

publiziert bei:

Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms

Version 1.0 - Dezember 2017
AWMF-Registernummer 015/027OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	5
1.1.	Autoren des Leitlinienreports.....	5
1.2.	Herausgeber	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie.....	5
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	6
1.8.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	9
2.1.	Adressaten	9
2.1.1.	Patientenzielgruppe	9
2.1.2.	Anwenderzielgruppe	9
2.2.	Zielsetzung	9
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	10
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
3.1.	Koordination und Redaktion	11
3.2.	Beteiligte Fachgesellschaften, Autoren und externe Mitarbeiter	11
3.3.	Patientenbeteiligung	13
3.4.	Methodische Begleitung.....	13
3.4.1.	Auftragnehmer der Leitliniengruppe.....	14
4.	Fragestellungen und Gliederung.....	15
4.1.	Arbeitsgruppen.....	15
4.2.	Schlüsselfragen.....	16
4.2.1.	Priorisierung der Endpunkte.....	20

5.	Methodisches Vorgehen bei der Suche und –Bewertung von Literatur	22
5.1.	Verwendung von Firmen- und Eigennamen	22
5.2.	Leitlinienadaptation	22
5.2.1.	Leitlinienrecherche und Bewertung.....	22
5.2.2.	Auswahl der berücksichtigten Leitlinien	27
5.3.	Systematische Recherchen und Evidenzaufarbeitung von Primärliteratur und ggf. aggregierter Evidenz	31
5.3.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach GRADE	31
5.3.2.	Systematische Evidenzaufarbeitungen der externen Auftragnehmer.....	32
5.3.3.	Systematische Recherchen der Leitlinienkoordination	117
6.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung....	126
6.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung.....	126
6.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades.....	126
6.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenzen.....	127
7.	Ableitung der Qualitätsindikatoren.....	130
7.1.	Bestandsaufnahme.....	130
7.1.1.	Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/–programme.....	130
7.1.2.	Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/–programme.....	130
7.1.3.	Literaturdatenbanken	131
7.1.4.	Freie Internetrecherche	131
7.2.	Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI).....	134
7.3.	Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung).....	134
7.4.	Bewertung	135
7.5.	Finale Telefonkonferenz	136
8.	Reviewverfahren und Verabschiedung	136
8.1.	Konsultationsphase	136
8.2.	Berücksichtigung der Änderung der „Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs“ durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 2016	137
8.3.	Verabschiedung durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.....	137

9.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	218
9.1.	Gutachten zum Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der S3-Leitlinienkommission Zervixkarzinom-Prävention	218
9.2.	Umgang mit den dargelegten und extern bewerteten Interessenkonflikten der Mitglieder der Leitliniengruppe.	223
9.3.	Kritische Bewertung der jeweiligen Statements und Empfehlungen der Arbeitsgruppen 6, 7, 9 und 12 hinsichtlich des Verzerrungspotentials durch die Interessenkonflikte.	226
10.	Abbildungsverzeichnis	230
11.	Tabellenverzeichnis	230
12.	Literatur	233
13.	Anlagen	240
13.1.	Abklärungsszenarien in Abhängigkeit der Screeningstrategie	256
13.2.	Formblatt zur Offenlegung möglicher Interessenskonflikte im Rahmen der Arbeit an der S3- Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms.....	258

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport bezieht sich auf den Erstellungsprozess der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, AWMF-Registernummer 015 /027OL von 2012 - 2015.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. Matthias Jentschke, Hannover
Dr. Marc Arbyn, Brüssel, Belgien
Nikki-Adrian Krentel, Hannover
Univ.-Prof. Dr. Peter Hillemanns, Hannover

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

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

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

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Leitlinienreport 1.0, 2017, AWMF Registernummer: 015/027OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>, (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie wird als Lang- und Kurzversion vorliegen. Außerdem wird es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie werden über die folgenden Seiten zugänglich gemacht:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>)
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>)
- Beteiligte Fachgesellschaften (<http://www.dggg.de/leitlinienstellungen/aktuelle-leitlinien/federfuehrende-leitlinien/>)

Neben der Langversion und Kurzversion der Leitlinie wird es außerdem die folgenden ergänzenden Dokumente zur Leitlinie geben:

- Leitlinienreport
- Patientinnenleitlinie (Laienversion)
- DIA-Version
- Evidenzbericht (Jos Kleijnen)
- Evidenzberichte (Marc Arbyn)

Diese Dokumente werden ebenfalls online auf den obengenannten Internetseiten verfügbar sein.

1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACIS/ AIS	Adenocarcinoma in situ
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
bds.	Beidseits
BD	Becton, Dickinson and Company
BM	Basalmembran
bspw.	Beispielsweise
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAS	Computerassistenz System
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
CTA	Zytologieassistent/-in
CP	Conventional Pap smear
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EC	endocervical
ECC	endozervikale Kürettage

Abkürzung	Erläuterung
EFC	European Federation for Colposcopy
EG	Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, 0 = offene Empfehlung,
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
e.g.	beispielsweise
e.V.	Eingetragener Verein
FP	FocalPoint
Ges.	Gesellschaft
ggf.	gegebenenfalls
GF	Gesichtsfeld
G-I-N	Guidelines International Network
gyn.	gynäkologischs
HPV	humanes Papillomvirus
ICC	invasives Zervixkarzinom
i.d.R.	in der Regel
i.e.	das heißt
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	in situ
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
KFU	Krebsfrüherkennungsuntersuchung
LBC	Flüssigzytologie
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
mL	Milliliter
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NW	Nebenwirkung
o.ä.	oder ähnlich
o.g.	oben genannt
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
Pop.	Population
PPV	Positive Predictive Value
QC	quality control
RR	Relatives Risiko
S.	Seite
s.a.	siehe auch
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SCJ	Zylinder-Plattenepithelgrenze
SP	Surepath

Abkürzung	Erläuterung
SPMSD	Sanofi Pasteur MSD
SR	systematischer Review
STM	specimen transport medium
TM	transport medium
TP	ThinPrep
TVC	total vaccinated cohort
TZ	Transformationszone
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VLP	Virus-ähnliche Partikel
Vors.	Vorsitzender
vs.	versus
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Adressaten

2.1.1. Patientenzielgruppe

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

2.1.2. 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

2.2. Zielsetzung

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.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Medizinische Hochschule Hannover
Leitliniensekretariat Frauenklinik
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Gyn.LL-Sekretariat@mh-hannover.de
<http://www.mh-hannover.de>

31.12.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2022

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

Leitlinienkoordinatoren

Prof. Dr. Peter Hillemanns, DGGG
 Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover

Prof. Dr. Klaus Friese, DGGG
 Ärztlicher Direktor der Klinik Bad Trissl
 Klinik Bad Trissl GmbH
 Bad-Trissl-Str. 73
 83080 Oberaudorf

Zentrale Leitlinienkoordination und Leitung des Leitliniensekretariats

Dr. Matthias Jentschke, Hannover

Weitere Mitarbeiter

Nikki Adrian Krentel, Hannover

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften, Autoren und externe Mitarbeiter

Tabelle 3.1: 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)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DKG, AGO	Matthias Beckmann
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.	Marion Gebhardt Heidmarie Haase (Stellvertreter)
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-Doerberitz (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)
<p>* AG-CPC, AZÄD, BVF und DGZ traten am 12.05.2014 von der Mitarbeit an der Leitlinie zurück (siehe Kapitel 9). Der BVF trat am 01.09.2017 wieder der Leitliniengruppe bei und hat bei der ad-hoc Kommission und bei der finalen Verabschiedung mitgewirkt (siehe Kapitel 8.2 „Berücksichtigung der Änderung der „Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs“ durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 2016“)</p> <p>** Die internationalen Fachgesellschaften nahmen ohne Stimmrecht im Konsensusprozess teil.</p> <p>*** Die ESGO hat zwar einen Mandatsträger und einen Stellvertreter benannt, diese haben sich jedoch nicht an der Leitlinienarbeit beteiligt.</p>	

Tabelle 3.2 Externe Experten (ohne Stimmrecht)

Organisation	Person	Mitarbeit
Division of Cancer Epidemiology and Genetics (DCEG), National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH), USA	Nicolas Wentzensen	Internationaler Experte, Beratung zu HPV Nachweisverfahren, Biomarkern und anderen spezifischen Fragestellungen. Mitarbeit an amerikanischer Leitlinie
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	Joachim Weis	Kapitel Patientenaufklärung und -information, Umgang mit psychischer Belastung
Tumorepidemiologie, Universitäts KrebsCentrum Dresden	Ulrike Seifert	Mitarbeiterin von Prof. Klug
Institut für Medizinische Virologie, Sektion Experimentelle Virologie, Universitätsklinikum Tübingen	Juliane Hädicke	Mitarbeiterin von Prof. Iftner
Institut für Medizinische Virologie, Sektion Experimentelle Virologie, Universitätsklinikum Tübingen	Dinah Lier	Mitarbeiterin von Prof. Iftner
Sektion „Psychosoziale Onkologie“, Universitätsmedizin Leipzig	Anja Mehnert	Kapitel Patientenaufklärung und -information, Umgang mit psychischer Belastung

3.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Marion Gebhardt, Forchheim, war von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

3.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. 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. Monika Nothacker, MPH (c/o Philipps-Universität, Karl-von-Frisch-Str. 1, 35043 Marburg)

3.4.1. **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)

4. Fragestellungen und Gliederung

4.1. Arbeitsgruppen

Tabelle 4.1 Arbeitsgruppeneinteilung zu Beginn der Leitlinienarbeit

AG	AG-Leiter	Weitere Mitglieder
1. Ätiologie/Pathologie/Zytologie/Virologie	Wieland, Löning	v. Knebel-Döberitz, Kaufmann, Horn
2. Epidemiologie	Klug	Iftner, Gingelmeier, V.Schneider
3. Primäre Prävention (HPV-Impfung)	Kaufmann	Freitag
4.1 Sekundärprävention - Zytologie	V. Schneider	Neumann, Schmidt, Jordan, Hillemanns, Siebert, Ikenberg, Klug
4.2 Sekundärprävention - HPV	Petry	Klug, Iftner, Steiner, Menton
4.3 Sekundärprävention - Klinische Untersuchung	Dannecker	
5. Biomarker	Schmidt	Münstedt, Neis, Ikenberg
6. Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus	Ikenberg	Menton, Jordan, Wieland, Kühn, Dannecker, Petry
7. Versorgungsstrukturen	Klug	Beckmann, Friese, Freitag, Neis, Menton
8. Strategie bei Non-Respondern	Hillemanns	Eggert, Bader, Freitag
9.1 Therapie	A. Schneider	Hampl, Fehr, Heubner, Kühn, Grimm
9.2 Alternativ- und Komplementärmedizin	Münstedt	Friedrich
10. Schwangerschaft	Dannecker	Schäfer, Grimm, Münstedt
11. Nachsorge	Friedrich	Kimmig, Steiner
12. Kosteneffektivität	Siebert	Schäfer, A. Schneider, Eggert, V. Schneider
13. Patientenaufklärung und -information, Umgang mit psychischer Belastung	Gebhardt	Lakemann, Hampl, Iftner

Aufgrund des Ausscheidens von AG-CPC, AZÄD, BVF und DGZ aus der Leitliniengruppe am 12.05.2014 (siehe Kapitel 9) sowie der Umstrukturierung einzelner Kapitel veränderte sich die Zusammensetzung innerhalb der AGs wie folgt:

Tabelle 4.2 Arbeitsgruppeneinteilung ab 05/2014

	AG	AG-Leiter	Weitere Mitglieder	
			Mandatsträger	Stellvertreter
1.	Ätiologie/Pathologie/ Zytologie/Virologie	Iftner	Löning	Kaufmann, Horn
2.	Epidemiologie	Klug	Iftner	Gingelmeier
3.	Primäre Prävention (HPV- Impfung)	A. Schneider	Pawlita	Kaufmann
4.1	Sekundärprävention - Zytologie	Schmidt	Hillemanns, Siebert, Ikenberg, Klug	-
4.2	Sekundärprävention - HPV	Petry	Klug, Iftner	-
4.3	Screeningbeginn, -intervalle etc.	Petry, Schmidt	Hillemanns, Siebert, Ikenberg, Klug, Iftner	-
5.	Biomarker	Löning	Münstedt, Ikenberg	Schmidt
6.1	Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus	Ikenberg	Dannecker, Petry	Wieland
6.2	Kolposkopie	Beckmann	Petry, Dannecker, A. Schneider	<i>Reich, Wentzensen</i>
7.	Versorgungsstrukturen	Friese/ Hillemanns.	Beckmann, Klug	-
8.	Strategie bei Non-Respondern	Hillemanns	Pawlita	Reich
9.	Therapie	A. Schneider	<i>Fehr, Grimm,</i>	<i>Heubner</i>
10.	Schwangerschaft	Dannecker	Schäfer, <i>Grimm</i>	-
11.	Nachsorge	Friedrich		-
12.	Kosteneffektivität	Siebert	Schäfer	<i>Reich</i>
13.	Alternativ- und Komplementär- medizin	Münstedt	-	-
14.	Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung	Iftner	Gebhardt, Beckmann	<i>Weis</i>

Nicht stimmberechtigte Mitglieder kursiv gedruckt.

4.2. Schlüsselfragen

Die Schlüsselfragen wurden vor dem Kick-Off Meeting durch die Leitlinienkoordination und das Leitliniensekretariat entworfen und vorformuliert und im Rahmen des Kick-Off Meetings dann von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert mit folgenden Änderungen:

- neuer Unterpunkt: Therapie – Komplementär- und Alternativmedizin
- Neuer Themenkomplex: Sekundärprävention
- Unterpunkt: Sekundärprävention – Klinische Untersuchung
- Umbenennung: Epidemiologie und Risikofaktoren
- Patientenaufklärung: Risikofaktoren z.B. Rauchen integrieren
- Umverteilung von Themenkomplex 1 und 2:
- Ätiologie/Pathologie/Zytologie/Virologie
- Epidemiologie
- der Themenkomplex „Psychoonkologie und -soziologie“ wird subsummiert unter 13. „Patientenaufklärung und -information, Umgang mit psychischer Belastung“

Tabelle 4.3 Zusammenfassung aller Schlüsselfragen mit geplanter Art der Evidenzaufarbeitung

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
1	Soll die bisherige zytologische Klassifikation (München II) auf die Münchner Nomenklatur III umgestellt werden?			X
	Soll die bisherige 3-teilige CIN Nomenklatur beibehalten oder umgestellt werden auf eine 2-teilige wie vom "Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions" des College of American Pathologists und der American Society for Colposcopy and Cervical Pathology vorgeschlagen?			X
	Soll in histologisch zweifelhaften Fällen einer plattenepithelialen oder glandulären Präkanzerose eine p16/MIB1 Immunhistochemie in der Routinepathologie empfohlen werden?			X
2	<i>Rein deskriptives Kapitel – keine eigenen Schlüsselfragen</i>			
3	<i>Übernahme der Empfehlungen der S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ – keine eigenen Schlüsselfragen</i>			
4.1	Was sind Qualitätsmerkmale eines guten zytologischen Abstrichs?			X
	Ist die derzeitige Münchner Nomenklatur II als zytologische Klassifikation geeignet?			X
	Ist die Dünnschicht-Zytologie zum Screening besser geeignet als die konventionelle Zytologie?	X		
	Ist die Computer-unterstützte Zytologie zum Screening besser geeignet als die konventionelle Zytologie?			X
	Ist die Computer-unterstützte Zytologie zum Screening besser geeignet als die Dünnschicht-Zytologie?			X
	Wann soll mit dem Screening begonnen bzw. aufgehört werden?		X	X
	Wie soll das Screening nach Hysterektomie erfolgen?		X	X
	Wie soll das Screening bei Immunsuppression erfolgen?		X	X
	Was sind die optimalen zytologischen Screeningintervalle?		X	X

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
4.2	Welcher HPV-Test ist für das primäre Screening gemäß den Konsortialkriterien geeignet (Meijer, Int J Cancer 2009)?	X		
	Ist das alleinige oder kombinierte (mit Zytologie) HPV-Screening besser geeignet als das zytologische Screening?	X		
	Wann soll mit dem Screening begonnen bzw. aufgehört werden?	X		
	Wie soll das Screening nach Hysterektomie erfolgen?		X	X
	Wie soll das Screening bei Immunsuppression erfolgen?		X	X
	Was sind die optimalen HPV-Screeningintervalle?	X		
	Wie soll das Screening nach der HPV-Impfung erfolgen?			X
4.3	<i>AG erst nachträglich eingerichtet. Übernahme der Schlüsselfragen inkl. Evidenzrecherche zu Screeningbeginn, -ende und -intervallen aus 4.1 und 4.2</i>			
5	Ist ein primäres Screening mit einem Biomarker der HPV-DNA Analytik überlegen?	X		
	Ist ein primäres Screening mit einem Biomarker der konventionellen Zytologie überlegen?	X		
6.1	Welche Abklärungsmethoden sind geeignet für die Differentialdiagnostik bei auffälligem zytologischem Screeningbefund?	X		
	Welcher Abklärungsalgorithmus ist bei auffälligem zytologischem Screeningbefund geeignet?	X		
	Welche Abklärungsmethoden sind geeignet für die Differentialdiagnostik bei auffälligem HPV Screeningbefund?	X		
	Welcher Abklärungsalgorithmus ist bei auffälligem HPV Screeningbefund geeignet?	X		
6.2	Was sind Qualitätsmerkmale einer Expertenkolposkopie bzw. Dysplasiesprechstunde?			X
	Wie ist die Testgüte der Kolposkopie in der Abklärung von auffälligen Screeningbefunden?			X
	Separates Statement zur Erfassung des ACIS.			X
	Patientinnenbedingte Einflussfaktoren.			X
	Gibt es eine Indikation zur Kolposkopie bei zytologischem Verdacht auf CIN/glanduläre Läsion?			X

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
	Sollen bei zytologischem Verdacht auf eine CIN oder ACIS eine bzw. mehrere kolposkopisch gesteuerte Biopsien oder zufällige bzw. 4-Quadrantenbiopsien mit/ohne endozervikaler Curettage durchgeführt werden?			X
	Welche /-s Abklärungsverfahren ist/sind für die präoperative Planung zur Bestimmung von Größe und Ausdehnung der CIN-Läsionen geeignet?			X
7	Was sind Qualitätsmerkmale eines organisierten Screenings (Definition)?	X		
	Ist ein organisiertes Screeningverfahren besser geeignet als ein opportunistisches?	X		
	Welche Parameter sind entscheidend für ein effektives Screeningprogramm?	X		
8	Sind Einladungsschreiben eine effektive Möglichkeit, die Teilnehmerate zu erhöhen?			X
	Ist die HPV-Selbstabnahme für Zuhause eine effektive Möglichkeit, die Teilnehmerate zu erhöhen?	X		
	Ist die HPV-Selbstabnahme für Zuhause der gezielten, ärztlichen Abstrichentnahme (Zytologie, HPV) unterlegen?	X		
9	Welche Therapieverfahren sind für eine Behandlung der squamösen/glandulären cervikalen Läsion geeignet?			X
	Abwarten, Kontrolle oder Therapie der CIN 1?			X
	Kontrolle oder Therapie der CIN 2?			X
	Therapie der CIN 3?			X
	Ist die Konisation der Hysterektomie beim zervikalen Adenocarcinoma in Situ gleichwertig?			X
	Ist die R0-Resektion anzustreben? (Resektion unter kolposkopischer Kontrolle)			X
	Wann und wie kann das Mikrokarzinom organerhaltend operiert werden? →s. Paralleleitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“			
	Wann ist eine Rekonisation indiziert?			X
	Therapie unter kolposkopischer Kontrolle?			X
	Andere Therapieempfehlung für Adolescentinnen?			X
	Sollen Exzidate immer hochgradige Präkanzerosen enthalten?		X	X

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
	Welche Anforderung besteht an die histopathologische Beurteilung?		X	
	Rate an Nachblutungen?			X
	Raten an Spätkomplikationen (Cervixstenose, Frühgeburt)?			X
10	Wann ist eine Kolposkopie mit Biopsie (Dysplasiesprechstunde) bei Schwangeren mit auffälligem Abstrich erforderlich?			X
	Vorgehen bei Schwangeren mit CIN 2+?			X
	Soll bei CIN 2/3 eine vaginale Geburt empfohlen werden?			X
	Welche geburtshilflichen Komplikationen sind mit der CIN Behandlung assoziiert?	X		
11	Ist der HPV-Test in der Nachsorge nach Therapie der CIN besser geeignet als die Zytologie?	X		
	Sind Biomarker in der Nachsorge nach Therapie der CIN besser geeignet als Zytologie oder HPV-Test?	X		
	Welche Intervalle sollten gewählt werden?	X		
	Ist eine HPV-Impfung nach Konisation zu empfehlen?		X	
12	Wie ist das Kosteneffektivitätsverhältnis beim Primärscreening auf Zervixkarzinom mit dem HPV-Test allein oder in Kombination mit der Zytologie versus ein Primärscreening mit der Zytologie allein?			X
	Wie ist das Kosteneffektivitätsverhältnis beim Primärscreening auf Zervixkarzinom mit der Dünnschicht-Zytologie versus einem Primärscreening mit der konventionellen Zytologie?			X
13	<i>AG erst nachträglich eingerichtet. Keine Schlüsselfragen im Vorfeld formuliert.</i>			
14	Aufklärung vor Konisation			X
	Befundübermittlung			X

Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche

4.2.1. 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 anschließend die Qualität der vorhandenen Studien bewertet wird. Die Leitliniengruppe hatte zu Beginn der Leitlinienarbeit im Vorfeld der externen Evidenzaufarbeitung mehrere kritische (für die Entscheidung essentielle) 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

5. Methodisches Vorgehen bei der Suche und -Bewertung von Literatur

5.1. Verwendung von Firmen- und Eigennamen

Im Rahmen der Zervixkarzinomprävention gibt es eine Vielzahl verschiedener Test- und Analyseverfahren, die häufig ohne Nennung der Firmen- oder Eigennamen nicht eindeutig identifiziert werden können. Daher hat sich die Leitliniengruppe dafür entschieden, in solchen Fällen, in denen es zum besseren Verständnis erforderlich ist, Firmen- oder Eigennamen zu nennen.

5.2. Leitlinienadaptation

5.2.1. Leitlinienrecherche und Bewertung

Zur effizienten Beantwortung der Schlüsselfragen sollten vorhandene evidenzbasierte nationale und internationale Leitlinien genutzt werden. Die Suche nach vorhandenen Leitlinien umfasste eine Suche in der Datenbank des Guideline International Network (GIN) und in der bibliographischen Datenbank Medline. Darüber hinaus wurden Leitlinien, die den beteiligten Experten bekannt waren bei der Leitliniensuche berücksichtigt.

Die Bewertung thematisch relevanter Leitlinien erfolgte mittels des Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstruments DELBI, welches 34 Kriterien für die methodische Qualität und Praktikabilität einer Leitlinie enthält. Diese Kriterien sind 8 Domänen zugeordnet [4]:

- "Geltungsbereich und Zweck" (Kriterien 1-3)
- "Beteiligung von Interessengruppen" (Kriterien 4-7)
- "Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung" (Kriterien 8-14)
- "Klarheit und Gestaltung" (Kriterien 15-18)
- "Anwendbarkeit" (Kriterien 19-21)
- "Redaktionelle Unabhängigkeit" (Kriterien 22-23)
- "Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem" (Kriterien 24-29)
- "Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien" (Kriterien 30-34)

Jedes DELBI-Kriterium wird mit Hilfe einer 4-Punkte-Skala eingestuft, die von 1 = "trifft überhaupt nicht zu" bis 4 = "trifft uneingeschränkt zu" reicht. Darüber wird für jede Domäne der standardisierte Domänenwert berechnet. Von entscheidender Relevanz für die Möglichkeit, eine Leitlinie zu adaptieren, ist die methodische Qualität, die in Domäne 3 ("Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung") geprüft wird. Um prinzipiell adaptierfähig zu sein, sollte der standardisierte Domänenwert einer Leitlinie für Domäne 3 über 50% des maximal erreichbaren Domänenwerts liegen. Daher wurde diese Domäne bei der Leitlinienrecherche primär überprüft, um adaptierfähige Leitlinien zu identifizieren.

5.2.1.1. G-I-N (<http://www.g-i-n.net>)

Datum: 11.06.2013

Suchbegriff: „cervical cancer“

Treffer 30. Davon wurden nach Sichtung der Abstracts 23 Quellen ausgeschlossen (andere Thematik, veraltet etc.). Folgende 7 Quellen wurden im Volltext gesichtet und zunächst mittels DELBI im Hinblick auf die Domäne 3 bewertet (durch M. Jentschke oder N. Krentel):

- Moyer-2012-Screening for cervical cancer U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.
DELBI Domäne 3: 0,38
- Murphy-2007-Screening for cervical cancer.
DELBI Domäne 3: 0,14
- Saslow-2012-ACS screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.
DELBI Domäne 3: 0,52
- ACOG Practice Bulletin 131 - 2012 - Screening for Cervical Cancer.
DELBI Domäne 3: 0,29
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for cervical cancer. CMAJ 2013. DOI:10.1503/cmaj.121505
DELBI Domäne 3: 0,62
- College of American Pathologists 2012 - The Lower Anogenital Squamous Terminology.
DELBI Domäne 3: 0,48
- IQWiG 2011 - Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms.
DELBI Domäne 3: 0,38

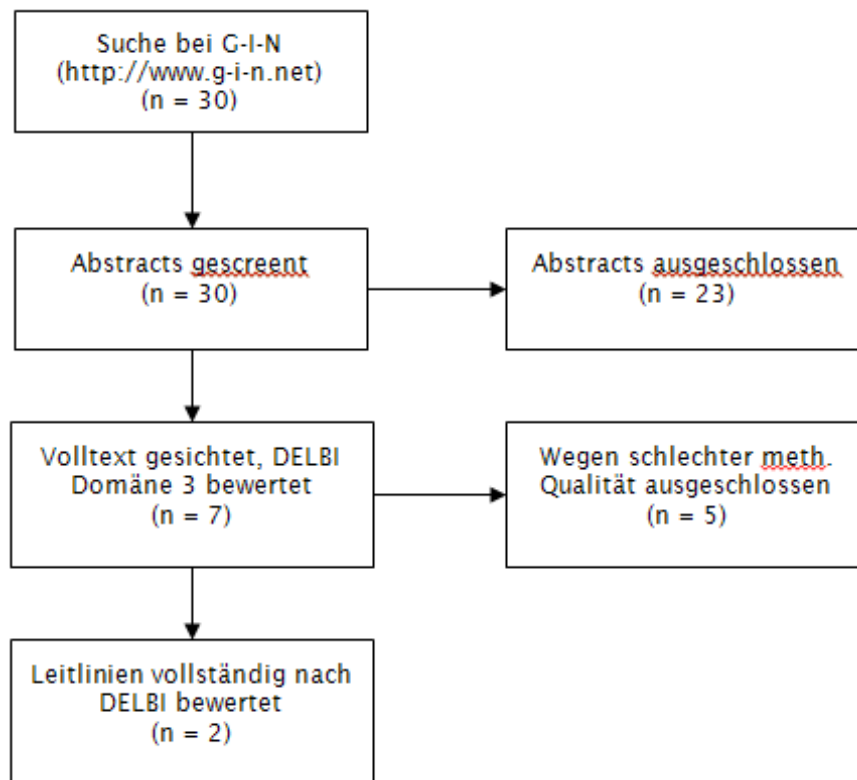


Abbildung 5.1 PRISMA Diagramm: Leitlinienrecherche bei G-I-N (<http://www.g-i-n.net>)

Datum: 11.06.2013

Suchbegriff: „hvp“

Treffer 13. Darunter befanden sich keine passenden zusätzlichen Leitlinien zur vorherigen Suche.

