p. 67-73.
465. Szarewski, A., L. Cadman, S. Mallett, et al., Human papillomavirus testing by self-sampling: Assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *Journal of Medical Screening*, 2007. **14**(1): p. 34-42.
466. Qiao, Y.I., J.W. Sellors, P.S. Eder, et al., A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *The Lancet Oncology*, 2008. **9**(10): p. 929-936.
467. Bhatla, N., L. Dar, A.R. Patro, et al., Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiology*, 2009. **33**(6): p. 446-450.
468. Balasubramanian, A., S.L. Kulasingham, A. Baer, et al., Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2010. **14**(3): p. 185-195.
469. Gustavsson, I., K. Sanner, M. Lindell, et al., Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. *Journal of Clinical Virology*, 2011. **51**(4): p. 251-254.
470. Taylor, S., C. Wang, T.C. Wright, et al., A comparison of human papillomavirus testing of clinician-collected and self-collected samples during follow-up after screen-and-treat. *International Journal of Cancer*, 2011. **129**(4): p. 879-886.

471. Twu, N.F., M.S. Yen, H.Y. Lau, et al., Type-specific human papillomavirus DNA testing with the genotyping array: A comparison of cervical and vaginal sampling. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. **156**(1): p. 96-100.
472. Belinson, J.L., H. Du, B. Yang, et al., Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *International Journal of Cancer*, 2012. **130**(8): p. 1855-1860.
473. Dijkstra, M.G., D.A.M. Heideman, F.J. van Kemenade, et al., Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: High concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. *Journal of Clinical Virology*, 2012. **54**(2): p. 147-151.
474. Longatto-Filho, A., P. Naud, S.F.M. Derchain, et al., Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. *Virchows Archiv*, 2012. **460**(6): p. 577-585.
475. Van Baars, R., R.P. Bosgraaf, B.W.A. Ter Harmsel, et al., Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012. **50**(12): p. 3937-3943.
476. Zhao, F.H., A.K. Lewkowitz, F. Chen, et al., Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012. **104**(3): p. 178-188.
477. Darlin, L., C. Borgfeldt, O. Forslund, et al., Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. *Journal of Clinical Virology*, 2013. **56**(1): p. 52-56.
478. Geraets, D.T., R. van Baars, I. Alonso, et al., Clinical evaluation of high-risk HPV detection on self-samples using the indicating FTA-elute solid-carrier cartridge. *Journal of Clinical Virology*, 2013. **57**(2): p. 125-129.
479. Guan, Y., P.E. Gravitt, R. Howard, et al., Agreement for HPV genotyping detection between self-collected specimens on a FTA cartridge and clinician-collected specimens. *Journal of Virological Methods*, 2013. **189**(1): p. 167-171.
480. Jentschke, M., V. Lange, P. Soergel, et al., Enzyme-linked immunosorbent assay for p16INK4a - A new triage test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2013. **92**(2): p. 160-164.
481. Jentschke, M., P. Soergel, und P. Hillemanns, Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of human papillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *Journal of Virological Methods*, 2013. **193**(1): p. 131-134.
482. World Health Organization, WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. 2014, World Health Organization,; Geneva.
483. Colposcopy and programme management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2010 [cited 2016 15.01.2016]; 2:[NHSCSP Publication No 20]. Abgerufen von: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/436873/nhscsp20.pdf.
484. AQUA, Konisation Abschlussbericht. 2010, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.
485. Martin-Hirsch, P.P., E. Paraskevaidis, A. Bryant, et al., Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **12**: p. CD001318.
486. Vercellino, G.F., E. Erdemoglu, V. Chiantera, et al., A multicentric randomized study comparing two techniques of magnification assisted loop excision of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: video exoscopy and colposcopy. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **289**(6): p. 1301-7.
487. Schlecht, N.F., R.W. Platt, E. Duarte-Franco, et al., Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(17): p. 1336-43.
488. Nobbenhuis, M.A., T.J. Helmerhorst, A.J. van den Brule, et al., Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*, 2001. **358**(9295): p. 1782-3.
489. Moscicki, A.B., S. Shiboski, N.K. Hills, et al., Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*, 2004. **364**(9446): p. 1678-83.
490. Cox, J.T., M. Schiffman, D. Solomon, et al., Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(6): p. 1406-12.
491. Strander, B. und J. Adolfsson, Safety of modern treatment for cervical pre-cancer. *BMJ*, 2014. **349**: p. g6611.

492. Schiffman, M., N. Wentzensen, S. Wacholder, et al., Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(5): p. 368-83.
493. Ghaem-Maghani, S., S. Sagi, G. Majeed, et al., Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(11): p. 985-93.
494. Konisation - Abschlussbericht Sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen 2010 [cited 2016 15.01.2016]; Abgerufen von: https://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Neue-Verfahren/Konisation/Abschlussbericht_Konisation.pdf.
495. Baldauf, J.J., M. Dreyfus, J. Ritter, et al., Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol*, 1996. **88**(6): p. 933-8.
496. Kyrgiou, M., G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, et al., Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2006. **367**(9509): p. 489-98.
497. Bruinsma, F.J. und M.A. Quinn, The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2011. **118**(9): p. 1031-41.
498. Khalid, S., E. Dimitriou, R. Conroy, et al., The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG*, 2012. **119**(6): p. 685-91.
499. Simoens, C., F. Goffin, P. Simon, et al., Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2012. **119**(10): p. 1247-55.
500. Al-Halal, H., A. Kezouh, und H.A. Abenhaim, Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. **287**(2): p. 245-50.
501. Pereg, D., G. Koren, und M. Lishner, Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev*, 2008. **34**(4): p. 302-12.
502. Michael, C.W. und F.M. Esfahani, Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol*, 1997. **17**(2): p. 99-107.
503. Economos, K., N. Perez Veridiano, I. Delke, et al., Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol*, 1993. **81**(6): p. 915-8.
504. Fader, A.N., E.K. Alward, A. Niederhauser, et al., Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. **203**(2): p. 113 e1-6.
505. Kaplan, K.J., L.A. Dainty, B. Dolinsky, et al., Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*, 2004. **102**(4): p. 228-32.
506. Ahdoot, D., K.M. Van Nostrand, N.J. Nguyen, et al., The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **178**(6): p. 1116-20.
507. Coppolillo, E.F., D.E.R.V. HM, J. Brizuela, et al., High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013. **92**(3): p. 293-7.
508. Paraskevaidis, E., G. Koliopoulos, S. Kalantaridou, et al., Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002. **104**(1): p. 67-9.
509. Yost, N.P., J.T. Santoso, D.D. McIntire, et al., Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*, 1999. **93**(3): p. 359-62.
510. McIntyre-Seltman, K. und J.L. Lesnock, Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2008. **35**(4): p. 645-58; x.
511. Arbyn, M., M. Kyrgiou, C. Simoens, et al., Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2008. **337**: p. a1284.
512. Jin, G., Z. LanLan, C. Li, et al., Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **289**(1): p. 85-99.
513. Liu, Y., H.F. Qiu, Y. Tang, et al., Pregnancy Outcome after the Treatment of Loop Electrosurgical Excision Procedure or Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest*, 2014.
514. Kyrgiou, M., M. Arbyn, P. Martin-Hirsch, et al., Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ*, 2012. **345**: p. e5847.
515. Noehr, B., A. Jensen, K. Frederiksen, et al., Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**(6): p. 1232-8.
516. Reilly, R., S. Paranjothy, H. Beer, et al., Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study. *BJOG*, 2012. **119**(2): p. 236-44.