5.2.1.2. Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Datum: 01.11.2012

Such-String: ((“uterine cervical neoplasms”[MeSH Terms] OR (“uterine”[All Fields] AND “cervical”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “uterine cervical neoplasms”[All Fields] OR (“cervical”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “cervical cancer”[All Fields]) AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “screening”[All Fields] OR “mass screening”[MeSH Terms] OR (“mass”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “mass screening”[All Fields] OR “screening”[All Fields] OR “early detection of cancer”[MeSH Terms] OR (“early”[All Fields] AND “detection”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “early detection of cancer”[All Fields])) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND (English[lang] OR German[lang]))

Die Suche in Medline ergab 128 Treffer. Davon wurden nach Sichtung der Abstracts 117 Quellen ausgeschlossen (andere Thematik, veraltet etc.). Folgende 11 Quellen wurden im Volltext gesichtet und zunächst mittels DELBI im Hinblick auf die Domäne 3 bewertet (durch M. Jentschke und/oder N. Krentel):

- Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. Am Fam Physician. 2009 Jul 15;80(2):147-55.
DELBI Domäne 3: 0,33

- Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology*. 2007 Jun;18(3):133-9.
DELBI Domäne 3: 0,10
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2010 Mar;21(3):448-58.
DELBI Domäne 3: 0,52
- Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M, Saito H, Sobue T; Japanese Research Group for Development of Cervical Cancer Screening Guidelines. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Jun;40(6):485-502. Epub 2010 Apr 30. Review.
DELBI Domäne 3: 0,57
- Herbert A, Bergeron C, Wiener H, Schenck U, Klinkhamer P, Bulten J, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology*. 2007 Aug;18(4):213-9.
DELBI Domäne 3: 0,14
- Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*. 2009 Feb;20(1):5-16.
DELBI Domäne 3: 0,24
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 19;156(12):880-91, W312.
DELBI Domäne 3: 0,38
- Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, Giuliano A, Jones HW 3rd, Lele SM, Lieberman RW, Massad SL, Morgan MA, Reynolds RK, Rhodes HE, Singh DK, Smith-McCune K, Teng N, Trimble CL, Valea F, Wilczynski S; National Comprehensive Cancer Networks. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Dec;8(12):1358-86.
DELBI Domäne 3: 0,24
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. 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. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr;137(4):516-42.
DELBI Domäne 3: 0,52
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer

M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. 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 May-Jun;62(3):147-72. doi: 10.3322/caac.21139. Epub 2012 Mar 14.

DELBI Domäne 3: 0,52

- Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. Cytopathology. 2007 Apr;18(2):67-78.

DELBI Domäne 3: 0,24

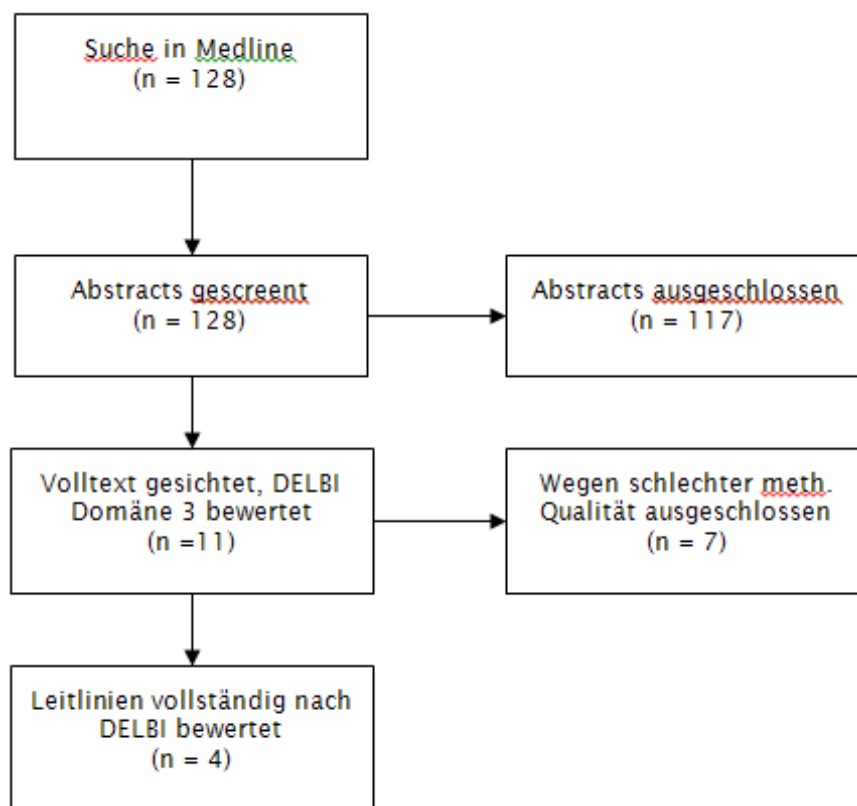


Abbildung 5.2 PRISMA Diagramm: Leitlinienrecherche in Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

5.2.1.3. Expertenennungen und Handsuchen

Neben den durch die systematische Suche identifizierten Leitlinien wurden weitere internationale Leitlinien, die teilweise neueren Datums als die Recherche waren, zu spezifischeren Themen waren oder durch Benennung einzelner Mitglieder der Leitliniengruppe identifiziert wurden, auf ihre Adaptierungsfähigkeit hin überprüft:

- 2011 WHO Guidelines Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia
DELBI Domäne 3: 0,57
- 2013 WHO Guidelines for screening and treatment of precursor lesions for cervical cancer prevention
DELBI Domäne 3: 0,71

- 2014 WHO Guidelines Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3
DELBI Domäne 3: 0,71
- ASCCP 2013 Consensus Guidelines on the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors.pdf
DELBI Domäne 3: 0,33
- S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“. AWMF-Registernummer 082 - 002
AWMF S3 Leitlinie, daher keine DELBI Bewertung

5.2.2. **Auswahl der berücksichtigten Leitlinien**

Alle identifizierten Leitlinien mit einem Domänenmittelwert der DELBI Domäne 3 unter 0,5 konnten aufgrund methodischer Mängel nicht adaptiert werden. Die übrigen Leitlinien wurden mittels DELBI durch N. Krentel vollständig bewertet.

Tabelle 5.1 Vollständige Bewertung aller adaptierten Leitlinien mittels DELBI

Leitlinien	Domäne I	Domäne II	Domäne III	Domäne IV	Domäne V	Domäne VI	Domäne VII	Domäne VIII
CMAJ 2013	0,44	0,33	0,62	0,58	–	0,33	0,33	0,07
2011 WHO	0,33	0,17	0,71	0,33	0,11	0,17	0,22	–
2013 WHO	0,33	0,17	0,71	0,33	0,11	0,17	0,22	–
2014 WHO	0,33	0,17	0,57	0,33	0,11	0,17	0,22	–
ASCCP 2013	0,33	0,08	0,33	0,33	–	0,17	0,33	–
Saslow 2012	0,44	0,25	0,52	0,58	–	0,17	0,33	–
Hamashima 2010	0,33	0,17	0,57	0,25	–	0,33	0,22	0,13
Arbyn 2010	0,33	0,17	0,52	0,42	0,33	0,33	0,39	0,13

- keine Berechnung möglich.

Tabelle 5.2 Übersicht über die aus Quelleitlinien adaptierten Empfehlungen

Kapitel	Empfehlung/ Statement	Quelleitlinie	Originalempfehlung
Primäre Prävention (HPV-Impfung)	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.	S3 Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“	Empfehlung 1: „Eine HPV-Testung zur Entscheidungsfindung vor einer Impfung wird gegenwärtig aufgrund mangelnder praktischer Konsequenzen nicht empfohlen.“

Kapitel	Empfehlung/ Statement	Quelleleitlinie	Originalempfehlung
	<p>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.</p>		<p>Empfehlung 2: „Alle Mädchen sollen ab dem 9. Lebensjahr, möglichst frühzeitig gegen HPV geimpft werden.“</p>
	<p>Mit Aufnahme sexueller Aktivität kann sich der erwartete Nutzen der Impfung verringern. Für bereits sexuell aktive Personen soll eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.</p>		<p>Statement 1: „Mit Aufnahme sexueller Aktivität kann sich der erwartete Nutzen der Impfung verringern.“</p> <p>Empfehlung 3: „Für diese Personen soll eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.“</p>
	<p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten HPV geimpfte Frauen weiterhin an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen, da die gegenwärtigen Impfstoffe nicht alle onkogenen HPV-Infektionen verhindern können.</p>		<p>Empfehlung 8: - keine Änderung</p>
Therapie	<p>Schlingenexzision und Laserexzision sollen die Methoden der Wahl für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasie sein.</p>	<p>2014 WHO Guidelines Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ</p>	<p>Recommendation 6: “The expert panel recommends LEEP over CKC (Cold Kife Conization) for women who have histologically confirmed CIN2+ disease and for whom LEEP or CKC could be appropriate”.</p>

Kapitel	Empfehlung/ Statement	Quelleitlinie	Originalempfehlung
	Die Messerkonisation kann bei der Behandlung glandulärer intraepithelialer Neoplasien als Alternative gewählt werden.	2014 WHO Guidelines Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ	Recommendation 7: “The expert panel suggests CKC over LEEP for women who have histologically confirmed AIS disease.”

5.3. Systematische Recherchen und Evidenzaufarbeitung von Primärliteratur und ggf. aggregierter Evidenz

5.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach GRADE

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group [5] (www.gradeworkinggroup.org).

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>	⊕⊖⊖⊖

5.3.2. Systematische Evidenzaufarbeitungen der externen Auftragnehmer

Zu folgenden Fragestellungen fand eine systematische Literaturrecherche durch externe Institute statt. Weitere Informationen zu den jeweiligen Suchstrategien und Ergebnissen können den entsprechenden Evidenzberichten zur Leitlinie entnommen werden (siehe auch Kapitel 1.7).

AG	Fragestellung	Externes Institut	Ergebnisse
4.1. Zytologie-basierte Sekundärprävention	Ist die Dünnschicht-Zytologie zum Screening besser geeignet als die konventionelle Zytologie?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.1
4.2. HPV-basierte Sekundärprävention	Ist das alleinige oder kombinierte (mit Zytologie) HPV-Screening besser geeignet als das zytologische Screening?	J. Kleijnen, England	Siehe externer Evidenzbericht
	Wann soll mit dem Screening begonnen bzw. aufgehört werden?	J. Kleijnen, England	
	Was sind die optimalen HPV-Screeningintervalle?	J. Kleijnen, England	
4.3. Screeningbeginn, ende und intervall, besondere Screeningsituationen	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.		Siehe externer Evidenzbericht
5. Biomarker im Screening	Sind Biomarker zum Screening besser geeignet als die Konventionelle/ Dünnschicht-Zytologie?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.3
	Sind Biomarker zum Screening besser geeignet als das HPV-Screening?	M. Arbyn, Belgien	
6.1 Differentialdiagnostik	Welche Abklärungsmethoden sind geeignet für die Differentialdiagnostik bei auffälligem zytologischem Screeningbefund?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.4

AG	Fragestellung	Externes Institut	Ergebnisse
	Welcher Abklärungsalgorithmus ist bei auffälligem zytologischem Screeningbefund geeignet?	M. Arbyn, Belgien	
	Welche Abklärungsmethoden sind geeignet für die Differentialdiagnostik bei auffälligem HPV Screeningbefund?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.5
	Welcher Abklärungsalgorithmus ist bei auffälligem HPV Screeningbefund geeignet?	M. Arbyn, Belgien	
7. Versorgungsstrukturen	Was sind Qualitätsmerkmale eines organisierten Screenings (Definition)?	M. Arbyn, Belgien	Siehe externer Evidenzbericht.
	Ist ein organisiertes Screeningverfahren besser geeignet als ein opportunistisches?	M. Arbyn, Belgien	
	Welche Parameter sind entscheidend für ein effektives Screeningprogramm?	M. Arbyn, Belgien	
8. Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge	Ist die HPV-Selbstuntersuchung für Zuhause eine effektive Möglichkeit, die Teilnahmerate zu erhöhen?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 0
	Ist die HPV-Selbstuntersuchung für Zuhause der gezielten, ärztlichen Abstrichentnahme (Zytologie, HPV) unterlegen?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.8
11. Nachbetreuung	Ist der HPV-Test in der Nachsorge nach Therapie der CIN besser geeignet als die Zytologie?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.9
	Sind Biomarker in der Nachsorge nach Therapie der CIN besser geeignet als Zytologie oder HPV-Test?	M. Arbyn, Belgien	Siehe Kapitel 5.3.2.10
	Welche Kontrollintervalle sollten gewählt werden?	M. Arbyn, Belgien	

5.3.2.1. Dünnschicht-Zytologie

5.3.2.1.1. Fragestellung

Tabelle 5.3 PICO Frage zum Kapitel "Dünnschicht- vs. Konventionelle Zytologie"

Schlüsselfrage / Population	Intervention/ Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Ist die Dünnschicht-Zytologie zum Screening besser geeignet als die konventionelle Zytologie?/ Screening-population	Dünnschicht-Zytologie/ Konventionelle Zytologie	Histologie (PE, Konus, ECC, HE) Konventionelle Zytologie	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom) Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	Randomisierte klinische und populationsbasierte Studien Kohortenstudien Fall-Kontrollstudien Trend Studien, Studien an Routinedaten

5.3.2.1.2. Recherchestrategie

Es lag bereits eine Metaanalyse zum Vergleich der Performance von flüssigkeitsbasierter Zytologie gegenüber der konventionellen Zytologie vor [6]. Für eine Aktualisierung der systematischen Reviews wurden die elektronischen Datenbanken Medline, EMBASE und CENTRAL nach neuen Studien durchsucht:

"cervix neoplasm" or "cervical intraepithelial neoplasia" or "cervix dysplasia" or "cin"
AND
"monolayer" or "thin layer" or "liquid-based" or "Thin-Prep" or "Thinprep" or "CytoRich"
or "Autocyte" or "SurePath"
AND
"RCT" or "randomised trial" or "randomised controlled trial"

5.3.2.1.3. Auswahl Publikationen

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 zur Metaanalyse der relativen Sensitivität hinzugefügt.

Insgesamt (ursprüngliche Metaanalyse + Aktualisierungsrecherche) wurden 11 Studien [7-17] eingeschlossen, welche die Selektionskriterien zur Bestimmung der absoluten

Testgenauigkeit erfüllten. Zwei Studien waren randomisierte Studien [14, 16], die 9 anderen waren Studien zur Bestimmung der Testgenauigkeit.

Zusätzlich wurden vier randomisierte [18, 19] oder quasi randomisierte Studien [20, 21] 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 [7, 9, 11-13, 17-21] verwendet, die AutoCyte/SurePath Prozedur in zwei anderen Studien [8, 16]. CellSlide [10], DNA Citoliq [15] und Liqui-Prep [14] wurden jeweils in einer Studie angewendet. In den meisten Studien wurden die Frauen wegen vorausgegangener zytologischer Abnormalitäten zur weiteren diagnostischen Abklärung zur Kolposkopie überwiesen [7-17]. Bei 4 Studien wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen, die am primären zervikalen Screening teilnahmen [18-21]. 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.

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

Tabelle 5.4 Study characteristics of included studies

Author	Country	Study population	Study design	Study size	LBC procedure	Collection method	Gold standard	Independence LBC/CP interpretation	Blinding gold standard towards type of cytology
Ferenczy, 1996	Canada US	Women referred for colposcopy.	Concomitant testing, split-sample.	364	TP-beta	Acellon Combi sampler	Colposcopy on all. Punch biopsy or LEEP and ECC for all cases.	Blinded	Blinded
Bergeron, 2001	France	Women referred for cone biopsy.	Concomitant testing, direct-to-vial.	500	AutoCyte	Cervex-Brush	Colposcopy and cone biopsies for all subjects.	Blinded	Blinded
Coste, 2003	France	1) Women referred for colposcopy. 2) Screening population	Concomitant testing, split-sample.	2585 (=828+1757)	TP2000	Not documented	Colposcopy on all subjects, biopsies if colposcopically positive.	Blinded	Blinded

Author	Country	Study population	Study design	Study size	LBC procedure	Collection method	Gold standard	Independence LBC/CP interpretation	Blinding gold standard towards type of cytology
Confortini, 2004	Italy	Women referred for colposcopy. LBC was taken just before colposcopy, 30-60days after abnormal CP.	Concomitant testing, direct-to-vial.	297	TP2000	Not documented	Colposcopy on all. Histology of punch or excision biopsies, negative colposcopy accepted as TN.	Blinded	Blinded
Confortini, 2005	Italy Spain	Women referred for colposcopy. LBC just before colposcopy, 30-60days after an abnormal CP.	Concomitant testing, direct-to-vial.	151	CellSlide	Spatula & EC brush	Colposcopy on all, histology documented for 22 CIN2+ cases.	Blinded	Blinded
Hussein, 2005	UK	Follow-up of screen-positive women.	Concomitant testing, split-sample.	441	TP2000	Broom	Colposcopy on all, biopsy (punch or excision) if suspicion of HSIL (all) or LSIL (partial).	Not documented.	Not documented.
Longatto Filho, 2005	Brazil	Follow-up or screen-positive women (VIA, Pap smear).	Concomitant testing, split-sample.	1,095	DNA-Citoliq	CP: Ayre spatula & EC brush. LBC:EC brush.	Colposcopy on all, biopsies taken when indicated. Conization & hysterectomy were taken into account.	Blinded†	Blinded

Author	Country	Study population	Study design	Study size	LBC procedure	Collection method	Gold standard	Independence LBC/CP interpretation	Blinding gold standard towards type of cytology
Taylor, 2006	South Africa	High-risk population, included in a see & treat trial (15% treated with cryotherapy).	2-cohort, LBC & CP rotated every 6 months.	LBC:3,184 CCP:2,463	TP2000	Spatula & EC brush	Colposcopy on all. ECC & biopsy of colposcopic abnormalities	Not of application, because of 2-cohort design.	Blinded*
Ronco, 2007	Italy	Women invited for organized screening.	RCT	LBC-HC2: 22,708 CP: 22,466	TP2000	Plastic spatula & EC brush	Colposcopy according to age, HPV test result and study site. Biopsies if colposcopic suspicion.	Not of application, because RCT.	Not blinded, quality review of CIN cases was blinded.
Strander, 2007	Sweden	Women invited for organized screening.	Quasi-randomised trial, alternating every week LBC & CP.	LBC: 8,810 CP: 4,674	TP2000	CP: wooden Ayre spatula & EC-brush LBC: plastic spatula & EC-brush	Repeat cytology if ASC-US or LSIL. Colposcopy referral if HSIL or ASC-US+ at repeat cytology.	Not of application since quasi-randomised trial.	Colposcopsists and histologists were blinded.
Sykes, 2008	New Zealand	Women referred to colposcopy	RCT	LBC: 451 CP: 453	SurePath	Not documented	Colposcopy on all, colposcopic biopsies or subsequent biopsy <12 months later.	Not documented	Not documented
Angstetra, 2009	Australia	Women referred to colposcopy	Concomitant testing, split-sample.	1,961	ThinPrep	Cervex-Brush	Colposcopy on all women with biopsies taken if suspected colposcopic high-grade abnormalities.	Not documented	Not documented

Author	Country	Study population	Study design	Study size	LBC procedure	Collection method	Gold standard	Independence LBC/CP interpretation	Blinding gold standard towards type of cytology
Siebers, 2009	Netherlands	Women attending organised screening	RCT	LBC: 46,066 CP: 39,010	TP2000	Cervex-Brush	Repeat cytology if ASC-US/LSIL. Colposcopy if HSIL+, or ASC-US+ at repeat cytology. Biopsies from colposcopically abnormal areas.	Blinded	Blinded
Jesdapatarakul, 2011	Thailand	Women referred to colposcopy	RCT: arm1 first LBC, then CP and vice-versa in arm2.	194	Liqui-Prep	LBC: Cervex. CP: extended tip spatula.	Colposcopy on all, colposcopic directed biopsies from any suspicious lesions and ECC if no colposcopy was negative or unsatisfactory.	Blinded	Blinded
Klug, 2013	Germany	Women participating in opportunistic cervical cancer screening	Quasi-randomised trial, alternating every week LBC & CP.	LBC: 11,331 CP: 9,296	TP2000	LBC & CP: spatula and EC-brush.	All women with LSIL+ were referred to colposcopy. Biopsies from colposcopically abnormal areas.	Not of application since quasi-randomised trial.	Blinded

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance; colpo: colposcopy; CP: conventional Pap smear; EC brush: endocervical brush; ECC: endo-cervical curettage; HC2: Hybrid Capture-2 assay (Digene Corp., Gaithersburg, MD); hr: high-risk HPV types; HSIL: high-grade intraepithelial lesion; LBC: liquid-based cytology; LEEP: loop electrosurgical excision procedure; LSIL: low-grade intraepithelial lesion; RCT: randomised controlled trial; VIA: visual inspection after application of acetic acid.

† Longatto Filho, 2005: authors report that CP and LBC were interpreted blindly, but the same cytologists interpreted the two preparations from the same patient.

* Taylor, 2006: cytology and colposcopy/histology were blinded to each other but given study design with CP & LBC performed in separate periods, blinding cannot be considered as complete.

5.3.2.1.4. Evidenzqualität

Tabelle 5.5 Quadas evaluation

Author, Year	Risk of bias avoided														
	Patient selection		Cytology tests				Reference test			Flow and timing					
	P1	P2	T1	T2	T3	T4	R1	R2	R3	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ferency, 1996	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N
Bergeron, 2001	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N
Coste, 2003	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Confortini, 2004	Y ^Δ	Y ^Δ	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N
Confortini, 2005	Y ^Δ	Y ^Δ	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N
Hussein, 2005	Y	Y	Y	N	N	N	Y	?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Longatto-Filho, 2005	Y	Y	Y	?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N
Taylor, 2006	Y	Y	Y	?	Y	Y	Y	N [∞]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ronco, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y [§]	Y*	Y	Y*	Y	Y*	N*	Y	Y	N
Strander, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y*	Y	Y*	Y	Y*	Y	N	Y	N
Sykes, 2008	Y	Y	Y	?	N	N	Y	?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Angstetra, 2009	Y	Y	Y	?	?	N	Y	Y	Y	?	Y	Y	N	Y	N
Siebers, 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y*	Y	Y*	Y	Y*	Y	Y	Y	Y
Jesdapatarakul, 2011	Y	Y	Y	?	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
Klug, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y*	Y [£]	Y*	?	Y*	Y	Y	Y	Y

Y= yes, Yx=yes with connotations, N= no, ?= unclear

Risk of bias: (P1) acceptable enrollment method, (P2) inappropriate exclusions avoided, (P3) acceptable randomisation method, (T1) pre-specified cut-off, (T2) results of reference test (and cytology in case of concomitant testing) blinded, (T3) quality control on cytology, (T4) experience/training of the cytologist is documented (R1) acceptable reference test, (R2) type of cytology blinded towards reference test, (R3) incorporation avoided, (F1) acceptable delay between tests, (F2) partial verification avoided, (F3) differential verification avoided, (F4) withdrawals explained, (F5) uninterpretable results reported for cytology, (F6) uninterpretable results reported for reference test.

Δ LBC was taken just before colposcopy, 30-60days after abnormal CP.

∞ cytology and colposcopy/histology were blinded to each other but given study design with CP & LBC performed in separate periods, blinding cannot be considered as complete.

* women in the the LBC-arm and the majority of women in the conventional cytology arm, were referred to colposcopy if the diagnosis was ASC-US+. In the rest of the conventional cytology arm, women were referred to colposcopy in case of LSIL+, and referred to repeat cytology in case of ASC-US.

§ Two laboratories had no experience of interpreting liquid based slides whereas seven had experience with ThinPrep (range 500 to 10 000 slides read per laboratory) and five had experience with another liquid based system (about 1000 slides read per laboratory).

* Gold standard was a combination of cytology and histology, but due to the randomised design of the study, this was not considered as a bias.

£ Colposcopists and pathologists were aware of the result of cytology, but were blinded for study arm. The risk of bias was not considered elevated since knowledge of cytology-result is part of routine clinical practice.

Tabelle 5.6 Cochrane tool for Risk of Bias assessment (RCT's)

Risk of Bias	Selection		Detection		Attrition	Reporting
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of outcome assessors (cytology)	Blinding of outcome assessors (gold standard)	Incomplete outcome data	Reporting of timelines
Ronco 2007	Low	N.A.	N.A.	Low	Low	Low
Strander, 2007	Intermediate*	N.A.	N.A.	Low	Low	Low
Sykes, 2008	Low	N.A.	N.A.	Intermediate	Low	Low
Siebers, 2009	Low	N.A.	N.A.	Low	Intermediate [§]	Low
Jesdapatarakul, 2011	Low	N.A.	N.A.	Low	Low	Low
Klug, 2013	Intermediate*	N.A.	N.A.	Low*	Low	Low

* Quasi-randomised trial.

* Colposcopists and pathologists were aware of the result of cytology, but were blinded for study arm. The risk of bias was not considered elevated since knowledge of cytology-result is part of routine clinical practice.

§ Follow-up histology and cytology results were retrieved from a register. A subset of women with high-grade cytological results had cytological outcome data, due to absence of histological outcome data.

5.3.2.1.5. GRADE Profil

Die Evidenzgüte für den Vergleich zwischen Dünnschichtzytologie und konventioneller Zytologie zeigt gewisse Unterschiede für die verschiedenen Dünnschichtverfahren. Tabelle 5.7 zeigt dies nochmal im Überblick, wobei auffällt, dass für TP2000 Evidenz aus vier (quasi-)RCT's vorliegt, während für SurePath und Liqui-Prep jeweils nur ein RCT gefunden wurde. Für andere Verfahren finden sich nur Observations- bzw. Kohortenstudien.

Tabelle 5.7 Überblick über die Vergleichsstudien zwischen Dünnschicht- und konventioneller Zytologie mit GRADE Ausgangs-Evidenzniveau

Autor, Jahr	Dünnschichtverfahren	Studienart	GRADE Ausgangs-Evidenzniveau
Ferenczy 1996	TP-beta	Concomitant testing, split-sample.	⊕⊕⊕⊖
Bergeron 2001	AutoCyte	Concomitant testing, direct-to-vial.	⊕⊕⊕⊖
Coste 2003	TP2000	Concomitant testing, split-sample.	⊕⊕⊕⊖
Confortini 2004	TP2000	Concomitant testing, direct-to-vial.	⊕⊕⊕⊖
Confortini 2005	CellSlide	Concomitant testing, direct-to-vial.	⊕⊕⊕⊖
Hussein 2005	TP2000	Concomitant testing, split-sample.	⊕⊕⊕⊖
Longatto Filho 2005	DNA-Citoliq	Concomitant testing, split-sample.	⊕⊕⊕⊖
Taylor 2006	TP2000	2 Kohorten	⊕⊕⊕⊖

Autor, Jahr	Dünnschichtverfahren	Studienart	GRADE Ausgangs-Evidenzniveau
Ronco 2007	TP2000	RCT	⊕⊕⊕⊕
Strander 2007	TP2000	Quasi-randomised trial	⊕⊕⊕⊕
Sykes 2008	SurePath	RCT	⊕⊕⊕⊕
Angstetra 2009	ThinPrep	Concomitant testing, split-sample.	⊕⊕⊕⊖
Siebers 2009	TP2000	RCT	⊕⊕⊕⊕
Jesdapatarakul 2011	Liqui-Prep	RCT	⊕⊕⊕⊕
Klug 2013	TP2000	Quasi-randomised trial	⊕⊕⊕⊕

Tabelle 5.8 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	Low risk of bias according to Quadas and Cochrane tool for Risk of Bias assessment	No (-0)
Inconsistency	According to the test of heterogeneity (I-squared) there is substantial heterogeneity between the studies.	Yes (-1)
Indirectness	No.	No (-0)
Imprecision	No.	No (-0)
Publication bias, other	Not assessed.	No (-0)
Items downgrading quality of evidence		
Large effect	No.	No (+0)
Dose-effect correlation	No.	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No.	No (+0)*

Somit kann für die Dünnschichtzytologie im Ganzen von niedriger bis moderater Qualität ausgegangen werden. Die Evidenzgüte für TP2000 ist allerdings deutlich besser als für die übrigen Verfahren.

5.3.2.1.6. Zusammenfassung

Siehe hierzu auch: Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praeventation.89.0.html>

LBC is not more accurate than CP to detect cervical precancer. However, given its similar sensitivity and specificity compared to CP, and its additional advantages (improved specimen quality, shorter duration of microscopic interpretation, possibility to perform ancillary tests), LBC can be considered acceptable for cervical cancer screening. The cost price for equipment, disposables and processing and the

appropriateness to perform additional tests must be taken into account when recommending a particular LBC system in a screening programme.

5.3.2.2. HPV-basierte Sekundärprävention

Zu dieser zentralen Fragestellung beauftragte die Leitliniengruppe im Rahmen des Leitlinienprojektes eine externe Evidenzaufarbeitung, um möglichen Bias hier zu minimieren. Die Erarbeitung erfolgte durch Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, United Kingdom im Zeitraum vom 30.04.2013 bis zum 04.12.2014. Im Dezember 2014 lag der Gruppe die Evidenzaufarbeitung vor, welche dann im Rahmen der 5. Konsensuskonferenz am 16. und 17.01.2015 als Grundlage für die Verabschiedung der Empfehlungen diente. Der entsprechende Evidenzbericht kann auf der Seite des Leitlinienprogramms Onkologie frei heruntergeladen werden: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praevention.89.0.html>.

In 2015 wurde eine Auswertung der Screeningbefunde (HPV und Zytologie Kotestung) von ca. 250.000 Frauen eines großen US-amerikanischen Labors (Quest Diagnostics, Madison, New Jersey) publiziert (Blatt et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. Cancer Cytopathol. 2015 May;123(5):282-8). Diese retrospektive Studie wurde international sehr kritisch bewertet, und daher ausgeschlossen: es wurden nur Frauen in die Studie aufgenommen, die binnen eines Jahres nach HPV/Pap-Kotestung eine bioptische Abklärung hatten, allerdings wurden die Pap-positiven Frauen sofort, die Pap-negativen/HPV-positiven Frauen erst nach 1 Jahr abgeklärt und damit nicht in die Studie aufgenommen. 75% aller Ko-Testungen mit einem positiven Ergebnis wurden nicht abgeklärt. Weiterhin basierten die Ergebnisse auf ungenauen Krankenkassen-Abrechnungs-codes (Castle. Cancer Cytopathol. 2015 Sep;123(9):566; Giorgi Rossi et la. Cancer Cytopathol. 2016 Jan;124(1):66-7).

5.3.2.2.1. Fragestellung

Tabelle 5.9 PICO Fragen zum Kapitel "

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Ist das alleinige oder kombinierte (mit Zytologie) HPV-Screening besser geeignet als das zytologische Screening?	Screeningpopulation 30+ Jahre 35+ Jahre Z.n. Hysterektomie	alleiniges oder kombiniertes HPV-Screening	zytologisches Screening	Histologie (PE, Konus, ECC, HE)	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom)	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien Kohortenstudien Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routinedaten
Wann soll mit dem Screening	Screeningpopulation < 21 Jahre 21-29/34 Jahre				Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+)	

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
begonnen bzw. aufgehört werden?	30+/ 35+ Jahre Z.n. Hysterektomie				Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+	
Was sind die optimalen HPV-Screeningintervalle?	Screeningpopulation < 21 Jahre 21-29/34 Jahre 30+/ 35+ Jahre Z.n. Hysterektomie HPV-geimpft		1-jährlich 3-jährlich 5-jährlich	1-jährliches Zytologiebasiertes Screening	Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	

5.3.2.3. Biomarker im Screening

5.3.2.3.1. Fragestellung

Tabelle 5.10 PICO Fragen zum Kapitel "Biomarker im Screening"

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenz-standard	Outcome	Studiendesigns
Sind Biomarker zum Screening besser geeignet als die Konventionelle/ Dünnschicht-Zytologie?	Screening-population	Biomarker	Konventionelle/ Dünnschicht-Zytologie	Histologie (PE, Konus, ECC, HE) Konventionelle-Zytologie	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom:	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien Kohortenstudien
Sind Biomarker zum Screening besser geeignet als das HPV-Screening?	Screening-population	Biomarker	HPV-Screening	Histologie (PE, Konus, ECC, HE) Konventionelle-Zytologie	Reduktion der Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom) Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routinedaten

5.3.2.3.2. Recherchestrategie

On May 15, 2013, a systematic literature search was performed in three electronic bibliographic databases (MEDLINE, Embase, Cochrane Library) using the following search strings:

- Medline (Pubmed):

("Cervix Uteri"[Mesh] OR cervix OR cervical)

AND

("Papillomaviridae"[Mesh] OR HPV OR papillomavirus) AND (screening OR "Early Detection of cancer/epidemiology"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer/methods"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer/statistics and numerical data"[Mesh])

AND

(biomarker OR p16 OR Ki-67 OR mRNA OR methylation OR ProExC)

- Embase:

('uterine cervix'/exp OR cervix OR cervical)

AND

('papilloma virus'/exp OR HPV OR 'papillomavirus')

AND

('cancer screening'/exp/mj OR screening) AND biomarker

- Cochrane Library:

Cervix AND HPV AND screening

Additionally, references of relevant reviews were hand-searched.

No language or publication date restrictions were applied. Inclusion and exclusion parameters were identified prior to the evaluation of the retrieved literature. Studies were included if a biomarker test (E5/E6 mRNA, MCM2 & TOP2A, p16, p16Ki67, methylation marker, hTERC, *etc.*) was used on cervical samples from a screening population. Furthermore, golden standard verification had to be performed, at least on all participants that had a positive test result. Both studies with, and studies without comparator test were eligible. In case of double reporting of the same studies, the most comprehensive report was included. Studies were excluded if fewer than 1000 participants were included and the setting was not clearly stated in the manuscript. Eligibility of the studies was appraised by Freija Verdoodt and was subsequently revised by Marc Arbyn.

5.3.2.3.3. Auswahl Publikationen

In total, ten studies[22-31] were judged relevant and in compliance to the PICOS [32]. A list of included as well as excluded studies can be requested from Marc Arbyn.

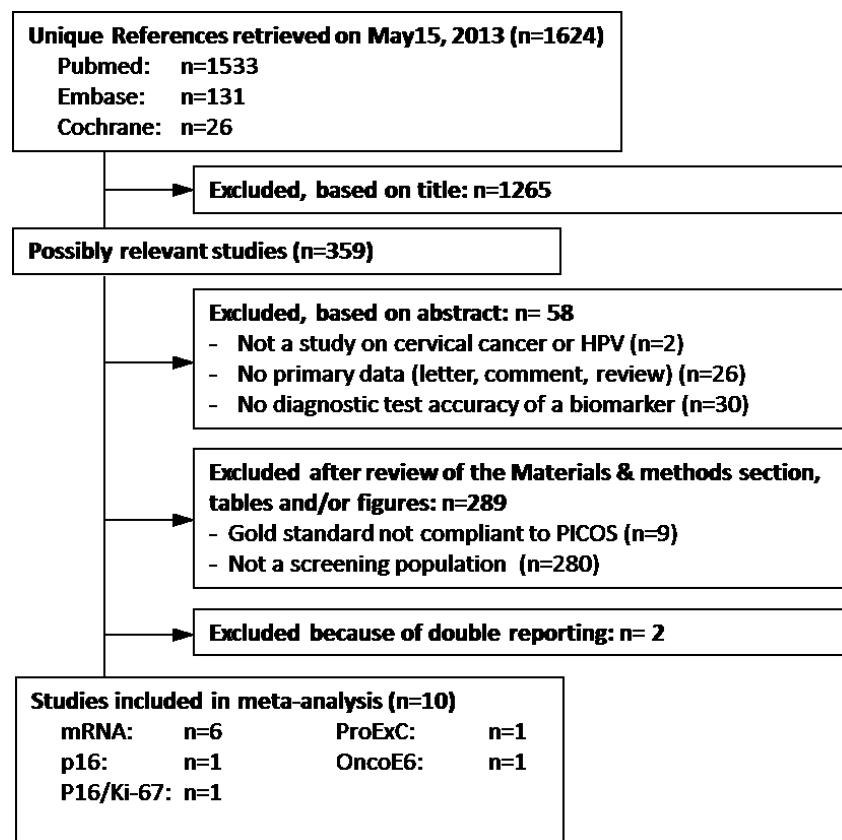


Abbildung 5.3 Prisma flow chart for the retrieval of studies

The majority of included studies used an assay detecting E6/E7-mRNA of five [23, 28] or more [23, 24, 26-29] HPV types. Two studies assessed overexpression of the p16^{INK4a} protein by an anti-p16 ELISA assay [22], or by a double immunostaining on p16 and Ki-67 [30]. Two other studies detected TOP2A and MCM2 proteins (ProEx C, BD Diagnostics-TriPath, Burlington, NC, USA) [25], and E6 proteins (OncoE6, Arbor Vita Corporation, Fremont, CA, USA) [31] of HPV 16, 18 and 45, respectively. All studies provided data for hrHPV-DNA testing as a comparator, and all but two studies [27, 31] performed cytology as well. In three studies, all participants received gold standard verification [23, 25, 27]. In the other studies, gold standard verification was performed on participants with at least one positive screening test [24, 29, 30], in some cases in combination with a subset of participants with all negative test results [22, 26, 31]. In one study, verification was only performed in patients with abnormal cytology [28].

Of the ten included studies, the population & study characteristics, and the test characteristics are listed in Tabelle 5.4 and Tabelle 5.11, respectively. Details on the gold standard and the outcome are presented in Tabelle 5.13.

Tabelle 5.11 Population and study characteristics of included studies

Study	Study location	Study period	Study design	Study population	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Study size
Balasubra., 2009	2 Planned Parenthood clinics, Washington, USA	Oct 2005 – Nov 2007	Concomitant testing with 3 tests: p16INK4a ELISA, cPap, HC2. Women with at least one positive test, and a random subset of women with normal screening test results, were invited to return for colposcopy and biopsy.	Women attending the clinic for routine Pap screening. Median age: 23y Range: 18-50y	Age range 18-50y	Virginity, pregnancy, chronically immunocompromised, prior treatments for CIN	1583
Hovland, 2010	3 gynaecological clinics in Bukavu, democratic Republic of Congo. The study was set up in a high-risk area.	Nov 2003 – Dec 2003	Concomitant testing with 4 g tests: Prepect HPV Proofer (5 types, 9 types), cPAP, LBC, PCR GP5+/6+ - EIA RLB. All women received gold standard verification.	Women attending gynaecological clinics in a high-risk area (mixed population: screening and obstetrical/ gynaecological problems). Age range: 25-60y	Not specified.	Pregnancy, severe gynaecological bleeding, previous hysterectomy, and age <25y or >60y	313
Wu, 2010	City of Shenzhen, Guangdong Province, in southern China	Not documented	The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I (SHENCCAST I). Concomitant testing with 3 tests: APTIMA, LBC, HC2. Women with at least one positive screening result were asked to come back for gold standard verification.	2098 women from a medically underserved neighborhood in the Luohu district of Shenzhen were recruited into the study. Mean age: 35y	Age range: 25-59y	Pregnancy, had cervical cancer screening <3y, prior hysterectomy, prior pelvic radiation, age <25y or >59y	2015

Study	Study location	Study period	Study design	Study population	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Study size
Depuydt, 2011	9 gynecological practices in Flanders (Belgium).	Aug 2005 - Feb 2007	Prospective, colposcopy controlled study. After exclusion, 2,905 women underwent concomitant testing with ProExC, LBC, hrHPV DNA testing (RT-PCR), and colposcopy verification.	Women undergoing routine screening. Median age: 43y Age range: 18–84y	Not specified.	Pregnancy, history of cervical disease	2905
Monsonogo, 2011	17 private gynecology practices in Paris, France	Apr 2008 - Feb 2009	Concomitant testing with APTIMA, LBC, HC2. Colposcopy was performed on women with at least one positive screening result and a random subset of screen-negative women. Accuracy values were adjusted for verification bias (missing-at-random assumption).	Women who came to the practice for their annual screening exam (In France, cervical cancer screening is recommended every 3 years, but most often is conducted every 1.5–2 years at the physician's discretion.)	Age range: 20–65y Willing to participate	Having had a total hysterectomy, pregnancy, abnormal cytology ($\leq 6m$)	4429
Ratnam, 2011	- Screening population: two study centers, Canada - Colposcopy referral cases: five tertiary care centers in five provinces across Canada.	Not documented	The study population was comprised of a random sample of colposcopy-referred women, and a subset of routinely screened women. Two screening tests in the screening population: APTIMA, HC2. Gold standard verification was performed on all participants.	(Pop. 1) women who were routinely screened. (Pop. 2) a random sample of women referred to colposcopy. Age range: 16–81y	Pop. 1: Not specified. Pop. 2: Women either newly diagnosed with abnormal Pap cytology of any grade; or those with a history of abnormal	Not specified	1373

Study	Study location	Study period	Study design	Study population	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Study size
					cytology who were being followed up in colposcopy clinics as per the routine standard of care		
Cuzick, 2013	St. Mary's Hospital, London. All tests were carried out in the Centre for cancer Prevention, except for PreTect HPV-Proofer, which was carried out at The Doctors Laboratory.	Not documented	Residual material was used from liquid-based cytology PreservCyt samples from 6000 women who attended for routine screening (3 or 5 yearly, depending on age). Samples were linked to concurrent cytology results and any histology within 6 months of an abnormal smear. The following screening tests were performed on the residual samples: PreTect HPV-Proofer, APTIMA, cPAP, LBC, HC2, Cobas 4800, Abbott, Viper BD Partial verification bias is present, as HPV-test results did not influence whether women received the gold standard.	6000 women who attended for a routine 3 or 5 yearly (depending on age) screening smear	Not specified.	Unsatisfactory cytology samples were excluded; there were no other inclusion/exclusion criteria.	6000
Ikenberg, 2013	Belgium, France, Germany, Italy, and Spain	Not documented	Women undergoing routine cytology-based cervical cancer screening were enrolled in	Women of 18 years and older undergoing routine cytology-	Not specified.	Pregnancy, hysterectomy.	25577

Study	Study location	Study period	Study design	Study population	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Study size
			gynecologist practices and hospital-based screening centers. All women received Pap cytology, p16/Ki-67 dual-stained cytology (split-sample), and HPV testing with HC2. Participants with at least one positive screen test were referred to colposcopy (unless only hrHPV+ and age <30). Biopsies were taken if clinically indicated. Cases where no biopsies were taken and negative colposcopic examination was considered negative for disease.	based cervical cancer screening.			
Nieves, 2013	Michoacan, Mexico	Feb 2009 - Apr 2009	Mexican Cervical Cancer Screening Study II (MECCS II). First women took a self-sample. Next, a nurse/physician obtained 2 direct cervical samples. Three concomitant tests: APTIMA LBC and HC2. Women with at least one positive test result received the gold standard.	Mexican unscreened or underscreened women, recruited via posted public community announcements, radio and television advertisement, local meetings within communities/villages, and promotion through family welfare offices.	Women without history of Pap smear screening or knowledge of their Pap results within the last 3 years. Non pregnant. Age range:30 - 50y Residing in the state of Michoacan, Mexico	pregnancy, history of Pap smear or knowledge of Pap results ($\leq 3y$), hysterectomy, prior pelvic radiation, age <30y or >50y	2049

Study	Study location	Study period	Study design	Study population	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Study size
Zhao, 2013	Yangcheng/Xinmi/Tonggu, China	Oct 2010 – Jun 2011	<p>All women, aged 25–65, living in the chosen village were invited to participate. Two cervical specimens were collected, the first into a dry tube for OncoE6™ testing and the second into <i>careHPV™</i> Collection Medium</p> <p>For HPV testing; finally VIA was performed. Women who had at least one positive screen test and a random sample of test negative women were referred to Colposcopy.</p>	Chinese underscreened women.	<p>Women physically able to undergo routine cervical cancer screening; provided informed consent.</p>	History of cervical cancer, pregnancy, hysterectomy, not married and reported never having had sexual intercourse.	7421

Tabelle 5.12 Test characteristics of the included studies

Study	Biomarker	Comparator tests	Sampling procedure	Test cut-off
Balasubra., 2009	p16: p16 ^{INK4a} ELISA (original + enhanced)	- LBC - HC2	- p16: Ayre's spatula to obtain cells from the transformation zone; cytobrush for endocervical cells. Both were rinsed and retained in the TM until laboratory processing. - LBC: Ectocervical and endocervical samples collected within Ayre's spatula and cytobrush in one clinic, and a cervix broom in the other clinic. Devices were rinsed and tapped in Surepath TM. - HC2: Dacron swab for ectocervical and endocervical sample collection The swab was placed in Standard Transport Medium (Digene).	Pap: ASC-US+ P16INK4a: $\geq 8\text{pg/ml}$; $\geq 6\text{ pg/ml}$ HC2: $\geq 1\text{ RLU}$
Hovland, 2010	mRNA 5 types: Prepect HPV-Proofer mRNA >5 types: NASBA	- cPAP - LBC - GP5+/6+ PCR-EIA RLB	PAP smears, PreservCyt vials and histological material were stored at room temperature and shipped to Norway and Sweden for preparation and interpretation by experienced cytotechnicians and pathologists.	Cyto: ASC-US+, LSIL+, HSIL+
Wu, 2010	mRNA >5 types: APTIMA	- LBC (Surepath) - HC2	One cervical specimen was collected and placed in SurePath liquid (BD Diagnostics, Sparks, Md) for cytology, and another specimen was placed in PreservCyt, from which 4 mL was used for testing by HC2 and 1 mL was transferred into TM for testing with APTIMA.	LBC: ASC-US+ HC2: $\geq 1\text{ RLU}$
Depuydt, 2011	ProExC: BD ProExC Immu-nohistochemistry kit	- LBC (SurePath) - RT-PCR (in house test)	Cervical cells were collected using the Cervex-Brush (Rovers). After collection, the brush head of the sampling device was deposited directly into the vial containing the ethanol-based BD SurePath Preservative Fluid. For ProExC, all slides were screened by experienced cytotechnologists. The staining of the 2,905 slides was performed in 97 batches, with negative and positive controls included in each batch.	LBC: ASC-US+, LSIL+ PCR: hrHPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 52, 56, 58,59 and 68) ProExC: Moderate-to-intense brown nuclear staining observed in atypical epithelial cells

Study	Biomarker	Comparator tests	Sampling procedure	Test cut-off
Monsonogo, 2011	mRNA >5 types: APTIMA	- LBC (ThinPrep) - HC2	One cervical sample from each patient was collected by the gynecologist during a routine gynecological examination. Cervical samples were collected from the TZ using a Cervex-Brush which was rinsed into PreservCyt medium. Remark: An independent external reviewer blindly double-read the cytology samples with abnormal cytology results and a random selected group of women (14%) with normal LBC samples and negative HPV tests (adjudicated cytology). Final analyses were based on the adjudicated cytology results. A high (10.5%) rate of unsatisfactory ThinPrep results was due to poor cellularity, thick preparations and obscuring blood/debris, and the high proportion of post-menopausal women (20%) with poor cervical cellularity (these results were not included in the data analyses).	LBC: ASC-US+, LSIL+ HC2: ≥ 1 RLU APTIMA: ≥ 1.0 S/CO
Ratnam, 2011	mRNA >5 types: APTIMA	- HC2	Upon enrollment, a single cervical specimen was collected from all participants using the Cervex broom-type and suspended into PreservCyt TM.	HC2: ≥ 1 RLU APTIMA: >0.5 S/CO
Cuzick, 2013	mRNA 5 types: Pretest HPV- Proofer mRNA >5 types: APTIMA	- Cytology (cPAP or LBC) - HC2, Cobas 4800, Abbott, Viper BD	Not documented.	HC2: ≥ 1 RLU Abbott: hrHPV (14 types) APTIMA: 100 genomic copies/reaction
Ikenberg, 2013	P16/Ki-67: CINtec Plus	- Cytology (cPAP or LBC) - HC2	A first cervical sample was collected for Pap cytology testing using broom-type or brush/spatula sampling devices. A split sample was prepared for p16/Ki-67 staining. A second cervical sample was taken from all study participants using the DNAPAP Cervical Sampler for HPV testing.	Cyto: ASCUS HPV: 1 RLU P16/Ki-67: presence of double immunoreactive cells

Study	Biomarker	Comparator tests	Sampling procedure	Test cut-off
Nieves, 2013	mRNA >5 types: APTIMA	- LBC (Thinprep) - HC2	First women took a self-sample. Next, a nurse or a physician obtained 2 direct cervical samples in alternating order based on study ID number, using either a “broom” sampler (Rovers Cervex-Brush; Rovers Medical Devices, Oss, the Netherlands) placed in PreservCyt, or direct to Gen-Probe™ using the Gen-Probe cervical brush.	Cyto: ASCUS HPV: Not documented
Zhao, 2013	E6-protein: OncoE6	- HC2 - careHPV	Women were given instructions on how to self-collect a vaginal specimen; the procedure was completed in private room. Next, women underwent a routine pelvic exam by female clinicians, at which time two cervical specimens were collected, the first into a dry tube for OncoE6™ testing and the second into <i>careHPV™</i> Collection Medium for HR-HPV DNA testing; finally visual inspection after 5% acetic acid (VIA) was done and results recorded.	HPV: 1 RLU OncoE6: appearance of ≥1 test lines

Abbreviations: ASCUS/-US, atypical squamous cells of undetermined significance; cPAP, conventional Pap smear; EIA, enzyme immune-assay; HC2, Hybrid Capture 2; hrHPV, high-risk human papillomavirus; HSIL, high-grade squamous intra-epithelial lesions; LBC, Liquid-based cytology; LSIL, low-grade squamous intra-epithelial lesions; RLB, reverse line blot; RLU, relative light units; NASBA, nucleic acid sequence based amplification; RT-PCR, real-time polymerase chain reaction; TM, transport medium;

Tabelle 5.13 Gold standard and outcome characteristics

Study	Gold Standard	Criteria for gold standard application	Outcome	Masking of screeners, colposcopist	Delay between screening test and Gold Standard
Balasubra., 2009	Ectocervical biopsies were obtained from areas of the cervix appearing abnormal on colposcopic examination. An ectocervical biopsy was done at the 12 o'clock position if no lesion was visible during colposcopy. Endocervical curettage was done in case of inadequate colposcopy, lesions extending into the endocervical canal, normal colposcopy but HSIL at screening cytology, or AGC at cytology.	Women were invited to return for diagnostic testing by colpo-scopy and biopsy if they had at least one positive screening test result. A random subset of women with normal screening test results was invited for colpo-scopy and biopsy.	CIN3+	Not documented	Median: 45 days Range:9-225 days)

Study	Gold Standard	Criteria for gold standard application	Outcome	Masking of screeners, colposcopist	Delay between screening test and Gold Standard
Hovland, 2010	<p>Colposcopy and colpo-directed biopsy or random biopsy at 12 o'clock position. ECC was performed in case the TZ was not visible.</p> <p>Colposcopy diagnoses were verified by two physicians. Biopsy samples and ECC material were immediately transferred into PreservCyt vials. Histological examinations were carried out by an experienced pathologist in Norway.</p>	All participants.	CIN2+	In general, all laboratory testing procedures were performed blindly without knowledge of other test results.	Screen tests and gold standard were performed during the same visit.
Wu, 2010	<p>Colposcopy by quadrant: a biopsy of any area suggestive of abnormalities was performed in each quadrant. A biopsy of normal quadrants was performed at 2-, 4-, 8-, or 10-o'clock position at the squamo-columnar junction.</p> <p>Then all patients had endocervical curettage. All exocervical biopsies were performed with the 2-mm Preventive Oncology International biopsy instrument.</p>	Participants who had atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or greater cytologic diagnosis and/or were HPV positive on either assay were asked to return to the clinic to undergo colposcopy and biopsy (return rate: 80.6%).	CIN2+ CIN3+	Individuals performing APTIMA and HC2 testing were blinded to the other HPV assay results and to cytologic and histologic results. Individuals performing cytologic or histologic examinations were blinded to both HPV assay results.	Not documented
Depuydt, 2011	All colposcopies at baseline were performed according to a standardized protocol by 9 different gynecologists. First a 5% acetic acid solution was applied to assist in identifying undifferentiated epithelia or inflammation as well as true CIN. After the application of the acetic acid, a judgment of the transformation zone was made. After visual inspection a cervical smear was taken with the Cervex-Brush. Biopsies were only	All participants.	CIN2+ CIN3+	<p>Cytology screening was performed without knowledge of the HPV status.</p> <p>Not documented.</p>	For 84 participants, biopsies were taken during the screening visit (because of aceto white lesions during colposcopy, 13 CIN2+). For 183 participants, biopsies were taken during follow-up visits within a 24-month period.