517. Alonso, I., A. Torné, L.M. Puig-Tintoré, et al., Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecologic oncology*, 2006. **103**(2): p. 631-6.
518. Melnikow, J., C. McGahan, G.F. Sawaya, et al., Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study. *Cancer Inst*, 2009. **110**(10 SRC - GoogleScholar): p. 721-728.
519. Strander, B., J. Hallgren, und P. Sparen, Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014(348).
520. Trope, A., C.M. Jonassen, K.D. Sjoborg, et al., Role of high-risk human papillomavirus (HPV) mRNA testing in the prediction of residual disease after conisation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2011. **123**(2 SRC - GoogleScholar): p. 157-162.
521. Ryu, A., K. Nam, J. Kwak, et al., Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *Journal of gynecologic oncology*, 2012. **23**(4): p. 217-25.
522. Verguts, J., B. Bronselaer, G. Donders, et al., Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2006. **113**(11): p. 1303-7.
523. Kang, W.D., M.J. Oh, S.M. Kim, et al., Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010. **203**(1): p. 72.e1-6.
524. Cecchini, S., F. Carozzi, M. Confortini, et al., Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori*, 2004. **90**(2): p. 225-8.
525. Ang, C., A. Mukhopadhyay, C. Burnley, et al., Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2011. **118**(6): p. 685-92.
526. Flannelly, G., B. Bolger, H. Fawzi, et al., Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2001. **108**(10): p. 1025-30.
527. Prato, B., A. Ghelardi, A. Gadducci, et al., Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2008. **18**(1): p. 90-4.
528. Castle, P.E., M. Schiffman, R. Herrero, et al., A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *The Journal of infectious diseases*, 2005. **191**(11): p. 1808-16.
529. Aerssens, A., P. Claeys, A. Garcia, et al., Natural history and clearance of HPV after treatment of precancerous cervical lesions. *Histopathology*, 2008. **52**(3): p. 381-6.
530. Sarian, L.O.Z., S.F.M. Derchain, D.d.R. Pitta, et al., Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2004. **31**(4): p. 270-4.
531. Strander, B., A. Andersson-Ellström, I. Milsom, et al., Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2007. **335**(7629): p. 1077.
532. Jeong, N.H., N.W. Lee, H.J. Kim, et al., High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2009. **35**(4): p. 706-11.
533. Moscicki, A.B., M. Schiffman, A. Burchell, et al., Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine 30 Suppl*, 2012: p. F24-F33.
534. Paraskevaidis, E., M. Arbyn, A. Sotiriadis, et al., The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer treatment reviews*, 2004. **30**(2): p. 205-11.
535. Lacey, C.J. und J., Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *Virol 32 Suppl*, 2005. **1**: p. S82-S90.
536. Stern, P.L., I.N. van Hampson, T.R. Broker, et al., Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine 30 Suppl*, 2012. **5**: p. F71-F82.
537. Soutter, W.P., P. Sasieni, T. Panoskaltis, et al., Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int*, 2005. **118**(8 SRC - GoogleScholar): p. 2048-2055.

538. Kalliala, I., A. Anttila, E. Pukkala, et al., Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2005. **331**(7526): p. 1183-5.
539. Arbyn, M., M. Kyrgiou, J. Gondry, et al., Long term outcomes for women treated for cervical precancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2014. **348**: p. f7700.
540. Harbord, R.M., J.J. Deeks, M. Egger, et al., A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*, 2007. **8**(2): p. 239-251.
541. Harbord, R.M. und P. Whiting, Metandi: Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata Journal*, 2009. **9**(2): p. 211-229.
542. Takwoingi, Y. und J. Deeks. MetaDAS: A SAS macro for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Quick reference and worked example. Version 1.3. . 2010 2010 July. ; Abgerufen von: <http://srdta.cochrane.org/>.
543. Diagnostic Test Accuracy Working Group. Handbook for diagnostic test accuracy reviews. 2011; Abgerufen von: <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>.
544. DerSimonian, R. und N. Laird, Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 1986. **7**(3): p. 177-188.
545. Torne, A., P. Fuste, L. Rodriguez-Carunchio, et al., Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG*, 2013. **120**(4 SRC - GoogleScholar): p. 392-399.
546. Chua, K.L. und A. Hjerpe, Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecologic oncology*, 1997. **66**(1): p. 108-13.
547. Heymans, J., I.H. Benoy, W. Poppe, et al., Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 2011. **129**(4): p. 903-9.
548. Zielinski, G.D., L. Rozendaal, F.J. Voorhorst, et al., HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecologic oncology*, 2003. **91**(1): p. 67-73.
549. Sarian, L.O., S.F.M. Derchain, L.A.A. Andrade, et al., HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology*, 2004. **94**(1): p. 181-6.
550. Kreimer, A.R., R.S. Guido, D. Solomon, et al., Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2006. **15**(5): p. 908-14.
551. Smart, O.C., P. Sykes, H. Macnab, et al., Testing for high risk human papilloma virus in the initial follow-up of women treated for high-grade squamous intraepithelial lesions. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 2010. **50**(2): p. 164-7.
552. Nobbenuis, M.A., C.J. Meijer, A.J. van den Brule, et al., Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British journal of cancer*, 2001. **84**(6): p. 796-801.
553. Fambrini, M., C. Penna, A. Pieralli, et al., PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology*, 2008. **109**(1): p. 59-64.
554. Aerssens, A., P. Claeys, E. Beerens, et al., Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 2009. **20**(1): p. 27-35.
555. Bais, A.G., M.J.C. Eijkemans, M. Rebolj, et al., Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 2009. **124**(4): p. 889-95.
556. Arbyn, M., E. Paraskevaidis, P. Martin-Hirsch, et al., Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol*, 2005. **99**(3 Suppl 1): p. S7-11.
557. Zielinski, G.D., A.G. Bais, T.J. Helmerhorst, et al., HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstetrical & gynecological survey*, 2004. **59**(7): p. 543-53.
558. Chan, B.K.S., J. Melnikow, C.A. Slee, et al., Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. **200**(4): p. 422.e1-9.
559. Kocken, M., M.H. Uijterwaal, A.L.M. de Vries, et al., High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 2012. **125**(2): p. 500-7.

560. Strander, B., W. Ryd, K.-L. Wallin, et al., Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 2007. **43**(12): p. 1849-55.
561. Kocken, M., T.J.M. Helmerhorst, J. Berkhof, et al., Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet. Oncology*, 2011. **12**(5): p. 441-50.
562. Houfflin Debarge, V., P. Collinet, D. Vinatier, et al., Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol*, 2003. **90**(3 SRC - GoogleScholar): p. 587-592.
563. Chao, A., C.-T. Lin, S. Hsueh, et al., Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2004. **190**(4): p. 1046-51.
564. Lubrano, A., N. Medina, V. Benito, et al., Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2012. **161**(1): p. 71-4.
565. Leguevaque, P., S. Motton, A. Decharme, et al., Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol*, 2010. **36**(11): p. 1073-9.
566. Persson, M., S. Brismar Wendel, L. Ljungblad, et al., High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology reports*, 2012. **28**(1): p. 346-52.
567. Tinelli, A., M. Guido, A. Zizza, et al., The mRNA-HPV test utilization in the follow up of HPV related cervical lesions. *Current pharmaceutical design*, 2013. **19**(8): p. 1458-65.
568. Brismar, S., B. Johansson, M. Borjesson, et al., Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. **201**(1): p. 17.e1-8.
569. Boulet, G.A.V., I.M. Micalessi, C.A.J. Horvath, et al., Nucleic acid sequence-based amplification assay for human papillomavirus mRNA detection and typing: evidence for DNA amplification. *Journal of clinical microbiology*, 2010. **48**(7): p. 2524-9.
570. Horneber, M., G. Bueschel, G. Dennert, et al., How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integrative cancer therapies*, 2012. **11**(3): p. 187-203.
571. Uzzo, R.G., J.G. Brown, E.M. Horwitz, et al., Prevalence and patterns of self-initiated nutritional supplementation in men at high risk of prostate cancer. *BJU international*, 2004. **93**(7): p. 955-60.
572. Beebe-Dimmer, J.L., D.P. Wood, S.B. Gruber, et al., Use of complementary and alternative medicine in men with family history of prostate cancer: a pilot study. *Urology*, 2004. **63**(2): p. 282-7.
573. Münstedt, K., S. El-Safadi, F. Brück, et al., Can iridology detect susceptibility to cancer? A prospective case-controlled study. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 2005. **11**(3): p. 515-9.
574. Braun, S., D. Reimer, I. Strobl, et al., Fatal invasive cervical cancer secondary to untreated cervical dysplasia: a case report. *Journal of medical case reports*, 2011. **5**: p. 316.
575. Swanick, S., K. Windstar-Hamlin, and H. Zwickey, An alternative treatment for cervical intraepithelial neoplasia II, III. *Integrative cancer therapies*, 2009. **8**(2): p. 164-7.
576. Goodman, M.T., N. Kiviat, K. McDuffie, et al., The association of plasma micronutrients with the risk of cervical dysplasia in Hawaii. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 1998. **7**(6): p. 537-44.
577. Hwang, J.H., M.K. Kim, und J.K. Lee, Dietary supplements reduce the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2010. **20**(3): p. 398-403.
578. Mackerras, D., L. Irwig, J.M. Simpson, et al., Randomized double-blind trial of beta-carotene and vitamin C in women with minor cervical abnormalities. *British journal of cancer*, 1999. **79**(9-10): p. 1448-53.
579. Keefe, K.A., M.J. Schell, C. Brewer, et al., A randomized, double blind, Phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2001. **10**(10): p. 1029-35.
580. Alvarez, R.D., M.G. Conner, H. Weiss, et al., The efficacy of 9-cis-retinoic acid (alitretinoin) as a chemopreventive agent for cervical dysplasia: results of a randomized double-blind clinical trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

- Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 2003. **12**(2): p. 114-9.
581. Kwanbunjan, K., P. Saengkar, C. Cheeramakara, et al., Vitamin B12 status of Thai women with neoplasia of the cervix uteri. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 2006. **37 Suppl 3**: p. 178-83.
582. Schulte-Uebbing, C., S. Schlett, I. Craiut, et al., Chronical cervical infections and dysplasia (CIN I, CIN II): Vaginal vitamin D (high dose) treatment: A new effective method? *Dermato-endocrinology*, 2014. **6**(1): p. e27791.
583. Hosono, S., K. Matsuo, H. Kajiyama, et al., Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *European journal of clinical nutrition*, 2010. **64**(4): p. 400-9.
584. Butterworth, C.E., K.D. Hatch, H. Gore, et al., Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am Nutr*, 1982. **35**: p. 73-82.
585. Butterworth, C.E., K.D. Hatch, S.J. Soong, et al., Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: a clinical intervention trial. *Am Gynecol*, 1992. **166**: p. 803-9.
586. Piyathilake, C.J., M. Macaluso, J.E. Celedonio, et al., Mandatory fortification with folic acid in the United States appears to have adverse effects on histone methylation in women with pre-cancer but not in women free of pre-cancer. *International journal of women's health*, 2010. **1**: p. 131-7.
587. Ahn, W.S., J. Yoo, S.W. Huh, et al., Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 2003. **12**(5): p. 383-90.
588. Garcia, F.A.R., T. Cornelison, T. Nuño, et al., Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon E in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology*, 2014. **132**(2): p. 377-82.
589. Metzner, R., H.U. Schneider, U. Breuer, et al., Imaging nutrient distributions in plant tissue using time-of-flight secondary ion mass spectrometry and scanning electron microscopy. *Plant physiology*, 2008. **147**(4): p. 1774-87.
590. Del Priore, G., D.K. Gudipudi, N. Montemarano, et al., Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecologic oncology*, 2010. **116**(3): p. 464-7.
591. Kim, S.Y., J.W. Kim, Y.S. Ko, et al., Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Nutr Cancer*, 2003. **47**(2): p. 126-30.
592. Imhof, M., M. Lipovac, C. Kurz, et al., Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2005. **89**(2): p. 127-32.
593. Iljazović, E., D. Ljuca, A. Sahimpasić, et al., Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions. *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenje basicnih medicinskih znanosti = Association of Basic Medical Sciences*, 2006. **6**(4): p. 79-84.
594. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau, in Langversion 3.0. 2012: AWMF-Registernummer: 032 - 045OL.
595. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, in Langversion-Konsultationsfassung 0.1. 2014: AWMF-Registernummer: 032/033OL.
596. Steinbach, K., B.v. Oorschot, R. Anselm, et al., Patienten als Partner: Wer soll entscheiden? *Dtsch Arztebl International*, 2004. **1**(41): p. -3-.
597. Weis, J. und J.M. Giesler, Subjective dimensions of patient competence: Relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence. *Patient Education and Counseling*, 2008. **73**(3): p. 511-518.
598. Albert, U.S., K.D. Schulz, D. Alt, et al., A guideline for guidelines - Methodological report and use of the guideline women's information. *Zentralblatt Fur Gynakologie*, 2003. **125**(12): p. 484-493.
599. O'Connor, A.M., A. Rostom, V. Fiset, et al., Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *British Medical Journal*, 1999. **319**(7212): p. 731-734.
600. Leitlinie des OSP Stuttgart zur Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms. 2012; Abgerufen von: www.osp-stuttgart.de/leitlinien/Leitlinien/Leitlinie_Vulva_Ca.pdf.
601. Zürner, P. und I.A. Beckmann, Die blauen Ratgeber: Patienten und Ärzte als Partner, D.K. e.V., Editor. 2012.

602. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, in Langversion-Konsultationsfassung 0.1. 2014: AWMF-Registernummer: 032/052OL.
603. BMG, „Inanspruchnahme Krebsfrüherkennung“, Handlungsfeld 1 „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung“ des Nationalen Krebsplans. 2010.
604. Seedat, J., U. Marcus, F. Smolinski, et al., Epidemiologisches Bulletin Nr. 34, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 2014, Robert-Koch Institut.
605. Gardasil Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2014; Abgerufen von: www.zervita.de/share/Informationen/Fl-Gardasil_06-2014_v2.pdf.
606. EMA. Gardasil -EMA/H/C/000703. 2014; Abgerufen von: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
607. EMA. Cervarix EMEA/H/C/000721. 2013; Abgerufen von: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
608. Impfung gegen Humane Papillomviren. Abgerufen von: <http://www.zervita.de/>.
609. Diagnostic Test Accuracy Working Group. 2011.
610. Goldsmith, M., C. Bankhead, und J. Austoker, IMPROVING THE QUALITY OF THE WRITTEN INFORMATION SENT TO WOMEN ABOUT CERVICAL SCREENING, Guidelines on the Content of Letters and Leaflets. NHS Cancer Screening Programmes 2006. **Publication No 27**.
611. National Screening Unit New Zealand. Abgerufen von: <http://www.nsu.govt.nz/current-nsu-programmes/1165.aspx>.
612. Frederiksen, M.E., S. Njor, E. Lynge, et al., Psychological effects of diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Sex Transm Infect*, 2014.
613. Maissi, E., T.M. Marteau, M. Hankins, et al., 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): p. 1293.
614. McCaffery, K., J. Waller, S. Forrest, et al., Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*, 2004. **111**(12): p. 1437-43.
615. McCaffery, K., J. Waller, J. Nazroo, et al., Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect*, 2006. **82**(2): p. 169-74.
616. Johnson, C.Y., L. Sharp, S.C. Cotton, et al., Human papillomavirus infection and anxiety: analyses in women with low-grade cervical cytological abnormalities unaware of their infection status. *PLoS One*, 2011. **6**(6): p. e21046.
617. Korfage, I.J., M.L. Essink-Bot, S.M. Westenberg, et al., How distressing is referral to colposcopy in cervical cancer screening?: a prospective quality of life study. *Gynecol Oncol*, 2014. **132**(1): p. 142-8.
618. Sharp, L., S. Cotton, A.E. Carsin, et al., Factors associated with psychological distress following colposcopy among women with low-grade abnormal cervical cytology: a prospective study within the Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears (TOMBOLA). *Psychooncology*, 2013. **22**(2): p. 368-80.
619. Kwan, T.T., A.N. Cheung, S.S. Lo, et al., Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. **90**(5): p. 445-51.
620. Sroczyński, G. und U. Siebert, Evidence Report: Decision analysis to evaluate benefits, harms and cost-effectiveness of different cervical cancer screening strategies to inform the S3 clinical guideline "Prevention of Cervical Cancer" in the context of the German health care system. 2015, UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology: Hall i.T., Austria.
621. Siebert, U., When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? [Editorial]. *European Journal of Health Economics*, 2003. **4**(3): p. 143-150.
622. Siebert, U., Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse, in *Public Health. Gesundheit und Gesundheitswesen*, F.W. Schwartz, et al., Editors. 2012, Urban & Fischer in Elsevier: München. p. 517-535.
623. Siebert, U., O. Alagoz, A.M. Bayoumi, et al., State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force -3. *Medical Decision Making*, 2012. **32**(5): p. 690-700.
624. Lorenz, W., G. Ollenschläger, M. Geraedts, et al., Das Leitlinien-Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*, 2001. **95**(Suppl I): p. 1-84.
625. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie - Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dez. 2004). . 2004.