Study	Gold Standard	Criteria for gold standard application	Outcome	Masking of screeners, colposcopist	Delay between screening test and Gold Standard
	<p>taken from all acetowhite lesions after smear taking. Those with positive colposcopic examinations received immediate cervical biopsy with subsequent histologic analysis and were given treatment as required. All other subjects were followed up based on their HPV and cytology results and either received a second colposcopy and biopsy or were monitored based on recommended Belgian followup guidelines.</p>				
<p>Monsonogo, 2011</p>	<p>Colposcopy was performed at each clinic according to standard operating procedures. Per protocol, all women with abnormal colposcopy were to receive at least one biopsy from the most severe area and a minimum of one biopsy from each quadrant of atypical TZ.</p> <p>For women with normal colposcopy (and not in the random control group), two biopsies were performed at 12 and 6 o'clock of TZ. No biopsy was performed in women from the control group with normal colposcopy.</p> <p>An independent (international) reviewer re-examined all biopsies. In all discrepant cases, the final diagnosis was the consensus of three pathologists. No CIN was diagnosed in the random control subset.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - participants with at least one positive screening test - a random subset (14%) of women with normal screening test results 	<p>CIN2+ CIN3+</p>	<p>Cytopathologists were blinded to the HPV test results.</p> <p>Histopathologists were blinded to HPV test results, but not to cyto-logy results for safety reasons.</p>	<p>Not documented.</p>

Study	Gold Standard	Criteria for gold standard application	Outcome	Masking of screeners, colposcopist	Delay between screening test and Gold Standard
Ratnam, 2011	Participating OB/GYN specialists carried out colposcopy, and if warranted cervical biopsy, on the day of patient enrollment as per the standard of care.	All participants.	CIN2+	Researchers and technologists performing tests were blinded to results obtained in the other tests and also to cytology, colposcopy and histology results. Pathologists were blinded to HPV-test results	Gold standard was performed at the enrolment visit. In some cases, biopsies were taken in subsequent follow-up visits, and in such instances, histology results on biopsies taken no later than six months following enrollment were included in the analysis.
Cuzick, 2013	All results are presented based on the local histopathology and the highest grade of abnormality seen in the biopsy or treatment specimen was used.	- participants with an abnormal cytology diagnosis	CIN2+ CIN3+	HPV-testing was performed a posteriori. Therefore histo and cytopathologists were unaware of HPV-test results. It is not documented whether technologists performing the HPV-test were blinded to the results of cytology and histology.	Any histologic diagnosis performed within 6m of an abnormal smear was included.
Ikenberg, 2013	Colposcopy. Biopsies were taken if clinically indicated. Cases where no biopsies were taken during the colposcopic examination were considered negative for disease. All local histology results were verified by an independent quality control (QC) review board, blinded to all study results. All CIN2+ cases and cases with discrepant results between local pathologists and QC review were subjected to an extended QC review.	Participants with at least one positive screen test were referred to colposcopy (unless only hrHPV+ and age <30).	CIN2+	All cytotechnologists/ pathologists were informed about patient's age but blinded to all other study results. Colposcopists were aware of Pap cytology and HPV test results but blinded to any dual-stained cytology results. Members of the QC review board were blinded to all study results.	Not documented

Study	Gold Standard	Criteria for gold standard application	Outcome	Masking of screeners, colposcopist	Delay between screening test and Gold Standard
Nieves, 2013	<p>Acetic acid 4% was applied to the cervix and colposcopy was performed according to the POI microbiopsy protocol of directed and random biopsies.</p> <p>All pathology specimens were processed in Mexico and read by a local pathologist and 2 gynecologic pathologists who traveled to Mexico from Cleveland Clinic.</p> <p>Immunostaining for p16 was done on all available CIN1 blocks, as well as all CIN2 and CIN3 specimens after transporting the specimens back to Cleveland Clinic.</p>	Those women who tested positive for hrHPV (on any assay) or had ASCUS+ were recalled for gold standard verification.	CIN3+ CIN2+	Testing (HC2 & APTIMA) was performed in 2 different locations by technicians who had no knowledge of cytology results.	Not documented
Zhao, 2013	<p>All colposcopically detected abnormalities were biopsied. If the colposcopic examination showed no lesion in a quadrant,</p> <p>a random biopsy was obtained at the squamocolumnar junction in that quadrant at 2, 4, 8, or 10 o'clock. An ECC was performed after the cervical biopsies.</p> <p>All initial biopsy diagnoses of CIN2+ were independently reviewed</p> <p>by an expert US pathologist for confirmation. Additional sections of all initial biopsy diagnoses of CIN2+ were cut and tested for p16INK4a by immunohistochemistry.</p>	Women who tested positive for any of the six screening tests performed (3 tests on clinician-collected and self-collected specimens) were referred to colposcopy, and approximately a 10% random sample of screen-negative women.	CIN2+ CIN3+	Not documented.	Not documented.

Abbreviations: ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; CIN1, cervical intra-epithelial neoplasia grade one; CIN2+, cervical intra-epithelial neoplasia grade two or worse; CIN3+, cervical intra-epithelial neoplasia grade three or worse; DNA, deoxyribonucleic acid; ECC, endocervical curettage ; HC2, Hybrid Capture 2; hrHPV, high risk human papillomavirus; TZ, transformation zone;

5.3.2.3.4. Evidenzqualität

The quality of included studies was evaluated using the QUADAS-2 tool[33] and is summarized in Tabelle 5.14.

Overall, studies scored well for the majority of QUADAS-items, except for the items 'withdrawals explained' (F4), and 'uninterpretable results reported' (F5 and F6) which were often not documented. Blinding of test and gold standard results was in some cases not assured or not sufficiently documented. In the study of Balasubramanian et al.[22], the cut-off for test-positivity of the p16^{INK4a} assay was determined after analysis of the samples. The retrospective study of Cuzick et al., suffered from partial verification since the decision to perform gold standard verification was based on the cytological results only.

Tabelle 5.14 Evaluation of the quality of each included study according to the QUADAS-2 check list[33].

Author, Year	Risk of Bias												
	Patient Selection		Screening Test		Reference test			Flow & Timing					
	P1	P2	T1	T2	R1	R2	R3	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Balasubra., 2009	Y	Y	N	?	Y	?	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
Hovland, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N
Wu, 2010	Y	Y	?	Y	Y	Y	Y	?	Y	Y	Y	N	N
Depuydt, 2011	Y	Y	Y	?	Y	?	?	Y*	Y	Y	Y	N	N
Monsonogo, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ratnam, 2011	Y	?	Y	Y	Y	Y	Y	Y°	Y	Y	N	Y	Y
Cuzick, 2013	Y	Y	Y	?	N	Y	Y	Y°	N	Y	Y	Y	N
Ikenberg, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	?	Y	Y	Y	N	Y
Nieves, 2013	Y	Y	?	Y	Y	N	Y	?	Y	Y	Y	Y	Y
Zhao, 2013	Y	Y	Y	?	Y	?	Y	?	Y	Y	Y	N	N

QUADAS items: (P1) acceptable enrolment method, (P2) inappropriate exclusions avoided, (T1) pre-specified test cut-off, (T2) results of index and comparator tests blinded towards each other and reference test, (R1) acceptable reference test, (R2) results of reference test blinded towards index and comparator tests, (R3) incorporation bias avoided, (F1) acceptable delay between triage tests and reference test, (F2) partial verification avoided, (F3) differential verification avoided, (F4) withdrawals explained, (F5) uninterpretable results reported for tests, (F6) uninterpretable results reported for reference test. Each quality item is judged with: Y (fulfilled, green), ? (unclear, yellow), N (not fulfilled, red). *follow-up of 24m, °follow-up of 6 months

5.3.2.3.5. GRADE Profil

Mostly observational studies → basic evidence of low quality ⊕⊕⊖⊖

Tabelle 5.15 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	The QUADAS assessment generally provided a good scoring of the majority of studies. The QUADAS issues did not influence study outcomes significantly.	No (-0)
Inconsistency	No.	No (-0)
Indirectness	No.	No (-0)
Imprecision	<p>Using a >5-type mRNA assay, the pooled sensitivity to detect CIN2+ and CIN3+ was 95% (95% CI = 87-98%) and 99% (95% CI = 78-100%). The specificity to exclude CIN2+ was 92% (95% CI = 90-93%).</p> <p>ProEx C and p16INK4a-ELISA assays were each evaluated in just one study</p> <p>Compared to LBC at cut-off ASC-US, detecting the mRNA of more than five types demonstrated a non-significantly higher sensitivity (ratio: 1.14, 95% CI=0.88-1.49) and similar specificity (ratio: 1.01, 95% CI=0.94-1.08) for the outcome CIN2+, compared to cytology-testing at cut-off ASC-US. For the outcome CIN3+, the >5-type mRNA assay demonstrated an improved sensitivity (ratio: 1.21, 95% CI=1.03-1.42) and similar specificity (ratio: 0.98, 95% CI=0.94-1.01). The 5-type mRNA assay demonstrated similar sensitivity and specificity as cytology testing for CIN2+, but a lower sensitivity (ratio: 0.69, 95% CI=0.50-0.97) to detect CIN3+.</p> <p>Compared to ASC-US+ cytology, ProExC and p16/Ki67 staining were significantly more sensitive (ratio: 1.33, 95% CI=1.00-1.78; and 1.21, 95% CI=1.08-1.35, respectively) whereas ProEx was less specific (ratio: 0.97, 95% CI=0.95-0.98) but p16/Ki67 staining was as specific (ratio: 1.00, 95% CI=0.99-1.00).</p> <p>Compared to cytology at cut-off LSIL, >5-type mRNA testing showed a substantially higher sensitivity (although non-significant) for CIN2+ (ratio: 1.32, 95% CI=0.97-1.81) and CIN3+ (ratio: 1.25, 95% CI=0.77-2.03) whereas specificity was significantly lower (ratio: 0.95, 95% CI=0.91-0.98 for CIN2+; ratio: 0.94, 95% CI=0.90-0.98 for CIN3+).</p> <p>The sensitivity of 5-type mRNA testing was not significantly different from cytology (ratio: 1.00, 95% CI=0.60-1.67 for CIN2+; ratio: 0.73, 95% CI=0.51-1.03 for CIN3+) but the specificity was slightly but significantly lower (ratio: 0.96, 95% CI=0.96-0.99 for CIN2+; ratio: 0.97, 95% CI=0.96-0.98).</p>	Yes (-1), at least regarding ProEx C and p16INK4a-ELISA

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
	ProExC was substantially and significantly more sensitive (ratio: 1.57, 95% CI=1.13-2.17 for CIN2+; ratio: 1.92, 95% CI=1.25-2.93 for CIN3+) but less specific (ratio: 0.93, 95% CI=0.92-0.94 for CIN2+ and CIN3+) than LSIL+ cytology.	
Publication bias, other	Not assessed.	No (-0)
Items downgrading quality of evidence		
Large effect	No.	No (+0)
Dose-effect correlation	No.	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No.	No (+0)*

Conclusion: evidence of low quality ⊕⊕⊕⊖.

Overall Grade of the quality of evidence is assigned and this is based on the outcome with the lowest quality of evidence given that it is a critical outcome.

Tabelle 5.16 GRADE evidence profile

# studies (N)	Quality of evidence								Quality of evidence
	Absence of study limitations	Consistency	Directness (outcome, representativity Germany)	Precision	Absence publication bias	Large effect	Dose-effect relation	Bias lowering effect	
Outcome 1: Relative accuracy of testing with a biomarker versus HPV-DNA testing [CRITICAL]									
10	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Low
Outcome 2: Relative accuracy of testing with a biomarker versus cytology [CRITICAL]									
10	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Low

5.3.2.3.6. Zusammenfassung

Siehe hierzu auch: Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praeventation.89.0.html>

Tabelle 5.17 Pooled relative sensitivity and specificity of mRNA testing compared to HPV-DNA testing to detect CIN2+ and CIN3+

	Number of studies (test combination)		Sensitivity ratio (95% CI)		Specificity ratio (95%CI)	
	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
mRNA versus validated HPV-DNA testing						
mRNA >5types	6	4	0.99 (0.95-1.04)	1.01 (0.98-1.04)	1.05 (1.03-1.07)	1.05 (1.02-1.07)
mRNA 5types	2	1	0.77 (0.65-0.90)	0.69 (0.50-0.97)	1.12 (1.10-1.13)	1.12 (1.10-1.13)

Tabelle 5.18 Pooled relative sensitivity and specificity (95% CI) of mRNA testing compared to LBC testing at cut-off ASC-US and LSIL, to detect CIN2+ and CIN3+

	Number of studies (test combination)		Sensitivity ratio (95% CI)		Specificity ratio (95%CI)	
	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
mRNA versus LBC (ASC-US)						
mRNA >5types	4	3	1.14 (0.88-1.49)	1.21 (1.03-1.42)	1.01 (0.94-1.08)	0.98 (0.94-1.01)
mRNA 5types	2	1	0.87 (0.58-1.31)	0.69 (0.50-0.97)	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.01)
mRNA versus LBC (LSIL)						
mRNA >5types	3	2	1.32 (0.97-1.81)	1.25 (0.77-2.03)	0.95 (0.91-0.98)	0.94 (0.90-0.98)
mRNA 5types	2	1	1.00 (0.60-1.67)	0.73 (0.51-1.03)	0.96 (0.96-0.99)	0.97 (0.96-0.98)

rot = signifikant unterlegen; grün = signifikant überlegen

5.3.2.4. Differentialdiagnostik - Abklärung eines auffälligen zytologischen Befunds

5.3.2.4.1. Fragestellung

Tabelle 5.19 PICO Fragen zum Thema "Differentialdiagnostik"

Schlüsselfrage/	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Welche Abklärungsmethoden sind geeignet für die Differentialdiagnostik bei auffälligem zytologischem Screeningbefund?	Frauen mit auffälligem Abstrich.	HPV-DNA HPV-RNA HPV-Genotypisierung, Non-HPV-Biomarker: p16, Dual Stain, L1, pro-Ex, DNA-Methylierung	Re-Zytologie	Histologie (PE, Konus, ECC, HE)	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom)	Randomisierte klinische und populationsbasierte Studien Kohortenstudien Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routinedaten
Welcher Abklärungsalgorithmus ist bei auffälligem zytologischem Screeningbefund geeignet?	Frauen mit auffälligen Befunden.			Histologie (Konus, HE)	Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+)	
Welche Abklärungsmethoden sind geeignet für die Differentialdiagnostik bei auffälligem HPV Screeningbefund?	Frauen mit positivem HPV-Test	HPV-RNA HPV-Genotypisierung, Non-HPV-Biomarker: p16, Dual Stain, L1, pro-Ex, DNA-Methylierung	Zytologie	Histologie (PE, Konus, ECC, HE)	Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	
Welcher Abklärungsalgorithmus ist bei auffälligem HPV Screeningbefund geeignet?	Frauen mit auffälligen Befunden.			Histologie (Konus, HE)		

5.3.2.4.2. Recherchestrategie

Previously, meta-analyses on the use of various hrHPV tests[34-37] and the use of HC2 versus cytology[34, 38] to triage women with minor cytological abnormalities have been performed and published by the Unit of Cancer Epidemiology. To update these systematic reviews, the electronic databases Medline, EMBASE, and CENTRAL were searched for more recent studies, using the following search string which was, for each database, adapted to the relevant syntax:

((cervix OR cervical) AND (cancer OR carcinoma OR neoplas* OR dysplas* OR CIN OR SIL) OR (cervix neoplasm[mesh])) AND (HPV OR (HPV AND DNA) OR (HPV AND viral) OR "human papillomavirus" OR hybrid capture OR HC2-assay OR HC2 OR HC-2 OR HCII OR HC-II) AND (triage OR management OR "follow up")

We refer to the published reviews for details on the strategy for literature retrieval. In general, studies were eligible if (1) cross-sectional and/or longitudinal triage data were available for women with a cytological diagnosis of ASC-US, LSIL, ASC-H or AGC and (2) verification with the golden standard (colposcopy and targeted biopsy, possibly completed with random biopsies and/or endocervical curettage) was performed on all women or women with a positive triage test in case of randomised trials.

5.3.2.4.3. Auswahl Publikationen

Tabelle 5.20 List of all included studies for triage of ASC-US. Studies in bold, are studies that were not yet included in a previously published meta-analysis [34].

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
HC2			
	1	Manos, JAMA 1999; 281: 1605-1610	
	2	Bergeron, Obstet Gynecol 2000; 95: 821-827	
	3	Lytwyn, Can Med Ass J 2000; 19: 701-707	
	4	Shlay, Gynecol Oncol 2000; 96: 410-416	
	5	Morin, J Reprod Med 2001; 46: 799-805	
	6	Rebello, BMJ 2001; 322: 893-894	
	7	Solomon, J Natl Cancer Inst 2001; 93: 293-299	
	8	Zielinski, J Pathol 2001; 195: 300-306	
	9	Kulasingam, JAMA 2002; 288: 1749-1757	
	10	Pretorius, J Reprod Med 2002; 47: 290-296	
	11	Cuzick, Lancet 2003; 363: 1871-1876	
	12	Guyot, BMC Infect Dis 2003; 3: 23-23	
	13	Lonky, Obstet Gynecol 2003; 101: 481-489	
	14	Ordi, Med Clin (Barc) 2003; 121: 441-445	
	15	Wensveen, Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 883-889	

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
	16	Andersson, Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 996-1000	
	17	Chen , Taiw J Obstet Gynecol 2005; 44: 252-257	
	18	Dalla Palma, Cytopathology 2005; 16: 22-26	
	19	Davis-Devine, Am J Clin Pathol 2005; 124: 24-30	
	20	Giovannelli, J Clin Virol 2005; 33: 281-286	
	21	Nieh, Gynecol Oncol 2005; 97: 35-40	
	22	Bergeron, Gyn Obstet Fert 2006; 34: 312-316	
	23	Holladay, Cancer Cytopathol 2006; 108: 451-461	
	24	Kelly, Cancer 2006; 108: 494-500	
	25	Kiatpongsan, In J Gynecol Cancer 2006; 16: 262-265	
	26	Monsonogo, In J Gynecol Cancer 2006; 16: 591-598	
	27	Cushieri, J Clin Virol 2007; 38: 14-18	
	28	Ronco, Eur J Cancer 2007; 43: 476-480	
	29	You, Aust NZ J Obstet Gynecol 2007; 47: 141-144	
	30	De Francesco, J Virol Meth 2008; 147: 10-17	
	31	Monsonogo, Sex Transm Dis 2008; 35: 521-527	
	32	Siddiqui, Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1648-1652	
	33	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	
	34	Cattani, J Clin Microbiol 2009; 47: 3895-3901	
	35	Huang, J Clin Virol 2009; 45S: 19-23	
	36	Lee, Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 266-272	
	37	Silverloo, Acta Obstet Gynaecol 2009; 88: 1006-1010	
	38	Del Mistro, Gynecol Oncol 2010; 117: 77-88	
	39	Denton, L Clin Pathol 2010; 134: 12-21	
	40	Halfon, Cancer Biomarkers 2010; 7: 133-139	
	41	Alameda, Diagn Cytopathol 2011; 39: 110-114	
	42	Belinson, Am J Clin Pathol 2011; 135: 790-795	
	43	CLEAR, http://www.accessdata.fda.gov/ 2011	
	44	Clad, J Clin Microbiol 2011; 49: 1071-1076	
	45	Dufresne, J Clin Microbiol 2011; 49: 48-53	
	46	Monsonogo, Int J Cancer 2011; 129: 691-701	

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
	47	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564	
	48	Schmidt, Cancer Cytopathol 2011; 119: 158-166	
	49	Stoler, Am J Clin Pathol 2011; 135: 468-475	
	50	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	
	51	Alaghebandan, Diagn Cytopathol 2013; 41: 767-775	
	52	Oliveira, J Med Virol 2013; 85: in-press	
Amplificor			
	1	Monsonogo, Gynecol Oncol 2005; 99: 160-168	
	2	De Francesco, J Virol Meth 2008; 147: 10-17	
	3	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	
	4	Wentzensen, CEBP2009; 18: 1341-1349	
	5	Dufresne, J Clin Microbiol 2011; 49: 48-53	
	6	Jakobsson, Int J STD AIDS 2012; 23: 485-489	
Abott RT PCR			
	1	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	
	2	Huang, J Clin Virol 2009; 45S: 19-23	
	3	Halfon, J Clin Virol 2010; 48: 246-250	
	4	Wong, J Clin Virol 2011; 51: 136-138	
	5	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	
Linear Array			
	1	Castle, J Clin Microbiol 2008; 46: 109-117	
	2	Fröberg, BJC 2008; 99: 563-568	
	3	Monsonogo, Sex Transm Dis 2008; 35: 521-527	
	4	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	
	5	Lee, Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 266-272	
	6	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 38-42	
	7	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564	
	8	Lapierre, J Clin Microbiol 2012; 50: 1240-1244	
	9	Dona, Gynecol Oncol 2012; 126: 198-202	
	10	Waldstrom, Cytopathol 2012; 23:389-395	
	11	Wentzensen, Clin Cancer Res 2012; 18: 4154-4162	

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
PapilloCheck			
	1	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 38-42	
Cervista			
	1	Wong, Cancer 2009; 115: 823-832	
	2	Einstein, Gynecol Oncol 2010; 118: 116-122	
	3	Bellinson, Am J Clin Pathol 2011; 135: 790-795	
Cobas-4800			
	1	Stoler, Am J Clin Pathol 2011; 135: 468-475	
	2	Lapierre, J Clin Microbiol 2012; 50: 1240-1244	
	3	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	
Pretect-HPV Proofer			
	1	Molden, Int J Cancer 2005; 114: 973-976	
	2	Andersson, Int J Oncol 2006; 29: 705-711	
	3	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	
	4	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	
	5	Sorbye , J Virol Meth 2010; 169: 219-222	
	6	Andersson, J Clin Microbiol 2011; 49: 3794-3799	
	7	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564	
	8	Koliopoulos, Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91: 794-801	
	9	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	
	10	Alaghebandan, Diagn Cytopathol 2013; 41: 767-775	
	11	Oliveira, J Med Virol 2013; 85: in-press	
APTIMA			
	1	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	
	2	Dockter, J Clin Virol 2009; 45 (S1): S55-S61	
	3	Wu, Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 1411-1414	
	4	Clad, J Clin Microbiol 2011; 49: 1071-1076	
	5	CLEAR, http://www.accessdata.fda.gov/ 2011	
	6	Monsonogo, Int J Cancer 2011; prepub: -	
	7	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564	
	8	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
	9	Waldstrom, Cytopathol 2012; 23:389-395	
	10	Stoler, Am J Clin Pathol 2011; 135: 468-475	
p16^{INK4a}			
	1	Nieh, Gynecol Oncol 2005; 97: 35-40	
	2	Andersson, Int J Oncol 2006; 29: 705-711	
	3	Holladay , Cancer 2006; 108: 451-461	
	4	Meyer, Cancer 2007; 111: 83-92	
	5	Monsonogo, Acta Cytol 2007; 51: 755-766	
	6	Wentzensen, Cancer 2007; 111: 58-66	
	7	Schledermann, Diagn Cytopathol 2008; 36: 453-459	
	8	Szarewski, CEBP2008; 17: 3033-3042	
	9-11	Denton, Am J Clin Pathol 2010; 134: 12-21 (3 interpretations)	
	12	Guo, Diagn Cytopathol 2010; 39: 482-488	
	13	Passamonti, Pathologica 2010; 102: 6-11	
	14	Samarawardana, Cancer Cytopathol 2010; 118: 146-156	
	15	Sung, Diagn Cytopathol 2010; 38: 168-171	
	16	Alameda, Diagn Cytopathol 2011; 39: 119-114	
	17	Nasioutziki, Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 79-85	
	18	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	
	19	Loghavi, Diagn Cytopathol 2013; 41: 582-587	
P16/Ki-67			
	1	Edgerton, Diagn Cytopathol 2011; 41: 35-40	
	2	Schmidt, Cancer Cytopathol 2011; 119: 158-166	
	3	Wentzensen, Clin Cancer Res 2012; 18: 4154-4162	
	4	Loghavi, Diagn Cytopathol 2013; 41: 582-587	
HPV16 genotyping			Assay
	1	Froberg, Br J Cancer 2008; 99: 563-568	Linear array
	2	Monsonogo, Int J STD AIDS 2008; 19: 385-392	Linear array
	3	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	Linear array
	4	Dona, Gynecol Oncol 2012; 126: 198-202	Linear array
	5	Lapierre, J Clin Microbiol 2012; 50: 1240-1244	Linear array

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
	6	Wentzensen, Clin Cancer Res 2012; 18: 4154-4162	Linear array
	7	Gage, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 1095-1101	Linear array
	8	Guo, Mod Pathol 2008; 21: 1037-1043	Easy Chip
	9	Huang, J Clin Virol 2009; 45: S19-S23	Easy Chip
	10	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	Abbott
	11	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	Abbott
	12	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	Abbott
	13	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	Clinical Arrays
	14	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	PapilloCheck
	15	Wong, Cancer 2009; 115: 823-832	Cervista
	16	Einstein, Gynecol Oncol 2010; 118: 116-122	Cervista
	17	Belinson, Am J Clin Pathol 2011; 135: 790-795	MALDI-TOF
	18	Depuydt, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20: 628-637	E6/7 qPCR
	19	Stoler, Am J Clin Pathol 2011; 135: 468-475	COBAS-4800
	20	Lapierre, J Clin Microbiol 2012; 50: 1240-1244	COBAS-4800
	21	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	COBAS-4800
	22	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	BD Viper
	23	Oliveira, J Med Virol 2013; 85: in-press	CLART
HPV16/18 genotyping			
	1	Froberg, Br J Cancer 2008; 99: 563-568	Linear array
	2	Monsonogo, Int J STD AIDS 2008; 19: 385-392	Linear array
	3	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	Linear array
	4	Dona, Gynecol Oncol 2012; 126: 198-202	Linear array
	5	Lapierre, J Clin Microbiol 2012; 50: 1240-1244	Linear array
	6	Wentzensen, Clin Cancer Res 2012; 18: 4154-4162	Linear array
	7	Gage, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 1095-1101	Linear array
	8	Guo, Mod Pathol 2008; 21: 1037-1043	Easy Chip
	9	Huang, J Clin Virol 2009; 45: S19-S23	Easy Chip
	10	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	Abbott

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages	
	11	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	Abbott
	12	Wong, J Clin Virol 2011; 51: 136-138	Abbott
	13	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	Abbott
	14	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043	Clinical Arrays
	15	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181	PapilloCheck
	16	Wong, Cancer 2009; 115: 823-832	Cervista
	17	Einstein, Gynecol Oncol 2010; 118: 116-122	Cervista
	18	Belinson, Am J Clin Pathol 2011; 135: 790-795	MALDI-TOF
	19	Depuydt, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20: 628-637	E6/7 qPCR
	20	Stoler, Am J Clin Pathol 2011; 135: 468-475	COBAS-4800
	21	Lapierre, J Clin Microbiol 2012; 50: 1240-1244	COBAS-4800
	22	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	COBAS-4800
	23	Spathis, Plos one 2012; 7: e49205-	CLART
	24	Oliveira, J Med Virol 2013; 85: in-press	CLART
	25	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-	BD Viper
ProExC			
	1	Kelly, Cancer Cytopathol 2006; 108: 494-500	
	2	Siddiqui, Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1648-1652	
	3	Tambouret, Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 918-925	
	4	Depuydt, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20: 628-637	
	5	Alaghebandan, Diagn Cytopathol 2013; 41: 767-775	

Tabelle 5.21 List of all included studies for triage of LSIL. Studies in bold, are studies that were not yet included in a previously published meta-analysis[34].

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
HC2		
	1	Bergeron, Obstet Gynecol 2000; 95: 821-827
	2	Lytwyn, Can Med Ass J 2000; 19: 701-707
	3	Lee, Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 1453-1457
	4	Rebello, BMJ 2001; 322: 893-894

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
	5	Zielinski, J Pathol 2001; 195: 300-306
	6	Kulasingham, JAMA 2002; 288: 1749-1757
	7	Pretorius, J Reprod Med 2002; 47: 290-296
	8	Sherman, J Natl Cancer Inst 2002; 94: 102-107
	9	Guyot, BMC Infect Dis 2003; 3: 23-23
	10	Andersson, Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 996-1000
	11	Chen , Taiw J Obstet Gynecol 2005; 44: 252-257
	12	Holladay, Cancer Cytopathol 2006; 108: 451-461
	13	Monsonogo, In J Gynecol Cancer 2006; 16: 591-598
	14	Meyer, Cancer 2007; 111: 83-92
	15	Ronco, Eur J Cancer 2007; 43: 476-480
	16	You, Aust NZ J Obstet Gynecol 2007; 47: 141-144
	17	De Francesco, J Virol Meth 2008; 147: 10-17
	18	Monsonogo, Sex Transm Dis 2008; 35: 521-527
	19	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043
	20	Cattani, J Clin Microbiol 2009; 47: 3895-3901
	21	Huang, J Clin Virol 2009; 45S: 19-23
	22	Lee, Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 266-272
	23	Castle , Obstet Gynecol 2010; 116: 76-84
	24	Denton, L Clin Pathol 2010; 134: 12-21
	25	Halfon, Cancer Biomarkers 2010; 7: 133-139
	26	Voss, Anal Quant Cytol Histol 2010; 32: 121-130
	27	Wu, Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 1411-1414
	28	Clad, J Clin Microbiol 2011; 49: 1071-1076
	29	Heider, Acta Cytol 2011; 55: 48-53
	30	Levi, Cancer Cytopathol 2011; 119: 228-234
	31	Monsonogo, Int J Cancer 2011; 129: 691-701
	32	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564
	33	Schmidt, Cancer Cytopathol 2011; 119: 158-166
	34	Tsoumpou, Gynecol Oncol 2011; 121: 49-53
	35	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
	36	Ziemke, Pathologe 2012; in press: 1-6
	37	Alaghehbandan, Diagn Cytopathol 2013; 41: 767-775
	38	Oliveira, J Med Virol 2013; 85: in-press
Amplicor		
	1	Monsonogo, Gynecol Oncol 2005; 99: 160-168
	2	De Francesco, J Virol Meth 2008; 147: 10-17
	3	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043
	4	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-
Abott RT PCR		
	1	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043
	2	Huang, J Clin Virol 2009; 45S: 19-23
	3	Halfon, J Clin Virol 2010; 48: 246-250
	4	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-
Linear Array		
	1	Fröberg, BJC 2008; 99: 563-568
	2	Monsonogo, Sex Transm Dis 2008; 35: 521-527
	3	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043
	4	Lee, Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 266-272
	5	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 38-42
	6	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564
	7	Dona, Gynecol Oncol 2012; 126: 198-202
	8	Wentzensen, Clin Cancer Res 2012; 18: 4154-4162
PapilloCheck		
	1	Jones, J Clin Virol 2009; 45: 100-104
	2	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 38-42
Cervista		
	1	Belinson, Am J Clin Pathol 2011; 135: 790-795
COBAS-4800		
	1	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-
	2	Cuzick, Int J Cancer 2013; 132: 959-966
Pretect-HPV Proofer		

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
	1	Molden, Int J Cancer 2005; 114: 973-976
	2	Andersson, Int J Oncol 2006; 29: 705-711
	3	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043
	4	Halfon, J Clin Virol 2010; 47: 177-181
	5	Sorbye , J Virol Meth 2010; 169: 219-222
	6	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564
	7	Koliopoulos, Acta Obstet Gynecol Scand 2012; 91: 794-801
	8	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-
	9	Alaghebandan, Diagn Cytopathol 2013; 41: 767-775
	10	Oliveira, J Med Virol 2013; 85: in-press
APTIMA		
	1	Szarewski,CEBP 2008; 17: 3033-3043
	2	Dockter, J Clin Virol 2009; 45 (S1): S55-S61
	3	Wu, Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 1411-1414
	4	Clad, J Clin Microbiol 2011; 49: 1071-1076
	5	Monsonogo, Int J Cancer 2011; prepub: -
	6	Ratnam, J Clin Microbiol 2011; 49: 557-564
	7	Szarewski, J Clin Microbiol 2012; 50: 1867-
	8	Waldstrom, Cancer Cytopathol 2013; 41: 136-145
ProExC		
	1	Kelly, Cancer Cytopathol 2006; 108: 494-500
	2	Tambouret, Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 918-925
	3	Depuydt, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20: 628-637
	4	Alaghebandan, Diagn Cytopathol 2013; 41: 767-775

Tabelle 5.22 List of included studies for triage of ASC-H

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
HC2		
	1	Pretorius, J Reprod Med 2002; 47: 290-296
	2	Lonky, Obstet Gynecol 2003; 101: 481-489
	3	Liman, Cancer 2005; 105: 457-460

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
	4	Chivukula, CytoJournal 2006; 3: 1-23
	5	Sherman, Cancer Cytopathol 2006; 108: 298-305
	6	Srodon, Cancer 2006; 108: 32-38
	7	Wu, Diagn Cytopathol 2006; 34: 707-710
	8	Owens, Am J Clin Pathol 2007; 128: 398-403
	9	Reid-Nicholson, Diagn CytoPathol 2007; 35: 1-5
	10	You, Aust NZ J Obstet Gynecol 2007; 47: 141-144
	11	Bandyopadhyay, Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1874-1881
	12	Monsonogo, Sex Transm Dis 2008; 35: 521-527
	13	Siddiqui, Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1648-1652
	14	Rao, J Obstet Gynecol Res 2009; 35: 503-506
	15	Castle, Obstet Gynecol 2010; 116: 76-84
	16	Monsonogo, Int J Cancer 2011; 129: 691-701

Tabelle 5.23 List of included studies for triage of AGC

Test	Number	1st author, Journal Year; Vol: Pages
HC2		
	1	Ronnett, Hum Pathol 1999; 30: 816-825
	2	Derchain, Gynecol Oncol 2004; 95: 618-623
	3	Chen, Gynecol Oncol 2005; 99: 578-584
	4	Irvin, Am J Obstet & Gynecol 2005; 193: 559-567
	5	de Oliveira, Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1055-1062
	6	Saqi, Diagn Cytopathol 2006; 34: 235-239
	7	Liao, Int J Cancer 2009; 125: 2434-2440
	8	Schnatz, J Low Genit Tract Dis 2009; 13: 94-101
	9	Castle, Obstet Gynecol 2010; 115: 243-248
	10	Zhao, Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 103-108

5.3.2.4.4. Evidenzqualität

Quality assessment was only done for the studies included in a previous systematic review and is extensively described there [38]. The methodological quality of selected studies were assessed using the QUADAS guidelines. The effective sample size funnel plot and associated regression test of asymmetry were used to detect publication bias.

Study design: Three studies were randomised controlled trials (Lytwyn 2000; Solomon 2001; Sherman 2002; Cuzick 2003). In all other studies, a concomitant testing design was used, where enrolled women received the HPV test, a repeat smear (if done) and the reference standard.

Overall, the quality of included studies was good with average negative scores for the 11 QUADAS items varying between 0% and 14%.

5.3.2.4.5. GRADE Profil

Three RCT's and observational studies, only → basic evidence of moderate quality
⊕⊕⊕⊖

Tabelle 5.24 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	Overall, the quality of included studies was good.	No (-0)
Inconsistency		No (-0)
Indirectness		No (-0)
Imprecision	The heterogeneity analysis by covariate was performed only when the groups compared contained at least five studies in one group and at least three studies in the other group. Most often, the absolute accuracy of triage with HC2 or repeat cytology did not change significantly by covariate.	No (-0)
Publication bias, other	The findings are suggestive of a positive relationship between diagnostic accuracy and sample size. The ALTS trial was one of the best designed triage studies with high-quality disease certification. The data show the opposite of the usual publication bias where excessive accuracy in small published studies is unbalanced by nonpublished small studies with low accuracy.	No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	No	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0) [*]

Conclusion: evidence of moderate quality.

Overall Grade of the quality of evidence is assigned and this is based on the outcome with the lowest quality of evidence given that it is a critical outcome.

Tabelle 5.25 GRADE evidence profile

# studies (N)	Quality of evidence							
	Absence of study limitations	Consistency	Directness (outcome, representativity Germany)	Precision	Absence of publication bias	Large effect	Dose-effect relation	Bias lowering effect
Outcome 1: Triage of women with ASC-US								
52	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
Outcome 2: Triage of women with L-SIL								
38	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No

5.3.2.4.6. Zusammenfassung

Für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse wird auf die Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn verwiesen:

<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Prävention.89.0.html>

5.3.2.4.7. Triage of women with ASC-US

In the triage of ASC-US, the meta-analysis presented here, demonstrates a significantly improved sensitivity of HC2 compared to repeat cytology at cut-off ASC-US (27% and 14% increase for CIN2+ and CIN3+, respectively), which was coupled with a non-inferior specificity. These findings corroborate conclusions formulated in previous reviews which indicate a better performance of HC2 to triage women with ASC-US (improved sensitivity, similar specificity) compared to repeat cytology[38-40]. As a result, hrHPV testing for triage of ASC-US cytology is now widely accepted in the United States and Europe.

In the report presented here, three other HPV DNA-based assays (Abbott PCR, Papillocheck, and Cervista) and one mRNA-based assay (APTIMA) were found to be appropriate triage tests for women with a diagnosis of ASC-US. The same results and conclusion were formulated in a previous meta-analysis[34]. Nonetheless, looking at the absolute accuracy of these assays, the specificity still is suboptimal (range 42-60% for CIN2+, 29-54% for CIN3+), resulting in colposcopy referral for many women without disease. In comparison, triage with repeat cytology at a cut-off of ASC-US demonstrated specificity to exclude CIN2+ of 64%. However, as for HC2, the high sensitivities of Abbott PCR, Papillocheck, Cervista and APTIMA (range 95-96% for CIN2+, 96-99% for CIN3+) demonstrate the highly improved potential of hrHPV testing to identify women with cervical precancer, compared to repeat cytology at cut-off ASC-US (sensitivity 73% for CIN2+, 83% for CIN3+).

Additionally, both the single p16INK4a and double p16/Ki-67 immunostaining were shown to meet the criteria for better specificity without loss of sensitivity, compared to HC2.

In the past, p16 immunostaining has demonstrated promising results in terms of lowering the number of false referrals, compared to HC2[41, 42]. In this report and a previous meta-analysis[36], based on data from 8 studies, the specificity of p16INK4a to reject CIN2+ was 1.80 times higher than that of HC2, without losing sensitivity. p16/Ki-67 immunostaining demonstrated a more than doubled in specificity, which was, however, based on one study.

5.3.2.4.8. Triage of women with LSIL

In the triage of women with LSIL, HC2 demonstrated a considerable improved potential to detect CIN2+ (relative sensitivity: 1.23) compared to cytology. For CIN3+, sensitivity of HC2 was not significantly better than that of repeat cytology (cut-off ASC-US). However, a substantial loss in specificity (34% for CIN2+, 44% for CIN3+) was observed, leading to over-diagnosis and over-treatment.

A strong association has been documented between the presence of squamous intra-epithelial lesions and HPV-infection, and it is generally believed that LSIL in fact is the manifestation of a productive HPV infection with low potential of neoplastic transformation[43]. In the ALTS-trial, 75-80% of women with LSIL were confirmed to harbor hrHPV types [44]. In the same way, our meta-analysis demonstrated that 79.5% (95% CI=77.1-81.7%) of women with LSIL had a positive HC2 test, while underlying CIN2+ was present in 21%. Given its high positivity rate, HC2 has limited capacity to distinguish between cases with and without clinically significant disease.

Due to poor values for specificity, the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) does not recommend reflex HPV triage, but proposes to refer to colposcopy. If colposcopy and/or biopsy are normal or only reveal CIN1, an HPV test at 12 months or two repeat smears after the initial LSIL smear is recommended. In The Netherlands, Bais and Berkhof showed that delayed HPV and repeat cytology testing in patients with borderline or mild dyskaryosis after 6 and 18 months is both safe and more cost-effective than immediate HPV triage [45, 46]. Postponing triage, allows viral clearance, which over a period of 6-12 months can vary from 18% to 45%[45] and therefore reduces the need for colposcopy. However, this strategy requires good compliance with follow-up recommendations.

In certain situations, the prevalence of hrHPV in LSIL is lower than average. For instance, in an Italian study, it was 55% [47] (similar to the prevalences observed in most studies among women with ASC-US). This may be due to local interpretation of cytology. In these situations, triage of LSIL with a hrHPV test may be efficient[48].

hrHPV tests, other than HC2, generally demonstrate a good sensitivity with approximately half of them meeting the requirement of a lower 95% confidence bound of at least 0.90 (relative sensitivity compared to HC2). Of the assays that met the sensitivity criterion, Abbott RT-PCR and APTIMA satisfied the requirements for specificity (relative specificity ≥ 1.10 and lower 95% confidence bound ≥ 1.00) as well. Testing with biomarkers or identifying mRNA of the 5 main HPV types or DNA of HPV16/18 showed substantially improved specificity but did not reach the minimal sensitivity.

5.3.2.4.9. Triage of ASC-H

hrHPV testing with HC2 shows good average sensitivity and reasonable specificity for detection of HPV-related cervical precancer or worse including glandular endocervical precancer in women with ASC-H.

5.3.2.4.10. Triage of AGC/AGUS

hrHPV testing with HC2 shows good average sensitivity and specificity for detection of HPV-related cervical precancer or worse including glandular endocervical precancer in women with cytological glandular atypia. Data on specificity were heterogeneous. In particular, in postmenopausal women, HPV testing may help in distinguishing risk for endometrial and cervical/endocervical cancer.

5.3.2.5. Differentialdiagnostik - Abklärung eines positiven HPV Tests

5.3.2.5.1. Fragestellung

PICO Fragen: s. 5.3.2.4

5.3.2.5.2. Recherchestrategie und Auswahl Publikationen

Studies were eligible if (1) cross-sectional and/or longitudinal triage data were available for women with a positive hrHPV screening test, and (2) verification with the golden standard (colposcopy and targeted biopsy, possibly completed with random biopsies and/or endocervical curettage) was performed on all women or women with at least one positive triage test.

Triage methods consisting of a one-step strategy or a two-step strategy were eligible. Each triage step could consist of a single test, or combined testing with two assays using an 'AND' (both tests positive) or an 'OR' (at least one test positive) approach.

For the analysis presented here, we included data from randomized controlled trials conducted in population-based, organized screening programs. Based on this criterion, seven large trials were identified, which incorporated virological testing in primary screening. These seven trials comprised six European (NTCC[49-52], ARTISTIC[53], SWEDESCREEN[54], VUSA[55], POBASCAM[56], and PUBLIC HEALTH TRIAL FINLAND[57]) and one American trial (ATHENA[58]). Since the data for the Italian NTCC trial, were separated in four reports[49-52], a total of ten reports were found eligible, containing accuracy data for diverse triage strategies in the management of women with a positive primary screening hrHPV-DNA test.

The study characteristics of the included reports are listed in Tabelle 5.26. Cross-sectional triage data were extracted for NTCC, SWEDESCREEN, ATHENA, and PUBLIC HEALTH TRIAL FINLAND. Longitudinal data were extracted for NTCC, ARTISTIC, VUSA and POBASCAM, comprising three, three, two and four years of follow-up, respectively. Five studies[49-52, 58] had a complete design, referring all hrHPV-positive women to verification with the golden standard, while in the other five studies an incomplete design was applied, which means that only triage positive women were submitted to the golden standard.

Tabelle 5.26 Study characteristics of the included studies

Trial name	Study	Country	Population	Follow-up	Gold standard	Triage tests
ARTISTIC (round 1)	Kitchener 2009[53]	UK	Screening population. 20-64y	36m	Colposcopy + targeted biopsies. - If LSIL+, immediate verification. If ASC-US or LSIL, repeat cytology (6m, 12m) and verification if LSIL+. If <ASC-US, repeat HPV testing (12m, 24m) and verification if positive.	LBC (ThP) HC2
ATHENA	Castle 2011[58]	USA	Screening population. ≥25y	4m	Colposcopy + targeted biopsies or ECC. - All participants.	LBC (ThP) Linear Array Cobas(HPV1618)
NTCC	Ronco 2006[49, 50]	Italy	Screening population. 25-34y[50] 35-60y[49]	6m	Colposcopy + targeted biopsies. If ≥ 35 y: all participants. <35y: colposcopy referral if ASCUS+; repeat testing if cyto-/HPV+ & referral if 2 nd testing (cyto/HPV) showed a + result.	LBC (ThP)
NTCC-2	Carozzi 2008[51]	Italy	Screening population. 25-60y	6m	Colposcopy + targeted biopsy. - All participants.	p16
NTCC-2	Carozzi 2013[52]	Italy	Screening population. 25-60y	36m	Colposcopy + targeted biopsy. - All participants.	p16
POBASCAM	Dijkstra 2013[56]	The Netherlands	Screening population. 29-61y	48m	Colposcopy + targeted biopsies. - If HSIL+, immediate verification. If <HSIL, repeat HPV and cytology (6m, 18m) and verification if	CP PCR (GP5+/6+) and RLB

Trial name	Study	Country	Population	Follow-up	Gold standard	Triage tests
					ASC-US+ at 6m, or ASC-US+ and/or hrHPV+ at 18m. If <ASC-US,	
PUBLIC HEALTH TRIAL FINLAND	Leinonen 2013[57]	Finland	Screening population. 25-65y	12m	Colposcopy + targeted biopsies. - If LSIL+, immediate verification. If <LSIL, repeat (12, 24m).	CP PCR Luminex
SWEDESCREEN	Naucler 2009[54]	Sweden	Screening population. 32-38y	20m	Colposcopy + targeted biopsies or 2 random biopsies. - If ASC-US+, immediate verification or repeat cytology (depending on local practices. If <ASC-US, repeat HPV (12m) and verification if type-specific persistence.	CP PCR (GP5+/6+)
VUSA	Rijkaart 2012[55]	The Netherlands	Screening population. 30-60y	24m	Colposcopy + targeted biopsies. - If ASC-US+, immediate verification. If <ASC-US, repeat HPV and cytology (12m, 24m) and verification if ASC-US+ at 12m, or ASC-US+ and/or HPV+ at 24m.	CP PCR (GP5+/6+) and RLB

Abbreviations: ASC-US+, atypical squamous cells of undetermined significance; CP, conventional Pap smear; ECC, endocervical curettage; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesions or worse; HC2, Hybrid Capture 2 assay; LBC, liquid based cytology; LSIL+, low-grade squamous intraepithelial lesions or worse; PCR, polymerase chain reaction; RLB, reverse line blotting; ThP, ThinPrep.

5.3.2.5.3. Evidenzqualität

(NTCC[49-52], ARTISTIC[53], SWEDESCREEN[54], VUSA[55], POBASCAM[56], and PUBLIC HEALTH TRIAL FINLAND[57]) and one American trial (ATHENA[58]).

- Large RCT's, therefore high-quality evidence ⊕⊕⊕⊕

Tabelle 5.27 Quadas evaluation

Author, Year	Risk of Bias												Concerns of Applicability			
	Patient Selection		Triage test		Reference test			Flow & Timing						Patient Selection	Index & comparator test	Reference test
	P1	P2	T1	T2	R1	R2	R3	F1	F2	F3	F4	F5	F6			
Ronco 2006	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Low	High
Carozzi 2008	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Low	Low	High
Kitchener 2009	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Low	Low	High
Naucler 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Low	Low	Low
Castle 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Low	Low	Low
Rijkaart 2013	Y	Y	Y	?	Y	?	Y	Y	?	Y	Y	Y	N	Low	Moderate	Moderate
Carozzi 2013	Y	Y	Y	Y	Y	N*	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Low	Low	High
Dijkstra 2013	Y	Y	Y	?	Y	?	Y	Y	?	Y	Y	Y	N	Low	Moderate	Moderate
Leinonen 2013	Y	Y	Y	?	Y	?	Y	Y	?	Y	Y	Y	N	Low	Moderate	Moderate

Quadas items:

Patient Selection:
 P1 acceptable sampling method 1 = Yes
 P2 inappropriate exclusions avoided 0 = No

Triage Test
 T1 pre-specified cut-off 9 = Unclear
 T2 results of other tests blinded when interpreting triage test

Reference Standard
 R1 acceptable reference test
 R2 results of triage tests blinded when interpreting the reference standard
 R3 Incorporation avoided

Flow & Timing
 F1 acceptable delay between tests
 F2 partial verification avoided
 F3 differential verification avoided
 F4 withdrawals explained
 F5 uninterpretable results reported

trriage test
 reference test

Concerns of Applicability:
 A1 domain 1: Patient Selection h = high risk of bias
 A2 domain 2: Index test L = low risk
 A3 domain 3: Reference standard ? = unclear

5.3.2.5.4. GRADE Profil

Tabelle 5.28 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence	Downgrading
Bias, design	No (-0)
Inconsistency	No (-0)
Indirectness	No (-0)

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Imprecision		No (-0)
Publication bias, other		No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	No	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0) ^o

Conclusion: evidence of high quality ⊕⊕⊕⊕

Tabelle 5.29 GRADE evidence profile

# studies (N)	Quality of evidence							
	Absence of study limitations	Consistency	Directness (outcome, representativity Germany)	Precision	Absence publication bias	Large effect	Dose-effect relation	Bias lowering effect
Outcome 1: Triage of women with a positive HPV-test at screening								
9	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No

5.3.2.5.5. Zusammenfassung

Siehe hierzu auch: Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praeventation.89.0.html>

In the near future, screening for cervical cancer will likely shift from cytological to virological screening. However, the optimal management of women with a hrHPV infection remains an imperative issue to solve, since hrHPV testing has a lower cross-sectional specificity compared to cytology[34]. As a consequence, the triage of hrHPV positive women is needed to limit the burden of follow-up and to avoid over-diagnosis and over-treatment as much as possible.

Different triage options nested in large screening trials using an hrHPV assay as a primary screening test, enabled us to assess the accuracy of diverse strategies to manage hrHPV-positive women.

A two-step triage scenario with twice cytology at cutoff ASC-US+ offers a good balance of efficiency (4 to 9 referrals to detect one CIN3+, ~40% of referral) and safety (risk of CIN3+ in triage-negative women of 0.5% to 0.9%). If the background risk is higher (>=15%), the safety becomes borderline (risk of CIN3+ in next 3-5 years of 1.4%). In the Netherlands, this scenario has been chosen for the future HPV-based screening policy, which will be applied the whole country in 2016. The safety of strategy 2 can be increased by adding HPV16 or HPV16/18 genotyping and/or hrHPV testing, or by

replacing cytology with a repeat hrHPV test. In these scenarios, safety criteria are obviously fulfilled, even when the background risk is high, but they are accompanied by a substantially increased referral rate (67% to 71%).