626. Leidl, R., J.M. von der Schulenburg, und J. Wasem, eds. *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive Health Technology Assessment*. 1999, Nomos: Baden-Baden.
627. IQWiG, Allgemeine Methoden (Version 4.2). 2015, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
628. Siebert, U., C. Muth, G. Sroczynski, et al., eds. *Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchung von Zervixabstrichen im Rahmen der Krebsfrüherkennung - Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd. 35*. Vol. 35. 2004, Asgard: St. Augustin. 444.
629. Siebert, U., G. Sroczynski, P. Hillemanns, et al., The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health*, 2006. **16**(2): p. 185-92.
630. Sroczynski, G., P. Schnell-Inderst, N. Mühlberger, et al., Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd. 98*. 2010, Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 1-127.
631. Sroczynski, G., P. Schnell-Inderst, N. Mühlberger, et al., Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany - a decision analysis. *Eur J Cancer*, 2011. **47**(11): p. 1633-1646.
632. Caro, J.J., A.H. Briggs, U. Siebert, et al., Modeling Good Research Practices - Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force -1. *Medical Decision Making*, 2012. **32**(5): p. 667-77.
633. Drummond, M.F., J.S. Schwartz, B. Jonsson, et al., Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care*, 2008. **24**(3): p. 244-58.
634. Drummond, M., J.S. Schwartz, B. Jonsson, et al., Response from the authors of "Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions". *Int J Technol Assess Health Care*, 2008. **24**(3): p. 367-8.
635. IQWiG, Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten (Version 1.0). 2009, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
636. Griesser, H., H. Breinl, und B. Jordan, Gynäkologische Dysplasien werden klar zugeordnet. *Dtsch Arztebl*, 2014. **111**(15): p. A-640 / B-550 / C-530.
637. Griesser, H., K. Marquardt, B. Jordan, et al., Zervix-Zytologie. Das Prozedere bei auffälligen Befunden. *Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt*, 2015. **56**: p. 10-13.
638. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, und AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion (Version 1.0, September 2014), AWMF-Registernummer 032/033OL. 2014 [cited 2015 Dec. 19]; Abgerufen von: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Zervixkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
639. Arbyn, M., G. Ronco, A. Anttila, et al., Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012. **30 Suppl 5**: p. F88-99.
640. Cuzick, J., C. Clavel, K.U. Petry, et al., Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*, 2006. **119**(5): p. 1095-101.
641. McCrory, D.C. und D.B. Matchar, Evaluation of cervical cytology - systematic review. 1999: Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ).
642. Nanda, K., D.C. McCrory, E.R. Myers, 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): p. 810-9.
643. Birnie, R., R. Wolff, D. Hilmer, et al., Evidence Review for the S3 guideline "Prevention of Cervical Cancer". 2014: York, United Kingdom.
644. Gold, M.R., J.E. Siegel, L.B. Russell, et al., *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. 1996, New York: Oxford University Press Inc.
645. Kerek-Bodden, H., L. Altenhofen, und G. Brenner, Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. Vorläufiger Abschlussbericht. 2008, Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland.
646. Schwarzer, R., U. Rochau, K. Saverno, et al., Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*, 2015. **4**(5): p. 485-504.
647. Gramsch, E., J. Hoppe, G. Jonitz, et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed, ed. Ä.Z.f.Q.i.d.M. (ÄZQ). 2008: Dt. Ärzte-Verl.

648. Medizin), Ä.Z.f.Q.i.d. Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 2009. **äzq Schriftenreihe: 36.**
649. Jenson, E.G., M. Baker, J.A. Paydarfar, et al., MCM2/TOP2A (ProExC) immunohistochemistry as a predictive marker in head and neck mucosal biopsies. *Pathol Res Pract*, 2014. **210(6)**: p. 346-50.
650. Cuzick, J., C. Bergeron, M. von Knebel Doeberitz, et al., New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*, 2012. **30 Suppl 5**: p. F107-16.
651. Poljak, M., J. Cuzick, B.J. Kocjan, et al., Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012. **30 Suppl 5**: p. F100-6.
652. Luhn, P. und N. Wentzensen, HPV-based Tests for Cervical Cancer Screening and Management of Cervical Disease. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2013. **2(2)**: p. 76-85.
653. Isaacson Wechsler, E., Q. Wang, I. Roberts, et al., Reconstruction of human papillomavirus type 16-mediated early-stage neoplasia implicates E6/E7 deregulation and the loss of contact inhibition in neoplastic progression. *J Virol*, 2012. **86(11)**: p. 6358-64.
654. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. 2014 [20.08.2014]; Abgerufen von: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;sessionid=E469A32F3AB8817EB612C440740A877A.2_cid290.
655. Vercellino, G.F., V. Chiantera, J. Gassmann, et al., Prospective Comparison of Loop Excision under Colposcopic Guidance versus Vitom Guidance. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2012. **72(10)**: p. 945-948.

24. Anhang

24.1. Testverfahren, Biomarker und andere Begriffsdefinitionen

M. Jentschke⁹², N. Wentzensen⁹³, P. Hillemanns⁹⁴

Dieses Kapitel dient der näheren Erläuterung unterschiedlicher Testverfahren, die im Rahmen der Zervixkarzinomprävention eine Rolle spielen.

24.1.1. Begriffsdefinitionen Zytologie

SurePath™ Pap Test (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA):
Dünnschicht- oder Flüssigzytologieverfahren

ThinPrep® Pap Test (Hologic, Inc, Marlborough, MA, USA):
Dünnschicht- oder Flüssigzytologieverfahren zur Benutzung mit PreservCyt®
transport medium (Hologic).

24.1.2. Immunzyto- und immunhistochemische Marker

Dual-Stain-Verfahren, CINtec® PLUS (Roche mtm laboratories, Heidelberg):
Kombination von p16^{INK4a} mit dem Nachweis des Proliferationsmarker Ki-67.
Nochmals deutliche Zunahme der Spezifität für CIN 2+ [344].

MCM2/TOP2A Immunzyto- und -histochemie, BD ProEx™C (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA):
Antikörpercocktail gegen das mini-chromosome maintenance protein 2 und
DNA Topoisomerase IIA (Marker für eine atypische Induktion der S-Phase des
Zellzyklus in proliferierenden Zellen [649]).

p16^{INK4a} Nachweis, CINtec® p16 (Roche mtm laboratories, Heidelberg):
Infolge einer HR-HPV Infektion kommt es bei der Entstehung höhergradiger
Dysplasie zu einer zellulären Überexpression des Inhibitors der Cyclin-
abhängigen Kinase 4, kurz p16^{INK4a} (Übersicht in [650]). Diese Überexpression
lässt sich durch immunhisto- bzw. immunzytochemische Färbungen
nachweisen.

24.1.3. Nachweisverfahren für humane Papillomaviren

Übersicht über die gängigsten HR-HPV Nachweisverfahren ohne Anspruch auf
Vollständigkeit (adaptiert nach [651]).

HR-HPV DNA Tests:

Potentielle Interessenskonflikte der Autoren dieses Kapitels:

⁹² M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung; Abbott

⁹³ N. Wentzensen: Keine angegeben.

⁹⁴ P. Hillemanns: Beratertätigkeit: 2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation); 2010-2012: Photocure
(Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar: GSK, Abbott, Roche, SPMSD,
Amedes. Forschungsförderung: Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott,
Photocure, Jöster-Stiftung

- CareHPV™ Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA):
Auf HC2 basierender Hybridierungsassay mit geringem Kosten- und Ressourcenaufwand.
- Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, WI):
Signalamplifikationsassay mittels Invader-Technologie zum Nachweis von 12 HR-HPV Typen und HPV 68
- EIA kit HPV GP HR (Diassay, Rijswijk, The Netherlands):
PCR basiertes Verfahren zum Nachweis von 13 HR-HPV Typen und HPV 66 mittels Konsensus Primern.
- Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA (früher Digene Corp.)):
DNA Hybridisierungsassay zum Nachweis von 13 HR-HPV Typen und HPV 66.

HR-HPV DNA Tests mit Genotypisierung einzelner HPV Typen:

- BD Onclarity HPV Test (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA):
Real Time PCR basierter Nachweis der Onkogene E6/E7 von sechs einzelnen HR-HPV Typen (16, 18, 31, 45, 51 und 52) sowie weiterer HR-HPV Typen in kleinen Untergruppen (33, 58), (35, 39, 68) und (56, 59, 66).
- Cervista HPV 16/18 Test (Hologic, Madison, WI):
Zusatztest zum Cervista® HPV HR Test für den Nachweis von HPV 16 und 18.
- cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA):
Real Time PCR basiertes Verfahren zum Nachweis von 12 HR-HPV Typen plus HPV 66 und 68 mit Typisierung von HPV 16 und 18.
- digene® HPV Genotyping PS Test, RUO (Qiagen, Hilden, Deutschland):
Auf HC2 Technologie basierender Reflextest zur spezifischen Detektion von HPV 16, 18 und 45 nach positivem HC2 Test
- RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Deutschland):
Real Time PCR basiertes Verfahren zum Nachweis von 12 HR-HPV Typen plus HPV 66 und 68 mit Typisierung von HPV 16 und 18.