Two-step scenarios are characterised by a certain degree of drop-out of women under follow-up. Where this drop-out is important, more sensitive reflex triage scenarios could be favoured which involve reflex cytology combined with HPV16/18 genotyping (scenarios 7 and 14). However, these scenarios do not reach the safety criterion when the background risk is intermediate or high.

Limits and strengths of the review

Because of time constraints the current review was restricted to large population-based trials comparing HPV-based with cytology-based screening. A more comprehensive literature review is currently being done. However, it is expected that the main bulk of useful information on triage of HPV+ women may be included in the studies retrieved in this review.

Timing of outcome is often limited to a few months after observation of the hrHPV screen test result. Outcomes from studies comprising up to 3-4 years of surveillance provide more useful information than those with only 3-6 months of follow-up. Unfortunately, no results were available for 5 years of follow-up or more.

Many scenarios of triage are documented in few and often even in only one study. Moreover, the inter-study heterogeneity in the absolute accuracy values observed in multiple studies assessing a particular scenario, often was large. However, by assessing the relative accuracy, variability was reduced and therefore, absolute accuracies predicting the outcomes were based on the product of the accuracy of the reference triage scenario (reflex cytology at ASC-US documented in eight reports) * relative accuracy of a given scenario compared with this reference.

Not all relevant triage information reported in secondary publications of the screening trials could be included in a formal meta-analysis since only proportions or rates were reported with different assumptions applied for adjustment for follow-up compliance. Adjustment for incomplete compliance could not be assessed statistically since it requires availability of the absolute data. Requesting data from authors will be done within the European-funded multidisciplinary CoheaHr (comparing health services interventions for the prevention of HPV-related cancer) project (<http://www.coeahr.eu>), but cannot yet be included in the current review.

The definition of criteria for good triage scenario's (PPV>10% and cNPV<1%, considering CIN3+ as outcome) are arbitrary and depend on length of duration of follow-up. The choice was based on conventions agreed among certain experts. International consensus building on these criteria may be needed and should involve policy makers, clinical experts, systematic reviewers, health economists and patient organisations. Criteria for the outcome cancer may be preferred but these criteria would today not be verifiable. Nevertheless, incidence of invasive cancer according to triage policy and compliance with this policy should be target of monitoring based in systematic linkages with screening and cancer registries.

The future evaluation of multiple step triage scenarios should include the proportion of CIN3+ identified at each successive step beyond the baseline step and the proportion of drop-out at each additional follow-up visit in order to assess to overall cumulative sensitivity and safety compared to one-step scenarios.

Other markers may be useful in triage of hrHPV-positive women as well (in particular, double immune-staining for p16 and Ki67, hypermethylation profiles, expression of oncoproteins such as E6 and E7, chromosomal aberrations, viral mRNA testing, evolution of type specific viral load) and may provide alternatives for the triage scenarios considered in this review. Some publications are expected to become available in the near future and should be included in updated reviews as soon as possible.

In the current review, triage with reflex cytology and repeat cytology appeared to be an acceptable scenario. However, it should be mentioned that the quality of cytology in the field may be more heterogeneous than in the trials included in this review. Triage with objective bio-markers could reduce this variability.

5.3.2.6. Versorgungsstrukturen

5.3.2.6.1. Fragestellung

Tabelle 5.30 PICO Fragen zum Thema "Versorgungsstrukturen"

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Was sind Qualitätsmerkmale eines organisierten Screenings (Definition)?	Screening-population	Organisiertes Screening	Opportunistisches Screening		Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien
Ist ein organisiertes Screeningverfahren besser geeignet als ein opportunistisches?	Screening-population				Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+)	Kohortenstudien Fall-Kontroll-studien
Welche Parameter sind entscheidend für ein effektives Screeningprogramm?	Screening-population	Einladungsschreiben, Qualitätssicherung, Zentrales Register/ Krebsregister, Zertifizierung, Sektorübergreifende Versorgung			Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	Trend Studien, Studien an Routinedaten

5.3.2.6.2. Recherchestrategie

To answer these questions, the Unit of Cancer Epidemiology updated its previous review conducted in charge of the Belgian Health Care Knowledge Centre[59] in 2006, which was updated in 2009[60]. We further used materials from the second edition of the European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening[61]. Newer data sources were retrieved from the literature.

The following search string was used to retrieve data on the performance of organised versus non-organised cervical cancer screening:

((cervix OR cervical) AND cancer AND screening AND (organized OR organised OR organisation). Restricted to references published after 1st of January 2009.

5.3.2.6.3. Ergebnisse

Für die detaillierte Darstellung der Ergebnisse wird auf Kapitel 5 in der Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praevention.89.0.html> verwiesen.

5.3.2.7. Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge: Ist die HPV-Selbstuntersuchung für Zuhause eine effektive Möglichkeit, die Teilnehmerate zu erhöhen?

5.3.2.7.1. Fragestellung

Tabelle 5.31 PICO Fragen zum Thema "Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge"

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Ist die HPV-Selbstuntersuchung für Zuhause eine effektive Möglichkeit, die Teilnehmerate zu erhöhen?	Frauen die nicht an der Früherkennung teilnehmen (Non-responder)	HPV-Selbstuntersuchung	Abwarten	Erkrankungshäufigkeit der Vorsorgeverweigerer	<p>Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years</p> <p>Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+)</p> <p>Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom)</p> <p>Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+)</p> <p>Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+</p> <p>Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW</p>	<p>Randomisierte klinische und populations-basierte Studien</p> <p>Kohortenstudien</p> <p>Fall-Kontroll-studien</p> <p>Trend Studien, Studien an Routedaten</p>

5.3.2.7.2. Recherchestrategie

A recent systematic review related to the PICOS was identified [62]: Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Public Health* 2013; 104(2):e159-e166. No reviews were previously conducted by the Unit of Cancer Epidemiology. The review by Racey et al. (2013) was evaluated using the AMSTAR tool (ref) and updated by including new studies.

The search strategy, that was described in the review of Racey et al., was implemented in order to update the list of included studies. Two electronic databases, Medline (Pubmed) and Embase, were searched using the following search strings. The literature search in Racey et al. covered studies with a publication date up to mid-2012. Therefore, in the new search performed by the Unit of Cancer Epidemiology, studies with a publication date in the year 2012 and 2013 were retrieved.

Search string set up by Racey et al [62]:

Medline:

[Papillomavirus infections OR cervical intraepithelial neoplasia OR uterine cervical neoplasias OR vaginal smears OR papillomaviridae]

AND

[Self care OR patient acceptance of health care OR Self-sampl* or Self test*]

AND

[HPV test*]

Embase:

[Vagina smear OR papilloma virus OR papillomavirus infection OR wart virus OR papilloma OR uterine cervix carcinoma OR uterine cervix carcinoma in situ]

AND

[Self evaluation OR patient participation OR patient compliance OR self care OR Self test* OR Self sampling OR Self sampl* OR Self sampling Human papillomavirus test]

AND

[Cancer screening OR HPV test*]

In line with the strategy set up by Racey et al. [62], the literature search was restricted to peer-reviewed articles that compared of HPV testing on a self-sample to standard Pap testing in women who did not routinely participate in cervical cancer screening programs. Retrieval of relevant studies was restricted to developed countries where Pap testing is the standard for cervical cancer screening.

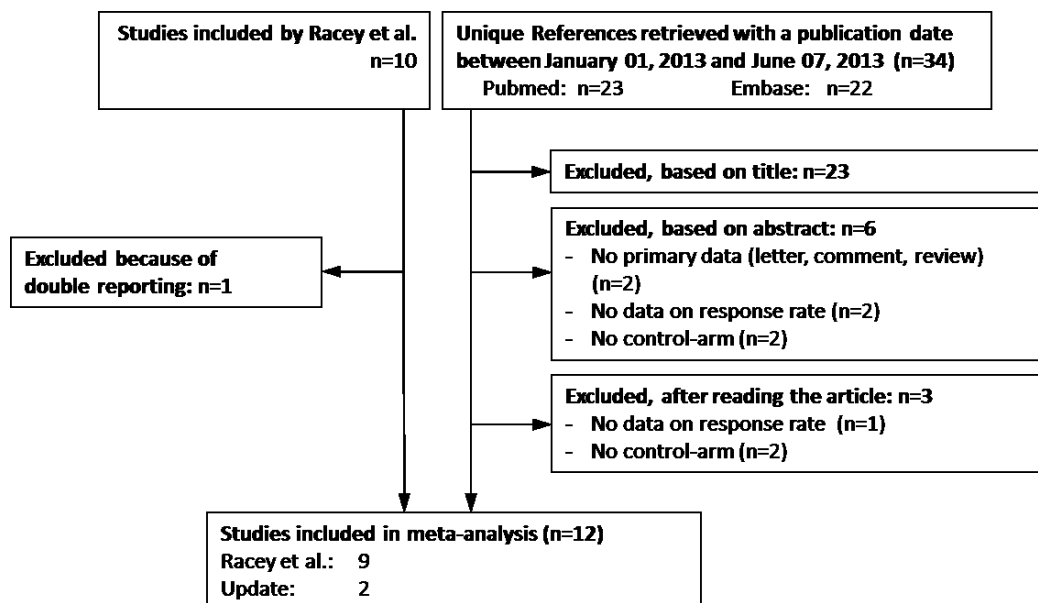
Studies were included if group allocation was clearly described and attendance rates were reported for both the intervention group and the control group. Accepted control groups were those that offered a standard invitation to undergo Pap testing at a local Health Care Clinic or that offered Pap testing via the normal procedures of the jurisdiction within which the study was conducted. Studies that employed an ecological

design were excluded as individual-level crude rates of compliance in testing could not be determined. Conference abstracts, editorials, commentaries and other unpublished manuscripts were excluded, in addition to articles that included duplicate datasets or male participants. There were no language restrictions on publications included.

Eligibility of the studies was appraised by Freija Verdoodt and was subsequently revised by Marc Arbyn.

5.3.2.7.3. Auswahl Publikationen

Additional to the ten studies included by Racey et al.[63-72], two studies were judged relevant for the PICOS[73, 74]. Data of the study of Piana et al. (2011)[68], which was included in the systematic review of Racey, was overruled by a more recent report[74] and included in the review presented here. Hence a total of 11 studies were selected for current systematic review[63-67, 69-74].



Of the 11 included studies, the population and study characteristics, and the test, triage and follow-up characteristics are listed in Tabelle 5.32 and Tabelle 5.33, respectively.

The quality of these studies was evaluated using the Cochrane tool for risk of bias in randomised trials [75]. A summary table is presented in Tabelle 5.34.

The study of Castle et al. (2011)[65] did not have a randomised design since allocation was performed by preference of the participant. Hence, this study was given a high risk of bias regarding Random Sequence generation and allocation concealment. Bais et al. (2007) describe a non-random component in the sequence generation process as women were allocated on their invitational-procedure number and were therefore given a 'high' score on random sequence generation. Furthermore full concealment of allocation could not be guaranteed and was therefore considered at high risk for bias. Blinding of assessment of participation and test results was not applicable in these studies. Outcome data, at least for the participation rate, was documented in all studies. Timelines were sufficiently reported in all but three studies.

Tabelle 5.32 Population & study characteristics

Author, year Country	Study design	Population/ setting	Method of invitation in self-sampling arm and control arm	Self- sampling Arm	Control arm	Age (range)
Bais, 2007 The Netherlands	RCT	Women who did not respond to 2 invitations for screening. Urban setting.	Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit. Control: Extra recall for conventional cytology with an explanatory letter.	2352	272	30-50
Gok, 2010 The Netherlands	RCT	Women who had not had a Pap test in 5 years and did not respond to 1 invitation for screening. Urban setting.	Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit, preceded by a notification. Control: A second recall for conventional cytology.	26886	277	30-60
Castle, 2011 USA	Not randomized cohort study	Women who had not had a Pap test in the last 3 years. Rural setting.	Self-sampling: Door-to-door recruitment. Control: Door-to-door recruitment.	77	42	26-65
Giorgi, 2011 Italy	Randomized	Women who did not respond to 1 regular invitation for screening. Urban and rural settings.	Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit, preceded by a notification. Control: Recall for conventional cytology.	616	619	35-65
Lazc.-P., 2011 Mexico	RCT	Women in poverty-reduction program, with limited access to health services. Rural setting.	Self-sampling: Nurses performed home visits, where a self-sample was taken by the woman.	9371	12731	25-65

Author, year Country	Study design	Population/ setting	Method of invitation in self-sampling arm and control arm	Self- sampling Arm	Control arm	Age (range)
			Control: Nurses performed home visits, and made an appointment for conventional cytology in the clinic.			
Szarewski, 2011 United Kingdom	RCT	Women who did not respond to 2 invitations for screening. Urban setting.	Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit. Control: Recall for conventional cytology.	1500	1500	25-64 (median 48y)
Virtanen, 2011 Finland	RCT	Women who did not respond to 2 invitations for screening. Urban setting.	Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit, preceded by a notification. Control: Recall for conventional cytology.	2397	6302	30-60
Wikstrom, 2011 Sweden	RCT	Women who had not participated in screening for >6 years. Urban setting.	Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit, preceded by a notification. Control: Invitation to a midwife reception for conventional cytology, within the framework of the organised screening programme.	2000	2060	39-60
Gok, 2012	Randomized	Women who had not attended cervical cancer screening in the last year after a	Self-sampling: Direct mailing of the self-sam-	25561	261	30-60

Author, year Country	Study design	Population/ setting	Method of invitation in self-sampling arm and control arm	Self- sampling Arm	Control arm	Age (range)
The Netherlands		reminder invitation for screening. Urban setting.	<p>pling kit, preceded by a notification.</p> <p>Control: A second recall for conventional cytology.</p>			
Darlin, 2013 Sweden	Randomized	Women who had not had any cervical smears taken for >9y.	<p>Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit.</p> <p>Control: Recall for conventional cytology at an outpatient clinic. The invitation included several alternative appointments.</p>	1000	500	32-65
Sancho-Garnier, 2013 France	Randomized	Women who did not respond to 1 regular invitation for screening and had not had a Pap test in $\geq 2y$.	<p>Self-sampling: Direct mailing of the self-sampling kit, preceded by a notification.</p> <p>Control: Recall for conventional cytology at an outpatient clinic. The invitation included a list of centres performing the test.</p>	8829	9901	35-69

Tabelle 5.33 Test, triage & follow-up characteristics

Author, year	Tests	Self-sampling device	Time of response assessment (months after invitation)	Triage of test+	Follow-up
Bias, 2007	PCR genotyping	Cervicovaginal brush	6m	No triage	- Cytology + colposcopy + colpo-directed biopsy
Gok, 2010	HC2	Lavage (Delphi screener)	12m	Self-arm: cytology + repeat HPV	- Colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of abnormal cytology (ASC-US+) - repeat testing (Pap + HPV) in 1y, in case of normal cytology
Castle, 2011	HC2	Swab	ND	No triage	Colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of screen test+
Giorgi, 2011	HC2	Lavage	3m	Colposcopy	- Cytology in 1y, in case of negative colposcopy - Biopsy in case of positive colposcopy
Lazc.-Ponce, 2011	HC2	Cervicovaginal brush (Digene conical Brush)	ND	No triage	Colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of screen test+
Szarewski, 2011	HC2	Swab	6m	Cytology	Colposcopy, in case of triage test+ or screening test+
Virtanen, 2011	HC2	Lavage (Delphi screener)	ND	- <40y: cytology + repeat HPV - ≥40y: no triage	<40y: Colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of at least one positive triage test. Repeat testing (cytology + HPV) in 1y, in case of normal triage test. ≥40y: colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of a positive screen test
Wikstrom, 2011	HC2	Swab	12m	No triage	- Self-arm: Colposcopy + biopsy; or cytology (with/without repeat HPV) - Control arm: Colposcopy + biopsy, in case of HSIL+ cytology; repeat cytology in case of LSIL cytology

Author, year	Tests	Self-sampling device	Time of response assessment (months after invitation)	Triage of test+	Follow-up
Gok, 2012	HC2	Cervicovaginal brush	12m	Cytology + repeat HPV	- Colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of abnormal cytology (ASC-US+) - Repeat testing (Pap + HPV) in 1y, in case of normal cytology
Darlin, 2013	PCR GP5+/6+	Not documented	ND	No triage	- Colposcopy + colpo-directed biopsy and LBC, in case of hrHPV.
Sancho-Garnier, 2013	PCR genotyping (Abbott real time HPV)	Swab (Dacron)	ND	Cytology	- Colposcopy + colpo-directed biopsy, in case of abnormal cytology (LSIL+)

5.3.2.7.4. Evidenzqualität

Tabelle 5.34 Summary of the quality of included studies, according to the Cochrane tool for risk of Bias

Risk of Bias	Selection		Detection		Attrition	Reporting
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding outcome assessment (participation)	Blinding outcome assessment (testing)	Incomplete outcome data	Reporting of timelines
Bais, 2007	High	High	Low	Low	Low	Low
Gok, 2010	Low	?	Low	Low	Low	Low
Castle, 2011	High	High	Low	Low	Low	?
Giorgy, 2011	Low	?	Low	Low	Low	Low
Lazcano-Ponce, 2011	Low	?	Low	Low	Low	?
Szarewski, 2011	?	?	Low	Low	Low	Low
Virtanen, 2011	Low	?	Low	Low	Low	Low
Wikstrom, 2011	?	?	Low	Low	Low	Low
Gok, 2012	Low	?	Low	Low	Low	Low
Darlin, 2013	Low	?	Low	Low	Low	?
Sancho-Garnier, 2013	?	?	Low	Low	Low	Low

High=high risk of bias, Low=low risk of bias, ?=unclear

AMSTAR evaluation of Racey et al. (2013):

Two evaluators (Freija Verdoodt and Matthias Jentschke) judged 10 of the 11 AMSTAR key questions equally, which is listed in Table 4. Discordance was noted for item 11 **“Was the conflict of interest included?”**, where Freija Verdoodt noted “yes” and Matthias Jentschke noted “no”. Therefore item 11 was also judged by Marc Arbyn who concluded: “no”, since the review authors did not assess the COI of study authors.

The overall AMSTAR score was 8/11 with 3 items scored as negative-

- Item 2: No duplicate study selection and data extraction
- Item 5: No list of excluded studies provided
- Item 11: the review authors did not assess the COI and possible impact on conclusion/ interpretation of the study authors.

It must be remarked that the explanation for AMSTAR item 11 is not clear. The fact that in the study papers COI is declared does not impact on the review. AMSTAR should reformulate this by splitting into two questions.

a) did the review authors declare their COI?

b) did the review authors assess the COI of the study authors and the possible impact of evaluated indicators? It could be recommended to the developers of the AMSTAR checklist to split this item 11 in two parts.

Tabelle 5.35 Amstar evaluation of the systematic review of Racey et al., 2013 [62]

AMSTAR key questions	MJ	FV	MA
<p>1. Was an 'a priori' design provided?</p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p> <p><i>Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."</i></p>	Y	Y	Y
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p> <p><i>Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.</i></p>	N	N	N
<p>3. Was a comprehensive literature search performed?</p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p> <p><i>Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).</i></p>	Y	Y	Y
<p>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p> <p><i>Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SINGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.</i></p>	Y	Y	Y
<p>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p> <p><i>Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."</i></p>	N	N	N
<p>6. Were the characteristics of the included studies provided?</p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p> <p><i>Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.</i></p>	Y	Y	Y
<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or</p>	Y	Y	Y

AMSTAR key questions	MJ	FV	MA
allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant. <i>Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).</i>			
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations. <i>Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.</i>	Y	Y	Y
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I ²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?). <i>Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.</i>	Y	Y	Y
10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). <i>Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.</i>	Y	Y	Y
11. Was the conflict of interest included? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies. <i>Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.</i>	N	Y	N
MJ: Matthias Jentschke FV: Freija Verdoodt MA: Marc Arbyn Y: Yes N: No			

5.3.2.7.5. GRADE Profil

The included studies address diagnostic accuracy derived from observational studies. Only 2 randomised studies were retrieved, but these trials only described relative detection rates of CIN2/3+ (equivalent to relative sensitivity) and PPVs. None described reduction of disease. Given the observational character, we must attribute a priori the category low evidence.

Given the direct link to accuracy of cervical cytology and HPV testing on clinician-samples, we may assume that treating cervical cancer precursors detected through screening by HPV testing on self samples will result in reduced incidence of invasive cervical cancer, which has been thoroughly documented through cohort studies, registry linkage studies, case control studies and randomised trials.

Tabelle 5.36 GRADE evidence profile for participation and compliance

# studies (N)	Quality of evidence								Comment
	Absence of study limitations	Consistency	Directness (outcome, representativity Germany)	Precision	Absence publication bias	Large effect	Dose-effect relation	Bias lowering effect	
Outcome 1: Difference participation in screening among women receiving self-sampling kit vs women receiving a conventional reminder [CRITICAL]									
9	Yes	Yes	No, No	Yes	Possible bias cannot be excluded	Yes	No	No	Moderate-high
Outcome 2: Difference in compliance to follow-up among women who received a self-sampling kit vs. women who received a conventional reminder [CRITICAL]									
3	Yes	No	No, No	No	Possible bias cannot be excluded	Yes	No	No	- Low

5.3.2.7.6. Zusammenfassung

Siehe hierzu auch die Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Prävention.89.0.html>

5.3.2.8. Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge Ist die HPV-Selbstuntersuchung für Zuhause der gezielten, ärztlichen Abstrichentnahme (Zytologie, HPV) unterlegen?

5.3.2.8.1. Fragestellung

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Ist die HPV-Selbstuntersuchung für Zuhause der gezielten, ärztlichen Abstrichentnahme (Zytologie, HPV) unterlegen?	Frauen die nicht an der Früherkennung teilnehmen (Non-responder)	HPV-Selbstuntersuchung	Ärztlich-gezieltes Zytologie-basiertes Screening Ärztlich-gezieltes HPV-basiertes Screening	Ärztlich-gezieltes Zytologie-basiertes Screening Ärztlich-gezieltes HPV-basiertes Screening	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom) Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien Kohortenstudien Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routinedaten

5.3.2.8.2. Bearbeitung und Ergebnisse

Die Bearbeitung dieser Fragestellung erfolgte durch M. Arbyn. Die gesamte Methodik und Auswertung wurde zusätzlich in einem separat publizierten systematischen Review publiziert: The Lancet Oncology, Volume 15, No. 2, p172–183, Februar 2014: Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accuracy+of+human+papillomavirus+testing+on+self-collected+versus+clinician-collected+samples>).

Die Ergebnisse des Reviews können außerdem der Zusammenstellung der Evidenzberichte von M. Arbyn entnommen werden, die auf der Seite des Leitlinienprogramms Onkologie frei heruntergeladen werden können: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praeventation.89.0.html>

5.3.2.8.3. GRADE Profil

The included studies address diagnostic accuracy derived from observational studies. Only 2 randomised studies were retrieved, but these trials only described relative detection rates of CIN2/3+ (equivalent to relative sensitivity) and PPVs. None described reduction of disease. Given the observational character, we must attribute a priori the category low evidence.

Given the direct link to accuracy of cervical cytology and HPV testing on clinician-samples, we may assume that treating cervical cancer precursors detected through screening by HPV testing on self samples will result in reduced incidence of invasive cervical cancer, which has been thoroughly documented through cohort studies, registry linkage studies, case control studies and randomised trials.

Tabelle 5.37 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	The QUADAS assessment generally provided a moderately good scoring of the majority of studies. The QUADAS issues did not influence study outcomes significantly.	No (-0)
Inconsistency	No major inconsistency was observed in the comparisons of HPV testing on self- versus on clinician samples. Influential studies with outlying results were identified, in particular in the comparison of HPV testing on self-samples with cytology on clinician-samples were observed resulting in lower relative sensitivity. Omission yielded relative sensitivity not significantly different from unity. Important test effects were noted which nuanced conclusions.	No (-0)
Indirectness	The comparison of index with comparator tests among women under follow-up for previous cervical abnormalities could be considered as not relevant for screening. However, given the similarity in the pooled relative accuracy measures across settings, we can accept the studies conducted in colposcopy clinics.	No (-0)
Imprecision	Confidence intervals were quite narrow given the number of studies (N=36) and cumulative number of enrolled women (~155,000).	No (-0)

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Publication bias, other	Some evidence of publication bias was noted. However, the direction was surprising. In the sense that more small studies with lower sensitivity of HPV testing were retrieved. So, there is no evidence that small study effects may have improved pooled relative accuracy estimates spuriously.	No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	The clear lower sensitivity and specificity of HPV testing with HC2 on self- versus clinician samples is notable.	Yes (+1)
Dose-effect correlation	The change in accuracy by test threshold was rarely documented though-out retrieved studies.	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	The possible impact of small study effects may have had an unfavourable effect on the sensitivity of HPV testing on self-samples. However, probably the impact of publication bias is small. Age could not be assessed systematically throughout studies by lack of age-specific data or lack of commonly presented age-categories impeding inclusion of age as a covariate.	No (+0)*

Conclusion: evidence of moderate quality ⊕⊕⊕⊖

Tabelle 5.38 GRADE evidence profile for sensitivity and specificity

# studies (N)	Quality of evidence							
	Absence of study limitations	Consistency	Directness (outcome, representativity Germany)	Precision	Absence publication bias	Large effect	Dose-effect relation	Bias lowering effect
Outcome 1: Relative sensitivity for CIN3+ of HPV testing on self-samples versus clinician samples [CRITICAL]								
12	Yes	Yes	No, Yes	Yes	Yes	No	No	No
Outcome 2: Relative specificity for CIN2+ of HPV testing on self-samples versus clinician samples [CRITICAL]								
34	Yes	Yes	No, Yes	Yes	Yes	No	No	No

Tabelle 5.39 summary of findings for sensitivity and specificity

Outcome	Absolute accuracy in control group	Absolute accuracy in intervention group	Relative accuracy (intervention/control)	Absolute difference (RD: intervention-control)
sensitivity for CIN3+: HPV on self vs clin-samples	95% (91-97%)	84% (72-92%)	0.89 ^a (0.83-0.96)	11 %
sensitivity for CIN2+: HPV on self vs clin-samples	91% (87-94%)	76% (69-82%)	0.88 (0.85-0.91)	12 %
specificity for CIN3+: HPV on self vs clin-samples	89% (87-92%)	87% (84-90%)	0.96 (0.93-0.99)	4 %
specificity for CIN2+: HPV on self vs clin-samples	88% (87-94%)	86% (83-89%)	0.96 (0.95-0.97)	2 %

5.3.2.9. Nachbetreuung – HPV vs. Zytologie

5.3.2.9.1. Fragestellung

Tabelle 5.40 PICO Fragen zum Thema "Nachbetreuung"

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Ist der HPV-Test in der Nachsorge nach Therapie der CIN besser geeignet als die Zytologie?	Frauen Z.n. CIN-Therapie	HPV-Test	Zytologie		Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien Kohortenstudien
Sind Biomarker in der Nachsorge nach Therapie der CIN besser geeignet als Zytologie oder HPV-Test?					Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+)	Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routedaten
Welche Kontrollintervalle sollten gewählt werden?	Frauen Z.n. CIN-Therapie	HPV-Test Zytologie Kolposkopie	Intervalle		Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom) Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	

5.3.2.9.2. Recherchestrategie

Previous meta-analyses have been performed and published by the Unit of Cancer Epidemiology on the accuracy of hrHPV-DNA testing and cytology to predict residual/recurrent disease after treatment of CIN2/3[34, 43].

The search-string used to identify relevant studies in the previously published meta-analyses [34, 43] was used to update the list of included studies:

((cancer OR carcinoma OR dysplas* OR neoplas* OR CIN OR SIL) AND (cervix OR cervical) OR vaginal smears[MeSH] OR Cervix Neoplasm [Mesh]))

AND

(treatment OR conisation OR conization OR LLETZ OR leep OR cryotherapy)

AND

(HPV OR human papillomavirus OR papillomavirus)

Studies were eligible if (1) women were treated for histologically-confirmed CIN2 or CIN3, (2) women had a cytology and hrHPV-DNA test between three and nine months post-treatment, (3) women were followed-up for at least 18 months, and (4) colposcopy and targeted biopsy was performed on all women or women with a positive hrHPV-DNA test or abnormal cytology. Treatment failure was defined as follow-up histological diagnosis of CIN2+.

5.3.2.9.3. Auswahl Publikationen

Three studies[76-78] were found eligible and were added to the list of studies that had been included in the previously published meta-analysis[34], resulting in a total of 17 studies. Overall, included studies were heterogeneous with regard to their study characteristics. A comprehensive summary of study and test-characteristics is listed in Tabelle 5.41 and

Tabelle 5.42.

All included studies were prospective, except for two that had a case-control design[79, 80]. High risk hrHPV-DNA testing was performed by the Hybrid Capture 2 assay (HC2) in ten studies[77, 78, 81-87], by a PCR method in eight studies[76, 79, 80, 88-92]. Overall, follow-up data of 3041 women treated for CIN2+ or CIN3+ were included in the analysis.

The following outcome measures were assessed:

- treatment failure rate (occurrence of residual/recurrent CIN2+)
- absolute accuracy of hrHPV-DNA testing and cytology to detect CIN2+
- absolute accuracy of combined testing with hrHPV-DNA and cytology to detect CIN2+
- relative accuracy hrHPV-DNA testing versus cytology to detect CIN2+
- relative accuracy of combined testing with hrHPV-DNA and cytology to detect CIN2+

Tabelle 5.41 Study characteristics of included reports

Author	Year	Country	Study type	Study size final/initial	Age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment procedure	Treated disease
Chua	1997	Sweden	Case-control	26 cases 22 controls	Cases: 38.2 Controls: 33.5	Archived biopsies and pap smears. Cases: 26 sections who have had at least one histologically confirmed recurrence of CIN 2 or CIN 3 after the first cone biopsy. Controls: 22 consecutive patients who have had conization due to CIN 3 and have remained disease-free for more than 46 months.	Not documented	Conisation (type not specified)	Cases: CIN2/3 (n=26) Controls: CIN3 (n=22)
Nobbenhuis	2001	The Netherlands	Prospective	184/184	34 (21-70)	Women diagnosed with CIN 2 or 3 at the colposcopy outpatient clinic and consecutively treated for CIN. All fulfilled the following inclusion criteria: adequate HPV sample at initial treatment; ≥ 1 adequate HPV samples after treatment.	Previous history of cervical pathology, prenatal DES (diethylstilbestrol) exposure, concomitant cancer	LLETZ (n=152) or cone biopsy (n=32)	CIN2/3 (n=184)
Zielinski	2003	The Netherlands	Prospective	108/111	35 (23-56)	Women treated for histologically confirmed CIN3.	No valid post-treatment HPV test.	Cone biopsy (n=23) or LLETZ (n=85)	CIN3 (n=108)
Cecchini	2004	Italy	Prospective	84/84	34	Women, consecutively treated for histologically	Not documented	LLETZ	CIN2 (n=27)

Author	Year	Country	Study type	Study size final/initial	Age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment procedure	Treated disease
						confirmed high-grade CIN in the Florence screening program.			CIN3 (n=57)
Sarian	2004	Brasil	Prospective	88/107	34 (20-60)	Women treated for CIN, with histologically confirmed CIN 2/3 on the conisation specimen, and ≥ 1 follow-up visit.	pregnancy, clinical signs of immunosuppression, HIV positivity	LLETZ or cold knife conisation	CIN2/3 (n=88)
Alonso	2006	Spain	Prospective	203/224	39 (22-83)	Women treated for CIN, with histologically confirmed CIN 2/3 on the conisation specimen, and ≥ 1 follow-up visit.	Not documented	LLETZ	CIN2/3 (n=203)
Kreimer	2006	USA	Prospective	485/610	24 (21-28)	Not documented	<CIN2 on the baseline biopsy or treatment specimen (n=20). >6m between baseline biopsy and treatment (n=56).	LLETZ	CIN2 (n=312) CIN3 (n=298)
Verguts	2006	Belgium	Prospective	72/72	40 (22-78)	Not documented	Not documented	LLETZ	CIN2 (n=12) CIN3 (n=60)
Fambrini	2008	Italy	Prospective	52/103	38 (18-59)	Women with histologically confirmed high grade CIN on conisation specimen, providing informed consent and with 12 months of follow-up including all the scheduled examinations.	Diabetes, HIV positivity and chronic steroidal therapy.	Laser CO2 conisation	CIN2/3 (n=52)
Aerssens	2009	Belgium, Nicaragua	Prospective	137/138	34.8 (20-60)	Women with histologically confirmed CIN2/3.	Not documented	LLETZ	CIN2 (n=73) CIN3 (n=65)

Author	Year	Country	Study type	Study size final/initial	Age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment procedure	Treated disease
Bais	2009	The Netherlands	Prospective	89/102	not documented	Women who were to be treated for high-grade CIN lesions and agreed to participate.	Previous treatment for high-grade CIN; immune compromising conditions; previous or current cancer.	LETZ, cold-knife conisation, or laser conisation.	CIN2/3 (n=89)
Kang	2010	South-Korea	Prospective	672/672	39.7 (21-62)	Women with histologically confirmed CIN2/3 on conisation specimen, valid pre- and post-LLETZ HPV-tests, and $\geq 24m$ follow-up	Hysterectomy	LLETZ	CIN2/3 (n=672)
Smart	2010	Australia	Prospective	100/100	32 (19-66)	Women treated for histologically confirmed CIN2/3, attending the first follow-up visit.	Pregnancy, history of cervical cancer	LLETZ (n=85), cold-knife conisation (n=14), or laser ablation (n=1)	CIN2 (n=30) CIN3 (n=70)
Heymans	2011	Belgium	Case-control	21 cases 42 controls	Cases: 40.9 Controls: 35.5	Women with histologically confirmed CIN2/3 after conisation (surgical or LLETZ); test-results for LBC and HPV genotyping pre- and 6m post-treatment. Cases: histological recurrence of CIN2/3. Controls: no recurrence of CIN2/3, and ≥ 2 consecutive normal cervical smears in $\geq 24m$ follow-up	Invasive cervical cancer	LLETZ, or surgical conisation	CIN2/3 (n=63)

Author	Year	Country	Study type	Study size final/initial	Age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Treatment procedure	Treated disease
Trope	2011	Norway	Prospective	344/604	36 (20-75)	Woman with histologically confirmed CIN2+, and treated by conisation (LLETZ or carbon dioxide laser conisation), valid hrHPV mRNA and DNA test results $\leq 2m$ pre-treatment.	Invalid cytology, mRNA or DNA test results at 6m follow-up. No biopsy $\leq 18m$ post-treatment and invalid cytology or hrHPV test at 12m. Invasive carcinoma, treated with radical hysterectomy (n=9).	LLETZ Laser conisation	CIN2+ (n=604)
Ryu	2012	South-Korea	Prospective	180/371	39.3 (22-73)	Inclusion criteria were CIN 2/3 on a colposcopic punch biopsy and/or excised specimen, adequate 3- and 6month follow-up after LLETZ, and an HPV HC2 test and/or HPV DNA chip test before and after LLETZ.	Hysterectomy (n=59) CIN1 at treatment (n=29)	LLETZ	CIN2/3 (n=180)
Torne	2012	Spain	Prospective	132/132	36.2	patients consecutively diagnosed with CIN2/3 by colposcopically directed biopsy or ECC $\leq 90d$ pre-treatment, who underwent conisation by LLETZ	Not documented.	LLETZ	CIN2/3 (n=132)

Abbreviations: AIS, adenocarcinoma in situ; CIN2, cervical intra-epithelial neoplasia grade two; CIN3, cervical intra-epithelial neoplasia grade three; DNA, deoxyribonucleic acid; HC2, hybrid capture-2 assay; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; LBC, liquid-based cytology; LLETZ, large loop excision of the transformation zone; mRNA, messenger ribonucleic acid; Pap, papanikolau smear.

Tabelle 5.42 Test characteristics, and duration of follow-up of included studies

Study	hrHPV-DNA test (primer)	Timing testing	Gold standard verification	Timing Follow-up Mean (range)
Chua, 1997	Nested PCR (my09/11-gp5+/6+)	3	Not documented	46
Nobbenhuis, 2001	PCR (GP5+/6+)	6	Colposcopy + targeted biopsy in case of abnormal cytology.	24
Zielinski, 2003	HC2	3	Colposcopy + targeted biopsy.	29 (2-65)
Cecchini, 2004	PCR (non-consensus)	6	Colposcopy + targeted biopsy for all women at 6m and 12m post-treatment. Subsequently, annually in case of abnormal cytology (ASCUS+)	23 (11-40)
Sarian, 2004	HC2	5	Colposcopy + targeted biopsy for all women during 2 follow-up visits (5m,12m post-treatment) .	18
Alonso, 2006	HC2	6	Colposcopy for all women at 6m, 12m, 18m, 24m post-treatment. Biopsies were performed in case of an abnormal transformation zone, or in case of ≥ 1 positive test result (ASCUS+, hrHPV+). When the transformation zone was not/partially visible or no colposcopy abnormality was identified, an endocervical curettage was performed.	20 (6-66)
Kreimer, 2006	HC2	4.5	Colposcopy + targeted biopsy every 6m for 2y (after onset of the study).	24
Verguts, 2006	HC2	4.5	Colposcopy + targeted biopsy for all women at 6m intervals for 2y. An additional colposcopy was performed in case of abnormal cytology (ASCUS+)	24
Fambrini, 2008	PCR (non-consensus, E6/E7)	6	Colposcopy + targeted biopsy for all women at 3m, 6m, 12m, 18m, and 24m post-treatment, and annually afterwards.	25 (19-30)
Aerssens, 2009	PCR (SPF10)	6	Colposcopy for all women at 6w, 6m, 12m, 24m post-treatment . Biopsy was taken in case of abnormal colposcopy (LSIL+) or cytology (ASCUS+). ECC was performed if cytology was positive and colposcopy was negative.	22 (4-32)
Bais, 2009	PCR (GP5+/6+)	6	Colposcopy + targeted biopsy for all women at the end of the study (24m post-treatment, or at time of re-treatment). During the study, colposcopy was performed in case of ASCUS+ and hrHPV-positivity.	24

Study	hrHPV-DNA test (primer)	Timing testing	Gold standard verification	Timing Follow-up Mean (range)
Kang, 2010	HC2	24	Colposcopy + targeted biopsy in case of ASCUS+ or hrHPV-positivity at 6, 12, 18, 24m follow-up.	24
Smart, 2010	HC2	6	Colposcopy + targeted biopsy in case of ASCUS+.	9 (3-18)
Heymans, 2011	PCR (non-consensus, E6/E7)	6	Colposcopy + targeted biopsy for all women post-treatment Controls: ≥ 2 subsequent negative cytology smears during ≥ 24 m follow-up	24
Trope, 2011	Amplicor (L1)	6	Colposcopy (+ biopsies) for all women. At 6m follow-up: biopsy was taken in case of LSIL+/hrHPV+, HSIL+, or abnormal colposcopy. At 12m follow-up: a biopsy was taken if indicated by mRNA+, or DNA+, or ASCUS+, or abnormal colposcopy. If cytology was abnormal and/or hrHPV test was positive and colposcopy was normal, random biopsies and ECC were taken. All test results during the 18-month follow-up were reconciled with the Norwegian Cancer Registry.	(6-18)
Ryu, 2011	HC2	6	Colposcopy + targeted biopsy for all women at 3, 6, 12, 18, 24m post-treatment.	25 (4-60)
Torne, 2012	HC2	6	Patients with ASC-H, LSIL, or HSIL: Colposcopy + targeted biopsy or ECC (TZ not/partially visible, or normal colposcopy) . Patients with ASC-US and/or an isolated HPV+ test result: colposcopy. Targeted biopsy or ECC only in case of abnormal colposcopy or if TZ not/partially visible. Colposcopies were performed at 6, 12, 18, and 24m follow-up.	24

5.3.2.9.4. GRADE Profil

All included studies were prospective, except for two that had a case-control design → basic evidence of moderate quality ⊕⊕⊕⊖

Tabelle 5.43 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	All included studies were prospective , except for two that had a case-control design.	No (-0)
Inconsistency	Overall, included studies were heterogeneous with regard to their study characteristics.	Yes (-1)
Indirectness	No	No (-0)
Imprecision	Compared to cytology, hrHPV-DNA testing at 3-9 months post-treatment was significantly more sensitive, but significantly less specific to predict residual/recurrent CIN2+. The pooled values for relative sensitivity and specificity were 1.29 (95% CI: 1.18-1.40) and 0.94 (95% CI: 0.90-0.99), respectively. Combined testing for hrHPV-DNA and cytology at 3-9 months after treatment was equally sensitive (ratio 1.07, 95% CI: 0.97-1.17) but less specific (ratio 0.93, 95% CI: 0.88-0.97), compared to HPV-testing alone	No (-0)
Publication bias, other	No information	No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	The pooled values for relative sensitivity and specificity were 1.29 (95% CI: 1.18-1.40)	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0)*

Conclusion: evidence of low quality ⊕⊕⊖⊖

5.3.2.9.5. Ergebnisse

5.3.2.10. Nachbetreuung – Biomarker

5.3.2.10.1. Fragestellung

PICO Frage: s. 5.3.2.9.

5.3.2.10.2. Recherchestrategie

The following search-string was used to identify relevant studies:

((cancer OR carcinoma OR dysplas* OR neoplas* OR CIN OR SIL) AND (cervix OR cervical) OR vaginal smears[MeSH] OR Cervix Neoplasm [Mesh]))

AND

(treatment OR conisation OR conization OR leep OR LEEP OR LETZ OR cryotherapy)

AND

(HPV OR human papillomavirus OR papillomavirus OR mRNA OR p16)

Studies were eligible if (1) women were treated for histologically-confirmed CIN, (2) an assessment of margin status was performed at time of treatment or women were tested with another biomarker (hrHPV genotyping, HPV type-specific persistence, mRNA, p16) between 3-9 months post-treatment, (3) women had a hrHPV-DNA test and/or cytology between at 3-9 months post-treatment, (4) women were followed-up for at least 18 months, and (5) colposcopy and targeted biopsy was performed on all women or women with at least one positive test result. Treatment failure was defined as follow-up histological diagnosis of CIN2+ or CIN3+ (or CIN1+).

The following outcome measures were assessed:

- treatment failure rate (prevalence of residual/recurrent CIN2+)
- absolute accuracy of margin status to detect CIN2+ or CIN3+
- relative accuracy of margin status versus HPV-DNA testing or cytology to detect CIN2+ or CIN3+
- absolute accuracy of testing with a biomarker to detect CIN2+ or CIN3+
- relative accuracy of testing with a biomarker versus HPV-DNA testing or cytology to detect CIN2+ or CIN3+

5.3.2.10.3. Auswahl Publikationen - Margin status to predict residual/recurrent disease

Our systematic literature search resulted in 30 studies containing accuracy data on the status of the resection margins. From this list, nine studies [76-79, 85, 90, 91, 93, 94] could be pooled in a meta-analysis because they had similar characteristics. Firstly, the disease treated and the disease outcome was histologically identified CIN2+. Secondly, a comparator HPV-DNA test and/or cytology was performed three to nine months post-treatment. Thirdly, the follow-up time was 18 months or more. One study had a case-control design[79], while the other eight were prospective studies[76-78, 85, 90, 91, 93, 94].

5.3.2.10.4. Auswahl Publikationen - Using other biomarkers to predict residual/recurrent disease

A systematic literature search, using the predetermined inclusion criteria, yielded merely a limited number of studies that documented accuracy data for the use of a

biomarker to predict post-treatment disease and had a sufficient follow-up interval (at least 18 months). Therefore inclusion criteria were extended. As a result, three studies [76, 95, 96] were found assessing the accuracy of mRNA testing, and five studies [80, 84, 86, 91, 97] using HPV type-specific persistence as a biomarker for residual/recurrent disease. All eight studies allowed comparison with hrHPV-DNA testing and/or cytology. However, the study characteristics of these studies were too diverse to allow meta-analytical pooling. Consequently, in this report, a literature review is performed enlisting and discussing the available evidence.

5.3.2.10.5. GRADE Profil - Margin status to predict residual/recurrent disease

Nine studies could be pooled in a meta-analysis because they had similar characteristics → basic evidence of moderate quality ⊕⊕⊕⊖

Tabelle 5.44 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	No	No (-0)
Inconsistency	Significant heterogeneity of the margin positivity rate in the meta-analysis ($I^2=89\%$, $p=0.000$), which could explain the poor correlation between positive section margins and residual/recurrent disease.	Yes (-1)
Indirectness	No	No (-0)
Imprecision	The sensitivity of margin status was 27% lower than that of HPV-DNA testing, resulting in a relative sensitivity of 0.73 (95% CI: 0.63-0.86). The specificities of margin status and HPV-DNA testing were similar, with a specificity ratio of 1.04 (95% CI: 0.97-1.11) The pooled sensitivity and specificity ratio were 0.90 (95% CI: 0.75-1.10) and 0.95 (95% CI: 0.85-1.07)	No (-0)
Publication bias, other	No information	No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	No	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0)*

Conclusion: evidence of low quality ⊕⊕⊖⊖

5.3.2.10.6. GRADE Profil - Using other biomarkers to predict residual/recurrent disease

Three studies were found assessing the accuracy of mRNA testing, and five studies using HPV type-specific persistence as a biomarker for residual/recurrent disease. All eight studies allowed comparison with hrHPV-DNA testing and/or cytology. However,

the study characteristics of these studies were too diverse to allow meta-analytical pooling.

→ Basic evidence of low quality ⊕⊕⊕⊖

Tabelle 5.45 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	No	No (-0)
Inconsistency	The study characteristics of these studies were too diverse to allow meta-analytical pooling.	Yes (-1)
Indirectness	No	No (-0)
Imprecision	No	No (-0)
Publication bias, other	No information	No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	No	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0)*

Conclusion: evidence of very low quality ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 5.46 GRADE evidence profile

# studies (N)	Quality of evidence							
	Absence of study limitations	Consistency	Directness (outcome, representativity Germany)	Precision	Absence publication bias	Large effect	Dose-effect relation	Bias lowering effect
Outcome 1: Margin status to predict residual/recurrent disease								
9	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Outcome 2: Using other biomarkers to predict residual/recurrent disease								
8	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No

5.3.2.10.7. Zusammenfassung

Siehe hierzu auch: Zusammenstellung der Evidenzberichte von M.Arbyn unter:
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom-Praeventation.89.0.html>

Tabelle 5.47 Pooled relative sensitivity and specificity of mRNA testing compared to HPV-DNA testing to detect CIN2+ and CIN3+

	Number of studies (test combination)		Sensitivity ratio (95% CI)		Specificity ratio (95%CI)	
	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
mRNA versus validated HPV-DNA testing						
mRNA >5types	6	4	0.99 (0.95-1.04)	1.01 (0.98-1.04)	1.05 (1.03-1.07)	1.05 (1.02-1.07)
mRNA 5types	2	1	0.77 (0.65-0.90)	0.69 (0.50-0.97)	1.12 (1.10-1.13)	1.12 (1.10-1.13)

Tabelle 5.48 Pooled relative sensitivity and specificity (95% CI) of mRNA testing compared to LBC testing at cut-off ASC-US and LSIL, to detect CIN2+ and CIN3+

	Number of studies (test combination)		Sensitivity ratio (95% CI)		Specificity ratio (95%CI)	
	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+	CIN2+	CIN3+
mRNA versus LBC (ASC-US)						
mRNA >5types	4	3	1.14 (0.88-1.49)	1.21 (1.03-1.42)	1.01 (0.94-1.08)	0.98 (0.94-1.01)
mRNA 5types	2	1	0.87 (0.58-1.31)	0.69 (0.50-0.97)	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.01)
mRNA versus LBC (LSIL)						
mRNA >5types	3	2	1.32 (0.97-1.81)	1.25 (0.77-2.03)	0.95 (0.91-0.98)	0.94 (0.90-0.98)
mRNA 5types	2	1	1.00 (0.60-1.67)	0.73 (0.51-1.03)	0.96 (0.96-0.99)	0.97 (0.96-0.98)

5.3.3. Systematische Recherchen der Leitlinienkoordination

5.3.3.1. Computer-unterstützte Zytologie

5.3.3.1.1. Fragestellung

Tabelle 5.49 PICO Fragen zum Thema "Computer-unterstützte Zytologie"

Schlüsselfrage/ <u>Evidenzgrundlage</u>	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Ist die Computer-unterstützte Zytologie zum Screening besser geeignet als die konventionelle Zytologie?	Screening-population	Computer-unterstützte Zytologie	Konventionelle -Zytologie	Histologie (PE, Konus, ECC, HE) Konventionelle-Zytologie	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien
Ist die Computer-unterstützte Zytologie zum Screening besser geeignet als die Dünnschicht-Zytologie?	Screening-population	Computer-unterstützte Zytologie	Dünnschicht-Zytologie	Histologie (PE, Konus, ECC, HE) Konventionelle-Zytologie	Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom) Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	Kohortenstudien Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routinedaten

5.3.3.1.2. Recherchestrategie

Am 10.03.2015 wurde Medline ohne Zeitlimits mit folgenden Stickworten durchsucht:

"Autopap" or "AutoPap" or "Focalpoint" or "FocalPoint" or "ThinPrep imaging system" or "thinprep imaging system" or "ThinPrep Imager" or "thinprep imaging system"
"computerassistance" or "computer-assistance" or "computerassisted" or "computer assisted"

AND

"cervical"

AND

"cytology"

Es wurden zu "Autopap" 48, zu "Focalpoint" 31, zu "ThinPrep imaging system/imager" 47 und zu computer-assistance 29, insgesamt 155 Publikationen gefunden. Zu "computerassisted" or "computer assisted" wurden 2653 bzw. 2642 Publikationen gefunden. Diese wurden nicht nachgesehen.

5.3.3.1.3. Auswahl Publikationen

Aus verschiedenen Gründen (Duplikate, nicht-zervikal, Text nur in Chinesisch, nur Rescreening, kein Methodenvergleich, Vorversionen der Systeme) wurden davon 44 Publikationen zu AP, 18 zu FP, 24 zu IS und 27 zu CAS (zusammen 113) ausgeschlossen.

4 AP, 13 FP, 23 IS, 2 CAS (zusammen 42) verblieben.

Da nur 3 RCTs und 2 weitere prospektive Studien (alle nur für das Imaging System) gefunden wurden, wurden auch Beobachtungsstudien (observational studies) eingeschlossen, um eine größere Evidenzbasis zu erhalten.

9 Studien verglichen das Focalpoint (früher Autopap) -System mit manuell ausgewerteter Zytologie (davon 6 mit konventioneller Zytologie und 3 mit Surepath-LBC) und 16 das Imaging System mit manuell ausgewerteter Zytologie (davon 2 mit konventioneller Zytologie und 12 mit Thinprep-LBC und 2 mit beiden)

Bei denen alle Teilnehmerinnen oder zumindest alle mit zytologischen Auffälligkeiten eine Goldstandard-Verifizierung mit Kolposkopie und Biopsie von Herdbefunden erfuhren.

5.3.3.1.4. GRADE Profil

Die meisten Studien (19 von 25) waren retrospektiv bzw. parallel → niedriges Grundevidenzniveau (⊕⊕⊖⊖).

Tabelle 5.50 Items up- or downgrading quality of evidence

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design	No	No (-0)
Inconsistency	Significant heterogeneity between the studies.	Yes (-1)
Indirectness	No	No (-0)
Imprecision	No	No (-0)
Publication bias, other	No information	No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	No	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0)*

Conclusion: evidence of low very quality ⊕⊖⊖⊖

5.3.3.2. Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge

5.3.3.2.1. Fragestellung

Tabelle 5.51 PICO Frage zum Thema "Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge"

Schlüsselfrage	Population	Intervention	Comparison	Referenzstandard	Outcome	Studiendesigns
Sind Einladungsschreiben eine effektive Möglichkeit, die Teilnahmerate zu erhöhen?	Frauen die nicht an der Früherkennung teilnehmen (Non-responder)	Einladungsschreiben	Abwarten	Erkrankungshäufigkeit der Vorsorgeverweigerer	Reduktion der Mortalität durchs Zervixkarzinom, Gewinn an (quality-adjusted) life-years Reduktion der Morbidität durchs Zervixkarzinom: Krebsinzidenz (Ib+) Reduktion der Krebsinzidenz (inkl. mikroinvasives Karzinom) Reduktion der Inzidenz von CIN3 oder schlechter (CIN3+) Erhöhte Detektionsrate von CIN3+ oder CIN2+ Erhöhte Testpositivität mit höherem, ähnlichem oder kaum verringertem PPW	Randomisierte klinische und populations-basierte Studien Kohortenstudien Fall-Kontroll-studien Trend Studien, Studien an Routinedaten

5.3.3.2.2. Recherchestrategie

Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) was used to search for “invitation AND cervical cancer screening” and “letter AND cervical cancer screening” with the limits “Meta-Analysis, Systematic Reviews” on Oct 2nd 2013. This search yielded 11 and 8 results, respectively. After elimination of duplicates, irrelevant articles or other languages than English or German there were 5 meta-analyses/ systematic reviews covering the topic of invitation to cervical cancer screening that could be used to answer this PICO question. A sixth study (Stone 2002) that was not included in the search results was also considered.