HR-HPV DNA Genotypisierung-Tests:

- Linear Array® HPV Genotyping Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA), INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (Innogenetics NV, Gent, Belgium), HPV SPF10 LiPA25version 1 (Labo Bio-Medical Products, Ev Rijswijk, The Netherlands):
Nachweis der einzelnen HPV Genotypen mittels reverser Hybridisierung: PCR basierte Amplifikation einzelner HPV Genomfragmente, Denaturierung und Detektion mittels typspezifischer Sonden, die auf Streifen, Filtern oder Mikrotiterplatten fixiert sind [651].
- PapilloCheck® HPV-Screening Test/High-risk Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland), Clart® HPV 2 - Papillomavirus Clinical Arrays (Genomica, Coslada, Spanien):
Microarray basierte Testverfahren mit reverser Hybridisierung von PCR

amplifizierten Genomfragmenten und Detektion mittels Fluoreszenz oder chromogener Präzipitation [651].

HR-HPV E6/E7 mRNA Tests:

Die im Rahmen einer transformierenden HR-HPV Infektion exprimierten Proteine E6 und E7 sind entscheidend für die Krebsentstehung, da deren Überexpression zur Inaktivierung von p53 und des Retinoblastom Gens führt und so die maligne Entartung einleitet. E6 und E7 werden zudem bei transformierenden Infektionen in höherem Maße exprimiert als bei transienten Infektionen, wodurch sich klinisch relevante HR-HPV Infektionen womöglich leichter abgrenzen lassen [652].

- APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, CA)
Detektion der E6/E7 mRNA von 13 HR-HPV Typen und HPV 66 allerdings ohne Genotypisierung.
- PreTect HPV-Proofer (NorChip, Klokkearstua, Norway)/NucliSENS EasyQ® HPV (Biomerieux, Marcy l'Etoile, France):
Detektion der E6/E7 mRNA von fünf HR-HPV Genotypen (HPV 16, 18, 31, 33, und 45)

HR-HPV E6 Nachweis, OncoE6™ Cervical Test (Arbor Vita Corporation, Fremont, CA, USA):

Immunochromatografischer Lateral Flow Assay zum Nachweis des HR-HPV Oncoproteins E6 von HPV16, 18 und 45, dessen Expression charakteristisch für dysplastische Zellen ist [653].

24.2. Anlagen zu Kapitel 4. Epidemiologie

Tabelle 24.1 Altersstandardisierte (Europabevölkerung) Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms sowie Neuerkrankungen und Sterbefälle in Westeuropa nach EUCAN, 2012, Daten der europäischen Krebsregister [30]

Land	Zahl jährlicher Neuerkrankungen	Inzidenz pro 100.000	Zahl jährlicher Todesfälle	Mortalität pro 100.000
Irland	357	15,1	101	4,3
Dänemark	363	12,1	97	2,6
Norwegen	294	11,3	101	3,1
Portugal	720	10,8	390	4,9
Belgien	639	10,2	219	2,7
Deutschland	4995	9,8	1566	2,4
Spanien	2511	9,1	848	2,7
Island	14	8,8	2	0,7
Schweden	451	8,6	187	2,6
Niederlande	750	8	242	2,1
Frankreich	2862	8	1167	2,6
England	2659	7,9	979	2,3
Italien	2918	7,7	1016	2
Luxemburg	24	7,1	13	3,7
Österreich	363	7	178	2,8
Griechenland	421	6,2	208	2,5
Zypern	31	5,2	17	2,5
Finnland	143	4,9	53	1,4
Malta	12	4,6	3	1,1
Schweiz	190	4,2	94	1,6

Tabelle 24.2 Neuerkrankungen (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654]

Frauen																			
Altersgruppen																			
Jahr	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Gesamt
2000	< 5	< 5	< 5	< 5	24	114	331	590	564	469	476	395	372	334	386	355	225	269	4.906
2001	< 5	< 5	< 5	< 5	15	95	291	472	518	472	477	391	490	327	410	394	211	297	4.860
2002	< 5	< 5	< 5	< 5	8	57	297	505	543	446	522	333	411	388	372	336	288	252	4.758
2003	< 5	< 5	< 5	7	12	70	272	516	601	482	445	407	431	375	330	294	245	236	4.724
2004	< 5	< 5	< 5	6	24	123	261	517	573	543	483	362	370	386	298	347	309	179	4.781
2005	< 5	< 5	< 5	< 5	14	102	316	524	625	463	562	345	307	385	311	265	229	219	4.667
2006	< 5	< 5	< 5	< 5	11	100	262	544	603	555	499	412	293	403	293	262	292	195	4.725
2007	< 5	< 5	< 5	< 5	31	127	256	501	630	585	470	421	274	366	333	258	194	218	4.669
2008	< 5	< 5	< 5	< 5	27	122	235	443	654	661	499	430	301	369	324	259	224	237	4.785
2009	< 5	< 5	< 5	< 5	35	153	269	442	617	635	474	473	325	321	328	250	203	255	4.781
2010	< 5	< 5	< 5	< 5	16	133	275	415	624	540	488	490	362	303	358	225	225	208	4.664

Stand: Juni 2014

Tabelle 24.3 Inzidenzrate (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654]

Frauen																					
Altersgruppen																					
Jahr	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	rohe Rate	ESR*	WSR*
2000	0,0	0,0	0,0	0,1	1,1	4,6	10,0	16,9	18,3	16,6	20,0	15,3	13,0	15,5	18,8	18,7	22,9	21,8	11,7	9,7	7,6
2001	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	4,0	9,1	13,4	16,3	16,6	18,8	16,7	16,7	14,5	20,1	21,0	18,8	24,8	11,5	9,4	7,2
2002	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	2,5	9,8	14,4	16,6	15,4	19,7	14,9	14,1	16,4	18,6	18,3	22,6	22,2	11,3	9,1	7,0
2003	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	3,0	9,5	14,8	17,9	16,4	16,3	18,3	15,2	14,9	16,8	16,1	17,5	22,0	11,2	9,2	7,1
2004	0,0	0,0	0,0	0,3	1,0	5,3	9,7	15,1	16,7	18,1	17,4	16,2	13,6	14,5	15,2	19,0	20,9	17,0	11,3	9,3	7,3
2005	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	4,3	12,5	15,8	17,9	15,0	20,1	14,7	12,2	13,9	15,4	14,6	15,3	19,8	11,1	9,2	7,2
2006	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	4,1	10,9	17,0	17,2	17,5	17,7	16,5	12,8	14,3	13,9	14,5	19,7	16,5	11,2	9,2	7,2
2007	0,0	0,0	0,1	0,2	1,3	5,2	10,9	16,5	18,0	18,0	16,4	16,1	12,6	13,0	15,0	14,5	13,2	17,4	11,1	9,2	7,3
2008	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	5,0	10,1	15,5	18,8	19,8	17,2	16,0	14,0	13,6	13,7	14,8	15,3	18,1	11,4	9,4	7,4
2009	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	6,2	11,6	16,6	18,2	18,6	16,0	17,3	15,0	12,3	13,1	14,3	13,8	18,9	11,5	9,5	7,5
2010	0,0	0,0	0,1	0,0	0,7	5,4	11,6	16,5	18,9	15,6	16,0	17,8	15,9	12,6	13,8	12,5	15,3	14,9	11,2	9,3	7,3

jährliche Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner:

* altersstandardisiert nach Europastandard

** altersstandardisiert nach Weltstandard

Stand: Juni 2014

Tabelle 24.4 Sterbefälle (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654]

Frauen																			
Jahr	Altersgruppen																		Gesamt
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	
2000	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	10	34	106	145	167	128	152	186	173	190	226	159	204	1.882
2001	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	8	38	88	147	157	161	129	195	167	168	194	178	190	1.821
2002	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	9	31	74	119	153	166	138	167	171	189	181	171	194	1.763
2003	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	31	71	126	141	151	131	190	163	185	192	202	175	1.762
2004	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	5	14	60	111	138	165	145	166	181	157	176	184	156	1.660
2005	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	8	21	62	114	145	157	117	140	179	175	165	191	152	1.626
2006	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	24	56	100	140	129	128	123	138	163	159	174	154	1.492
2007	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	18	63	95	146	170	143	124	170	146	167	148	172	1.566
2008	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	6	19	47	110	167	153	153	126	167	178	139	153	178	1.596
2009	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	14	26	43	113	161	152	163	129	132	167	143	150	186	1.581
2010	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	7	20	46	98	147	163	149	134	136	173	139	139	171	1.524

< 5 : Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl nicht publiziert.

Stand: Juni 2014

Tabelle 24.5 Mortalitätsrate (Invasives Zervixkarzinom, ICD-10, C53), Deutschland, Daten der deutschen Krebsregister [654]

Frauen																					
Altersgruppen																					
Jahr	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	rohe Rate	ESR*	WSR**
2000	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	1,0	3,0	4,7	5,9	5,4	5,9	6,5	8,0	9,2	11,9	16,2	16,5	4,5	3,3	2,4
2001	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,2	2,5	4,6	5,5	6,3	5,5	6,6	7,4	8,3	10,4	15,9	15,9	4,3	3,2	2,3
2002	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,0	2,1	3,6	5,3	6,3	6,2	5,7	7,2	9,4	9,8	13,4	17,1	4,2	3,0	2,2
2003	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	1,1	2,0	3,8	4,8	5,5	5,9	6,7	6,5	9,4	10,5	14,4	16,3	4,2	3,0	2,1
2004	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,5	1,8	3,2	4,6	5,9	6,5	6,1	6,8	8,0	9,6	12,4	14,8	3,9	2,8	2,0
2005	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,8	1,9	3,3	4,7	5,6	5,0	5,6	6,5	8,7	9,1	12,7	13,8	3,9	2,7	2,0
2006	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	1,0	1,8	2,9	4,4	4,6	5,1	5,4	4,9	7,7	8,8	11,7	13,0	3,5	2,5	1,8
2007	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	2,1	2,7	4,5	5,9	5,5	5,7	6,1	6,6	9,4	10,1	13,7	3,7	2,6	1,9
2008	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,8	1,6	3,2	5,0	5,3	5,7	5,8	6,1	7,5	7,9	10,4	13,6	3,8	2,6	1,9
2009	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,6	1,1	1,6	3,3	4,7	5,1	6,0	5,9	5,1	6,7	8,2	10,2	13,8	3,8	2,6	1,9
2010	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,8	1,8	3,0	4,2	5,4	5,4	5,9	5,7	6,7	7,7	9,5	12,2	3,7	2,5	1,8

jährliche Sterbefälle pro 100.000 Einwohner:

* altersstandardisiert nach Europastandard

** altersstandardisiert nach Weltstandard

Stand: Juni 2014

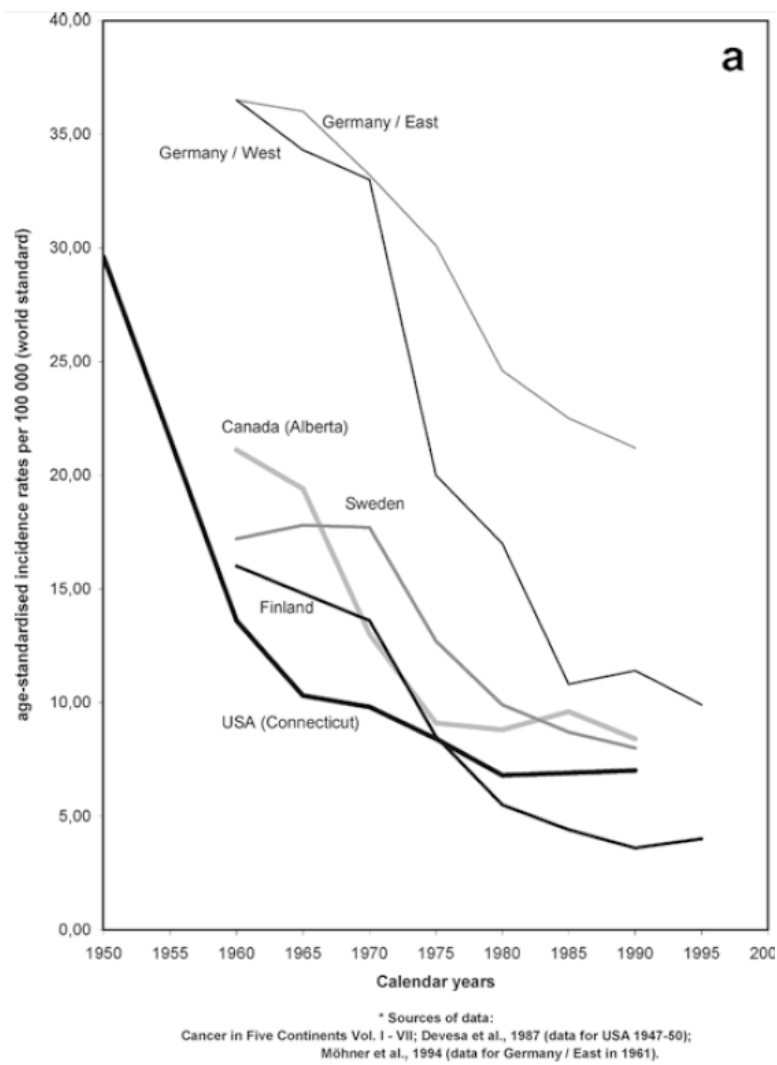


Abbildung 24.1 Altersstandardisierte Inzidenzrate ICD-10 C53, Internationale Krebsregisterdaten [33]

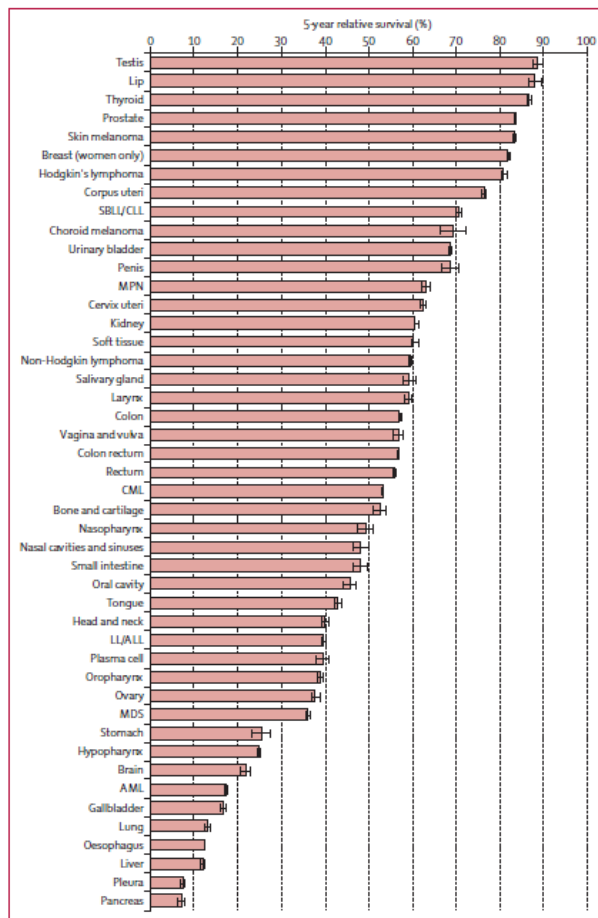


Figure 1: European mean age-standardised 5-year relative survival for adult patients with cancer diagnosed in 2000-2007. Error bars are 95% CIs. The European mean is the (population) weighted mean of country-specific relative survival estimates. See appendix for median data. SBL/CLL-small B-cell lymphocytic lymphoma or B-cell chronic lymphocytic leukaemia. MPN-myeloproliferative neoplasm. CML-chronic myeloid leukaemia. LL/ALL-lymphoblastic lymphoma or acute (precursor cell) lymphatic leukaemia. MDS-myelodysplastic syndrome. AML-acute myeloid leukaemia.

Abbildung 24.2 Relative 5-Jahres-Überlebensrate in Europa für 46 Krebsentitäten, Europäische Krebsregisterdaten EUROCORE5 [40]

24.3. Anlagen zu Kapitel 6.3 Computer-unterstützte Zytologie

Tabelle 24.6 Übersicht der Publikationen in qualitätskontrollierten wissenschaftlichen Zeitschriften, welche Computerassistenz mit dem FocalPoint-System mit der herkömmlichen Auswertung der Präparate verglichen

Autor	Studientyp	Pop	vs	Bx	Fallzahl	Ergebnisse HSIL	Spez	Prod
Wilbur [189]	DTV- parallel (SC AP)	Scr	CC	nein	25.124	HSIL 4% ↑	ka	ka
Wilbur [164]	DTV - parallel (SC LGS)	Scr*	CC	nein	1.275	HSIL 8% ↑	ka	ka
Confortini [165]	DTV - parallel (SC LGS)	Scr	CC	ja	14.415	~	↑ (ns)	ka
Stevens [167]	DTV - parallel (SC LGS)	Scr°	CC	nein	6000	~	~	ka
Passamonti [153]	DTV -parallel (SC LGS)	Scr	CC	ja	37.306	~	ka	50% ↑
Wilbur [160]	DTV -parallel (MC LGS)	Scr°	SP	nein	12.313	HSIL+ 19.6%↑	↓ (s)	ka
Levi [168]	DTV -retrospektiv (SC LGS)	Scr	SP	nein	xxx	ASC-US / LSIL ↑ (s)	↓	ka
Bowditch [161]	Ss -parallel (SC LGS)	Scr**	CC	ja	2.198 + CIN-Fälle	~ (aber alle CIN entdeckt)	ka	ka
Stein [154]	Ss -parallel (SC LGS)	Scr	SP	Ja	10.165	~	~	ka

*teils Abklärungspopulation (übliches Spektrum des Routinelabors)

**angereichert mit auffälligen Präparaten

AP = Autopap (= FocalPoint ohne LGS); Bx = Biopsie; CC = konventionelle Zytologie; DTV = direct to vial (= Direktabstrich mit nur einem Verfahren); FNF = Falsch-negativ-Rate; HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion; Ka = keine Angabe; LGS = location guided screening; MC = Multicenter; ns = nicht signifikant; Pop = Population ; Prod = Produktivität; s = signifikant; SC = single center; Spez = Spezifität; Ss = split sample (= nacheinander abgenommene Abstriche); TP =ThinPrep

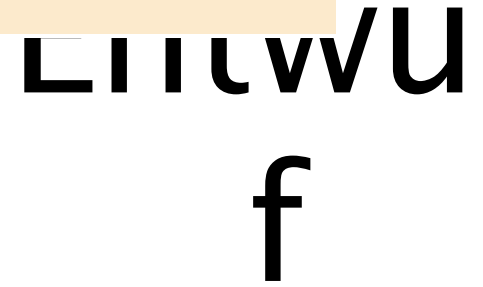
Tabelle 24.7 Übersicht der Publikationen in qualitätskontrollierten wissenschaftlichen Zeitschriften, welche Computerassistentz mit dem Imaging-System mit der herkömmlichen Auswertung der Präparate verglichen

Autor	Studientyp	Pop	vs	Bx	n (TP)	Ergebnisse HSIL	Spez	Prod
Biscotti [178]	DTV - parallel (MC LGS)	Scr ^{°*}	TP	nein	10.742	HSIL 5.8%↑ (ns) FNF 40%↓	~ / ↑	x 2.1
Dziura [169]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	ja	27.725	HSIL ↑ 20% (s)	~ / ↑	ka
Lozano [170]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	ja	39.717	HSIL ↑ 38% (s)	~	~
Bolger [179]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	ja	6.000	~	~	x 2
Chivukula [171]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	ja	104.457	HSIL 13.3%↑ (s)	~	ka
Miller [172]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	ja	84.473	HSIL 42%↑ (s) FNF 50%↓	~ / ↑	ka
Roberts [173]	Ss - prospektiv (SC LGS)	Scr ^{°*}	TP+ CC	ja	11.519	HSIL 21.3%↑ (s) vs CC FNF 64%↓	~	+ 54%
Davey [174]	Ss - prospektiv (SC LGS)	Scr [°]	CC	ja	55.164	HSIL 27%↑ (s) vs CC	~	+ 118%
Papillo [175]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	ja	58.351	HSIL 24% (p 0.051)↑	~	ka
Pacheco [176]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	nein	76.887	HSIL 69.5%↑ (s)	~	+ 23.5%
Duby [177]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr [°]	TP	nein	53.209	HSIL x ↑ (s)	~	+ 60%
Halford [180]	Ss - Prospektiv (SC LGS)	Scr [°]	CC	ja	87.284	HSIL 2.7%↑ (ns)	~	ka

Autor	Studientyp	Pop	vs	Bx	n (TP)	Ergebnisse HSIL	Spez	Prod
Kitchener [159]	DTV - prospektiv-randomisiert (SC LGS)	Scr	TP	ja	37.454	HSIL 8% ↓ (s)	~	+ >60%
Klug [135]	DTV - prospektiv-randomisiert (MC LGS)	Scr	TP+ CC	ja	11.331	HSIL 246% ↑ (s) vs CC 15.7%↑ (ns) vs TP	~	ka
Palmer [182]	DTV - prospektiv-randomisiert	Scr	TP	ja	79.366	~	↑ (s)	↑ (s)
Ha [181]	DTV - retrospektiv (SC LGS)	Scr	TP	ja	xxx	~	~	Ka

*teils Abklärungspopulation (übliches Spektrum des Routinelabors)
 *angereichert mit auffälligen Präparaten

AP = Autopap (= FocalPoint ohne LGS); Bx = Biopsie; CC = konventionelle Zytologie; DTV = direct to vial (= Direktabstrich mit nur einem Verfahren); FNF = Falsch-negativ-Rate; HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion; Ka = keine Angabe; LGS = location guided screening; MC = Multicenter; ns = nicht signifikant; Pop = Population ; Prod = Produktivität; s = signifikant; SC = single center; Spez = Spezifität; Ss = split sample (= nacheinander abgenommene Abstriche); TP =ThinPrep



24.4. Anlagen zu Kapitel 11 Kolposkopie

Tabelle 24.8 Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011 [378])

Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri		
Grundsätzliches		<ul style="list-style-type: none"> • adäquat/inadäquat: Begründung: z. B.: Entzündung, Blutung, Narben • Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG): vollständig/teilweise/nicht einsehbar • Transformationszone (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		<p>Originäres Plattenepithel</p> <ul style="list-style-type: none"> • reif • atroph <p>Zylinderepithel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ektopie <p>Metaplastisches Plattenepithel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovula Nabothii • Drüsenausführungsgänge <p>Deziduose in der Schwangerschaft</p>
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	<p>Lokalisation der Läsion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb oder außerhalb der TZ <p>Größe der Läsion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der betroffenen Quadranten • Prozent der Zervix
	Grad 1 „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> • zartes essigweißes Epithel • zartes Mosaik, zarte Punktierung
	Grad 2 „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> • intensiv essigweißes Epithel • grobes Mosaik, grobe Punktierung • prominente Drüsenausführungsgänge • scharfe Grenzen • „inner border sign“, „ridge sign“ • rasche Essigsäurewirkung
	nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> • Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose) • Erosion • Lugol'sche Probe (Schiller-Test)
Verdacht auf Invasion		<p>Atypische Gefäße</p> <p>Zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor</p>

Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri

Verschiedene Befunde		<ul style="list-style-type: none"> • kongenitale Transformationszone (KTZ), • kongenitale Anomalie • Kondylome (Papillome) • Endometriose • Polypen (ektozervikal, endozervikal) • Entzündung • Stenose • postoperative Veränderung (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)
----------------------	--	---

24.4.1. Major findings

- Opak und schnell essigweiss reagierendes Epithel,
- scharfe Abgrenzung,
- grobes Mosaik,
- grobe Punktierung,
- opak essigweiss umrandete offene Ausführungsgänge,
- Ridge Zeichen und
- inner border Zeichen.

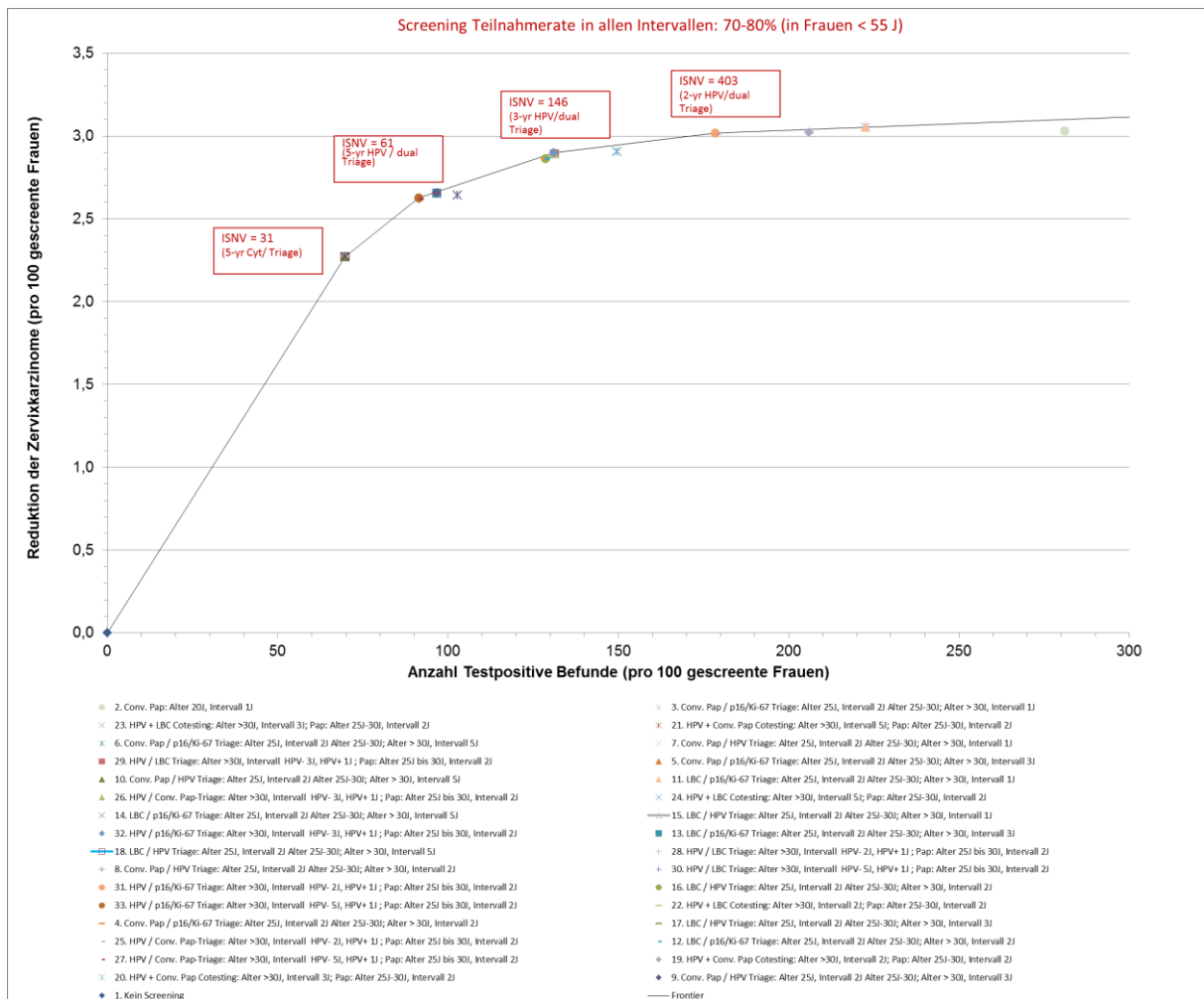
Das Rag Zeichen wurde zusätzlich beschrieben [655].

Ausführungsgänge, ridge, inner border und rag werden als pathognomonische Zeichen von den anderen 5 graduierenden Zeichen abgegrenzt, da sie eine signifikant höhere Spezifität und positiven Vorhersagewert haben und die Diagnose von mehr als 90% von CIN 2 und CIN 3 erlauben [486].

24.5. Anlagen zum Kapitel 19 Kosteneffektivität

Abbildung 24.3 und Abbildung 24.4 zeigen beispielhaft zwei Effizienzgrenzen der Nutzen-Schaden-Analysen und Kosteneffektivitätsanalysen aus dem Evidenzbericht mit den inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnissen (ISNV) und den inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnissen (IKEV) der verschiedenen (nicht-dominierten) Strategien auf der Effizienzgrenze [620].

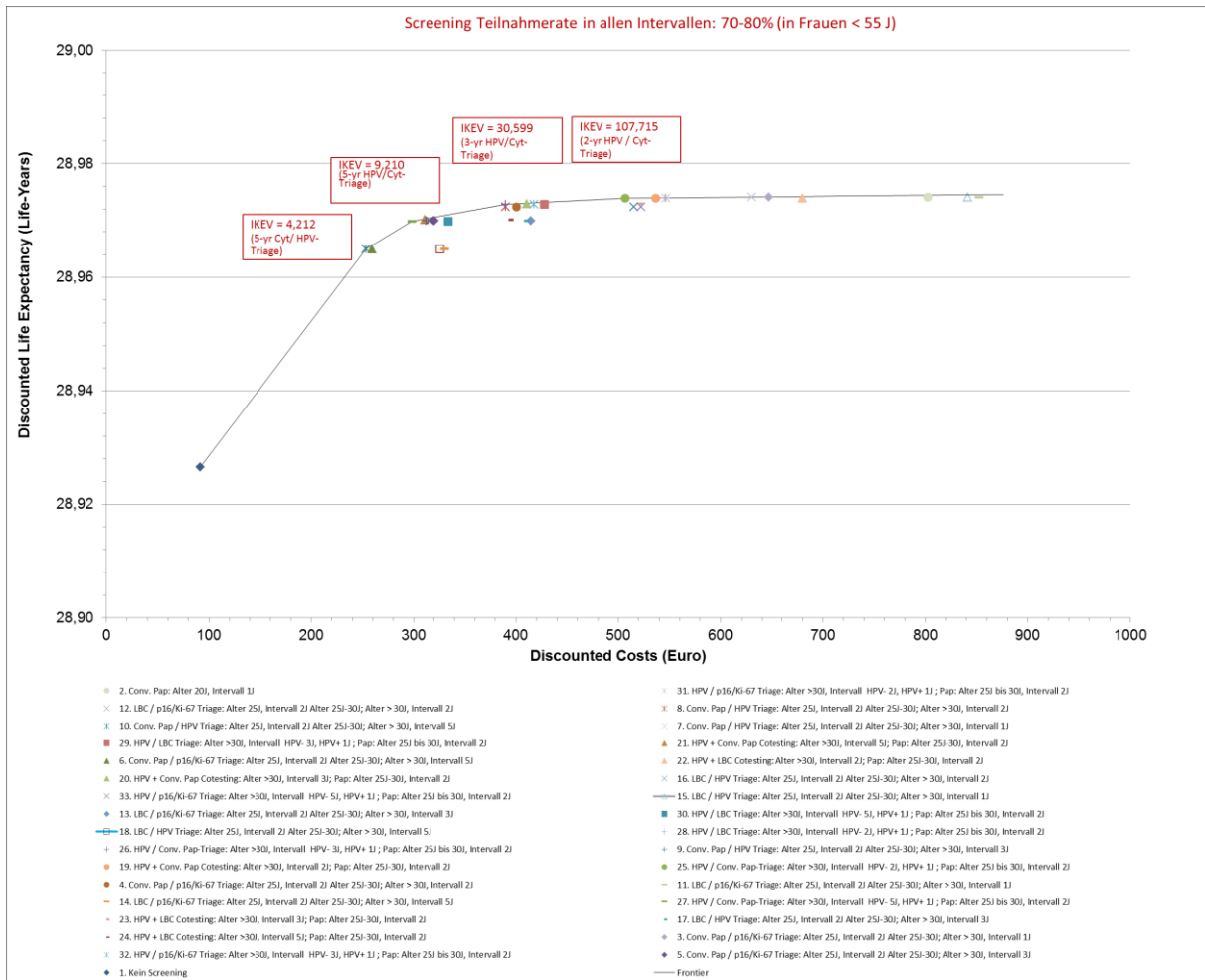
Abbildung 24.3. Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Reduktion der Zervixkarzinomfälle vs. Anzahl testpositiver Befunde



ISNV, inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis (hier in zusätzlichen testpositiven Befunden pro vermiedenem Zervixkarzinom)

Die Strategien, die unterhalb der Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze (Abbildung 24.3) liegen, sind dominiert; d.h. im Vergleich zu anderen Strategien bzw. deren Kombinationen ergibt sich ein geringerer erwarteter Nutzen (Reduktion des Zervixkarzinomrisikos) bei einem höheren erwarteten Schaden (Anzahl testpositiver Befunde). Bezüglich der auf oder nahe der Effizienzgrenze liegenden Strategien erfordert die Entscheidung eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden.

Abbildung 24.4. Effizienzgrenze für die Kosteneffektivität: Gewinn an Lebensjahren vs. zusätzliche Kosten (diskontiert)



IKEV, diskontiertes inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (in EUR pro gewonnenem Lebensjahr)

Die Strategien, die unterhalb der Effizienzgrenze für die Kosteneffektivität (Abbildung 24.4) liegen, sind dominiert; d.h. im Vergleich zu anderen Strategien bzw. deren Kombinationen ergibt sich ein geringerer patientenrelevanter Nutzen (Restlebenserwartung) bei höheren Kosten. Für die auf oder nahe der Effizienzgrenze liegenden Strategien erfordert die Entscheidung eine Abwägung zwischen Nutzen und Kosten bzw. einen Vergleich mit der Zahlungsbereitschaft.

Versions-Nummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 12/2017

Nächste Überprüfung geplant: 12/2020

31.12.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online