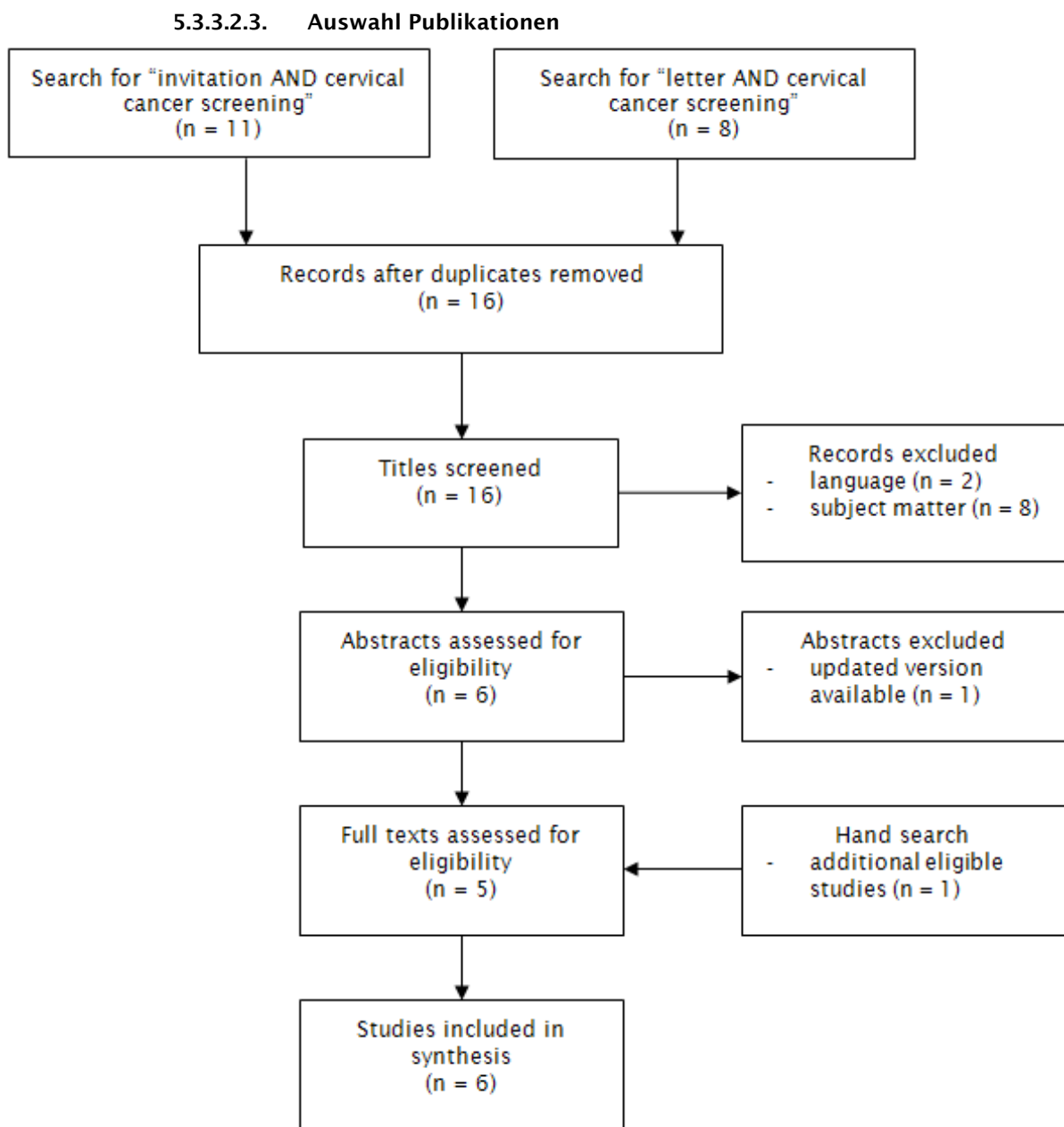


Abbildung 5.4 Prisma flow chart for the retrieval of studies

Searchstrings:

invitation[All Fields] AND (("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])) AND Meta-Analysis[ptyp]

→ results: 11

("letter"[Publication Type] OR "correspondence as topic"[MeSH Terms] OR "letter"[All Fields]) AND (("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])

→ results: 8

5.3.3.2.4. GRADE Profil

Metaanalysen und systematische Reviews von RCT's und Kohortenstudien zur Fragestellung, daher moderates Grundevidenzniveau (⊕⊕⊕⊖).

Items downgrading quality of evidence		Downgrading
Bias, design		No (-0)
Inconsistency		No (-0)
Indirectness	Most studies that were evaluated in the meta-analyses were conducted in organized screening settings and the results are therefore not easily transferrable to Germany.	Yes (-1)
Imprecision		No (-0)
Publication bias, other		No (-0)
Items upgrading quality of evidence		
Large effect	No	No (+0)
Dose-effect correlation	No	No (+0)
Confounding factors neutralising effects	No	No (+0) ^o

Aufgrund der Indirectness der Studien Abzug von einem Punkt, daher insgesamt niedriges Evidenzniveau (⊕⊕⊖⊖).

5.3.3.2.5. Ergebnisse (copy – paste from the cited source)

Black 2002:

- Letters of invitation only (Byles 1995 Australia – 1950 women): 40% increase compared to no intervention control

- Personalized invitation from FP (Bowman 1995 – 439 women): 12% difference in rates compared to other mailings and control

Camilloni 2013:

- letter vs. letter + postal reminder (RR = 1.71 95% CI: 1.60-1.83) 2 studies – 98652 women (Eaker 2004 Sweden; Morrell 2005 Australia)
- GP's signature on invitation letter vs. standard letter generally signed by a local health service provider (RR = 1.20 95% CI: 1.10-1.30) 2 studies – 4536 women (Bowman 1995 Australia; Segnan 1998 Italy)
- scheduled appointment vs. open appointment (RR = 1.49 95% CI: 1.27-1.75) 3 studies – 4807 women (Pritchard 1995 Australia; Segnan 1998 Italy; Wilson 1987 UK)

Everett 2011 (Cochrane):

- Meta-analysis of twelve trials (Binstock 1997; Bowman 1995; Buehler 1997; Burack 1998; Burack 2003; Del Mar 1998; Hunt 1998; Lancaster 1992; McDowell 1989; Morrell 2005; Pierce 1989; Stein 2005), assessing 99,651 participants, found that women who received invitation letters to attend cervical screening programs had a significantly higher uptake of screening than women who received usual care or no invitation (RR= 1.44, 95% CI: 1.24 to 1.52).
- The trial of Bowman 1995, which assessed 86 participants, found little difference between GP invitation letters and health clinic invitation letters in the uptake of cervical screening (RR = 1.69, 95% CI: 0.75 to 3.82).
- In the trial of Segnan 1998, which assessed 4028 participants, women who received GP letters to attend a cervical screening program had a significantly higher uptake of screening than those who received invitation letters from program coordinators (RR = 1.13, 95% CI: 1.05 to 1.21).
- Meta-analysis of four trials (Bowman 1995; Pritchard 1995; Segnan 1998; Wilson 1987), assessing 4706 participants, found that women who were given letters with a fixed appointment to attend a cervical screening program had a significantly higher uptake of screening than women who received letters with an open invitation (RR= 1.57, 95% CI 1.43 to 1.72).
- In the trial of Pritchard 1995, which assessed 177 participants, women who received letters with a fixed appointment to attend a cervical screening program had a significantly higher uptake of screening than the control group (RR = 1.80, 95% CI: 1.04 to 3.11).
- Meta-analysis of four trials (Binstock 1997; McDowell 1989; Stein 2005; Vogt 2003), assessing 2342 participants, found that women who received a telephone invitation had a significantly higher uptake of screening than those in the control group (RR=2.16, 95% CI: 1.70 to 2.74).

- Meta-analysis of four trials (Bowman 1995; Pritchard 1995; Somkin 1997; Vogt 2003), assessing 2998 participants, found that women who received letters with an open invitation to attend a cervical screening program had significantly higher uptake of cervical screening than women in the control group (RR= 1.61, 95% CI: 1.15 to 2.26).
- The trial of Vogt 2003, which assessed 276 participants, found a significant difference in the uptake of screening between women who received a face to face invitation and those in the control group (RR = 3.14, 95% CI: 1.97 to 5.01).
- The trial of Stein 2005 which assessed 316 participants, found no statistically significant difference in the uptake of screening between women who received a celebrity endorsed letter of invitation and those in the control group (RR = 2.15, 95% CI: 0.25 to 18.15).
- Meta-analysis of two trials (Binstock 1997; McDowell 1989), assessing 1899 participants, found that women who received telephone invitations to attend a cervical screening program had a significantly higher uptake of screening than women given invitation letters (RR = 1.32, 95% CI: 1.15 to 1.53). The trial of Hunt 1998, which assessed 123 participants, found no statistically significant difference between face to face invitations and invitation letters in the uptake of cervical screening (RR = 2.10, 95% CI: 0.40 to 11.05).

Ferroni 2012:

- The invitation letter vs. no intervention showed significantly more participation (RR=1.52 95%CI 1.28-1.82) 12 studies – 15574 women (Binstock 1997 USA; Bowman 1995 Aus; Buehler 1997 Can; Burack 1998 USA; Lancaster 1992 UK; McDowell 1989 Can; Mitchell 1991 Aus; Pierce 1989 UK; Pritchard 1995 Aus; Somkin 1997 USA; Stein 2005 UK; Vogt 2003 USA)
- The effect of a GP reminder showed no significant effect when compared with no intervention for cervical screening (RR=1.16 95% CI 0.76, 1.78). 1 study – 662 women (McDowell 1989 Can)

Tseng 2001:

- The pooled odds ratio showed that patients who received letter reminders were significantly more likely to return for screening than those who did not (OR, 1.64; 95% CI, 1.49 to 1.80) **10 studies – 20722 women** (Binstock USA 1997; Bowman Australia 1995; Buehler Canada 1997; Burack USA 1997; Hogg Canada 1998; Kvale USA 1999; McDowell Canada 1989; Pierce UK 1989; Pritchard Australia 1995; Somkin USA 1997)
- The studies evaluating those in lower socioeconomic groups (**2 studies – 11434 women** (Hogg Canada 1998; Kvale USA 1999)) had a smaller response (odds ratio [OR], 1.16; 95% confidence interval [CI], 0.99 to 1.35) than those studies using mixed populations (**8 studies – 9288 women** (Binstock USA 1997; Bowman

Australia 1995; Buehler Canada 1997; Burack USA 1997; McDowell Canada 1989; Pierce UK 1989; Pritchard Australia 1995; Somkin USA 1997) (OR, 2.02; 95% CI, 1.79 to 2.28).

Zusammenfassung

All meta-analyses/ systematic reviews showed a significantly increased participation rate among women receiving invitation letters compared to no invitation. The effect varied between RR 1.44 and 1.74.

The response rate was lower among women with lower socioeconomic status (Tseng 2001; Claus 2010 - Soziale Determinanten der Nichtteilnahme an der MARZY-Studie).

Women who received GP letters to attend a cervical screening program had a significantly higher uptake of screening than those who received invitation letters from program coordinators (effect between RR 1.13 and 1.20), but this could not be approved by all studies.

Women who received letters with a fixed appointment to attend a cervical screening program had a significantly higher uptake of screening than the control group (RR between 1.49 and 1.57).

Most studies that were evaluated in the meta-analyses were conducted in organized screening settings and the results are therefore not easily transferrable to Germany.

No data was found regarding costs or time expenditure.

6. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

6.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 6.1), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 6.1: verwendete Empfehlungsgrade

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

6.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohen Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung

auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

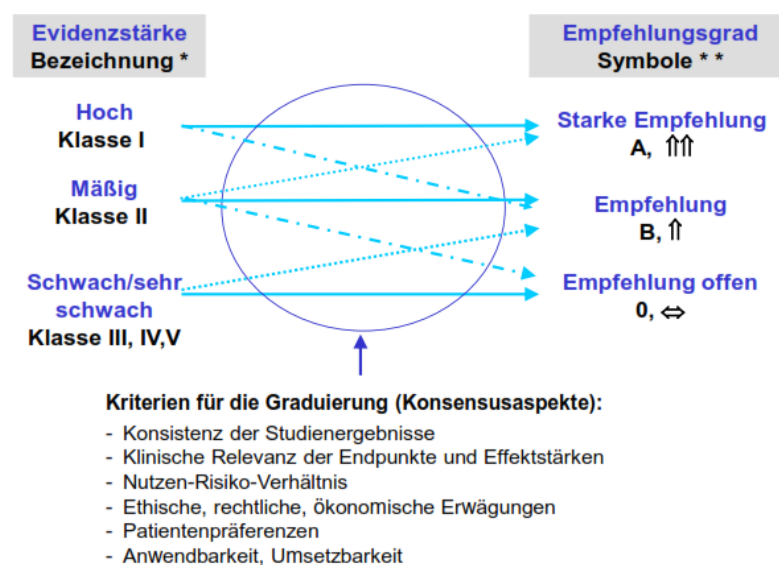


Abbildung 6.1 Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“). Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [98]

6.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenzen

Die Erstellung der Statements und Empfehlungen dieser Leitlinie erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses entsprechend der Vorgaben des AWMF-Regelwerks [99]. Neben Telefonkonferenzen der AGs, die hier nicht näher erläutert werden, fanden in der Zeit von Dezember 2012 bis Mai 2015 insgesamt 7 Konferenzen der Gesamtleitliniengruppe statt (s. Tabelle 6.2). Die jeweiligen Protokolle liegen der zentralen Leitlinienkoordination vor und können dort eingesehen werden.

Tabelle 6.2 Treffen der Gesamtleitliniengruppe

Treffen	Datum	Agenda
Kick-Off Meeting	07.12.2012	Ziele, Inhalte, Termine, Verantwortlichkeiten. Offene Fragen. Grobplanung. Themenkomplexe, Fragestellungen, Evidenzgrundlage. Primäre Literaturrecherche durch externe Anbieter mit Kostenvoranschlägen.
1. Konsensus-konferenz	15.11.2013	Externe Bewertung der Interessenkonflikte (K. Lieb, D. Klemperer). Das GRADE-System. Eigene AG Kolposkopie. Kapitel „Epidemiologie“. Kapitel „Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge“
2. Konsensus-konferenz	21.03.2014	PICO-Fragen Kapitel Kolposkopie. GRADE Endpunkte. Kapitel: „Pathologische, zytologische und virologische Grundlagen“, „Primäre Prävention (HPV-Impfung)“, „Biomarker“, „Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge“, „Nachbetreuung“. Münchner Nomenklatur III.
3. Konsensus-konferenz	13.06.2014	Austritt von AG-CPC, AZÄD, BVF und DGZ aus der Leitliniengruppe am 12.05.2014, Neubesetzung der AG-Leitungen 4.1 „Sekundärprävention – Zytologie“ und 6.2 „Kolposkopie“. Neueinrichtung einer AG 13 „Alternativ- und Komplementärmedizin“. Kapitel „Testverfahren, Biomarker“, „Epidemiologie“, „Komplementär- und Alternativmedizin“, „Biomarker“, „Nachbetreuung“
4. Konsensus-konferenz	26. und 27.09.2014	Kapitel „Schwangerschaft“, „Epidemiologie“, „Sekundärprävention – Zytologie“, „Therapie“, „Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus“, Bericht über die externe Aufarbeitung „HPV vs. Zytologie“ (Jos Kleijnen)
5. Konsensus-konferenz	16. und 17.01.2015	Zusätzliche PICO Fragen zum Kapitel „Therapie“. Kapitel „Kolposkopie“, „Sekundärprävention – HPV“, „Sekundärprävention – Zytologie“, „Screeningintervalle, Altersgrenzen“, „Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus“, „Versorgungsstrukturen“
6. Konsensus-konferenz	17.04.2015	Diskussion des G-BA Beschlusses zur Neuausrichtung des Zervixkarzinomscreenings vom März 2015. Kapitel „Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung“, „Screeningintervalle, Altersgrenzen etc.“, „Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus“, „Versorgungsstrukturen“
finale Telefonkonferenz		Diskussion der eingegangenen Kommentare aus der Konsultationsfassung und Konsentierung des Vorgehens, sowie finale Absegnung der Gesamtleitlinie und des Leitlinienreports.

Im Rahmen der Konsensuskonferenzen wurde durch die Methodiker Dr. M. Follmann und Dr. M. Nothacker (beide zertifizierte Leitlinienberater der AWMF) ein moderierter,

mehrteiliger nominaler Gruppenprozess mit Hilfe eines anonymen elektronischen TED-Systems durchgeführt:

- Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenzen erhielten die zu konsentierenden Empfehlungen und Statements mit den zugehörigen Hintergrundtexten jeweils im Vorfeld der Treffen sowie als Tischvorlage.
- Die zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen wurden einzeln präsentiert.
- Ergänzung- oder Alternativvorschläge wurden gesammelt.
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator.
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare
- Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen

Diese Schritte wurden für jede Aussage / Empfehlung wiederholt

Des Weiteren fanden ein Präsenztreffen und eine abschließende Telefonkonferenz für die Erstellung der Qualitätsindikatoren unter Moderation der externen Anbieter (DKG, Frau Dr. Wesselmann MBA) statt.

Eine finale Telefonkonferenz wurde nach Abschluss der Konsultationsfassung abgehalten.

Tabelle 6.3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Sofern für eine spezifische Fragestellung konsentiert wurde, dass keine systematische Literaturrecherche durchgeführt werden soll, ist die Empfehlung zusätzlich mit dem Hinweis „Expertenkonsens (EK)“ gekennzeichnet.

7. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Onkologischen Leitlinienprogramms [100].

Die Generierung der Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

7.1. Bestandsaufnahme

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

cervical/cervix/malignan/dysplas/neoplasm/tumor/tumour/cancer/carcinoma/early detection/screening/HPV/cytology/vaginal smears

Intervention: quality/health/performance und indicator(s)/measure(s)

Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Bei der Suche erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums. Berücksichtigt wurden Arbeiten in deutscher oder englischer Sprache.

Bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgte keine Einschränkung.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

7.1.1. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

- AQUA-Institut, Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über <http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html>
- AQUA-Institut, QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante Versorgung über Ordner im Büro DR (nicht online verfügbar)
- BQS-Institut, Qualitätsindikatorendatenbank über <http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/>
- GKV-Spitzenverband, Qualitätsindikatoren-Thesaurus über <http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php>
- GKV-Spitzenverband, Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über <http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp>
- KBV, AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über <http://www.kbv.de/23546.html>

7.1.2. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

- AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators über <http://www.qualityindicators.ahrq.gov/>
- AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse über <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/>
- AMA (American Medical Association) Set of Indicators <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/physician-consortium-performance-improvement.page?>

- ASCO (American Society of Clinical Oncology) National Initiative for Cancer Care Quality <http://www.asco.org/institute-quality/national-initiative-cancer-care-quality-niccg>
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative <http://qopi.asco.org/index.html>
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) + NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Set of quality indicators <http://www.asco.org/institute-quality/asco-nccn-quality-measures>
- CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators über http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html
- CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.Ulj9iW25OH4
- ISD Scotland Health Indicators über <http://www.indicators.scot.nhs.uk/Reports/Main.htm>
- Healthcare Improvement Scotland
- http://www.healthcareimprovementscotland.org/programmes/cancer_care_improvement/cancer_resources/cancer_qpis.aspx
- JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) über http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx
- NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement über <https://mqi.ic.nhs.uk/>
- NQF (National Quality Forum) Performance Measures über <http://www.qualityforum.org/QPS/> → Find Measures
- OECD Health Care Quality Indicators über <http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm>
- RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools) über http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html
- Niederländisches onkologisches Leitlinienprogramm – Oncoline über www.oncoline.nl

7.1.3. Literaturdatenbanken

- Medline über <http://www.pubmed.org>
- The Cochrane Library über <http://www.thecochranelibrary.com>

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter „Recherchestrategien“ dargelegt.

7.1.4. Freie Internetrecherche

Mit den unter 7.1 aufgeführten Begriffen wurde unter Verwendung mehrerer Suchmaschinen (Google, duckduckgo, ecosia) im Internet gesucht.

Die Recherche national und international bereits bestehender Qualitätsindikatoren in den genannten Quellen erfolgte mit folgender Recherchestrategie:

Tabelle 7.1 PubMed (26. November 2015)

Search	Query	Items found
#34	Search (#33 and #30)	147
#33	Search ((#32 and #31))	76045
#32	Search (#29 or #13)	7181034
#31	Search (#9 or #11)	105462
#30	Search (((quality indicator*[tw] or performance indicator*[tw] or health indicator*[tw] or quality measure*[tw] or performance measure*[tw] or health measure*[tw])))	33660
#29	Search ("Early Detection of Cancer"[Mesh] or "Mass Screening"[Mesh] or "cytology" [Subheading] or "Alphapapillomavirus"[Mesh])	3503712
#13	Search "early detection" or screening or HPV or cytology or vaginal smears	7180586
#11	Search ((cervic*[tw]) and (malignan*[tw] or dysplas*[tw] or neoplasm*[tw] or tumor*[tw] or tumour*[tw] or cancer*[tw] or carcinoma*[tw]))	105453
#9	Search ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] or "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh])	62576

Anzahl der Treffer: 147. Nach Titel- und Abstractsichtung: 10

Tabelle 7.2 Cochrane (26. Oktober 2015)

ID	Search	Hits
#1	cervical cancer	3115
#2	(quality or performance or health):ti	37333
#3	(indicator or indicators or measure or measures):ti	4320
#4	cervical neoplasm	622
#5	cervical dysplas*	321
#6	#1 or #4 or #5	3334
#7	#2 and #3	658
#8	#6 and #7	3

Anzahl der Treffer nach Titel und Abstractsichtung: 3. Davon neu gegenüber PubMed(Medline):2. Davon relevant:0

Tabelle 7.3 Nationale Organisationen/Trefferzahlen

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html	0
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
BQS-Institut	Qualitätsindikatorendatenbank über http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php	9
GKV-Spitzenverband	Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp	0
KBV	AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über http://www.kbv.de/23546.html	0

Tabelle 7.4 Internationale Organisationen/Trefferzahlen

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/	0
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse	http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/	8
AMA (American Medical Association)	http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/physician-consortium-performance-improvement.page	1
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	http://www.cihiconferences.ca/indications/2012/definitions12_e.html	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.UJ9iW25OH4	3
Healthcare Improvement Scotland	http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis.aspx	0
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accruntability_measures.aspx	0

Institution	Quelle	Treffer
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	https://mqi.ic.nhs.uk/	0
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/	1
OECD Health Care Quality Indicators	http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgien)	https://kce.fgov.be/	0

Die Recherche führte zu 50 nationalen/internationalen QI, die in einem Dokument zusammengefasst wurden (siehe 7.2).

7.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens (siehe 7.3) aus den starken Empfehlungen der Leitlinie (n= 41) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Diese Liste und das Dokument mit den nationalen/internationalen QI wurden den Mitgliedern der AG im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

7.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)

Die Treffen der AG QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe, je einem Vertreter der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 04.12.15 statt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozeßablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Außerdem wurde die unter 7.2 generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie und der nationalen/internationalen QI diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Folgende Ausschlußkriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

	Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen QI			
Kürzel	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

7.4. Bewertung

Das vorselektierte Set der 10 potentiellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie mittels eines standardisierten Bogens durch das interdisziplinäre Gremium der Leitliniengruppe bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewerter seitens der klinischen Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG pro Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Für die Indikatoren 1-5 (= Screening-Indikatoren) wurden die Kriterien 3 und 5 nicht in die Bewertung einbezogen, da die Teilnahme am Screening nicht durch die Leistungserbringer beeinflusst werden kann und die Dokumentationsanforderungen bisher naturgemäß noch nicht bekannt sind. Angenommen wurden die QI, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 bzw. 1 und 2 mit „ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am QI Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator		Empfehlung oder Statement	Angaben der S3-Leitlinie Zervixkarzinom Prävention im Hinblick auf Qualitätsziel	
				Nein	Ja
1.	Z		1.		
	N				
1.	Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.				
2.	Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.				
3.	Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringer beeinflusst werden kann.				
4.	Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?				
5.	Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand				

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

7.5. Finale Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 17.12.2015 eine moderierte Telefonkonferenz in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert und das finale Set der 10 QI konsentiert wurden.

Das Set der konsentierten Qualitätsindikatoren findet sich in der Lang- und Kurzversion der Leitlinie.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der nationalen/internationalen QI und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat bzw. Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

8. Reviewverfahren und Verabschiedung

Nach Abschluss der Leitlinienarbeit erfolgte zunächst ein internes Reviewverfahren der Langversion und des Leitlinienreports durch OL (Dr. M. Follmann und T. Langer) und AWMF (Dr. M. Nothacker).

8.1. Konsultationsphase

Nach Abschluss der internen Begutachtung der Leitliniendokumente konnte die Leitlinie im Rahmen einer 6-wöchigen Konsultationsphase durch die Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Hierzu wurde eine Konsultationsfassung der Leitlinie auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie eingestellt und über mehrere Verteiler und Newsletter der beteiligten Organisationen zur Kommentierung der Konsultationsfassung aufgerufen.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation 87 Kommentare von 23 Personen oder Organisationen ein. Die Kommentare wurden zunächst durch das Leitliniensekretariat gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe im Rahmen einer Telefonkonferenz am 27.06.2016 diskutiert und konsentiert.

Inhaltliche Kommentare und die daraus resultierenden Änderungen mit Begründung ggf. auch bei Beibehaltung des ursprünglichen Textentwurfs können Tabelle 8.1 entnommen werden.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Ein gemeinsames Schreiben des Berufsverbands der Frauenärzte, der Deutschen Gesellschaft für Zytologie, der Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland, des Bundesverbands Deutscher Pathologen, des Berufsverbands zytologisch tätiger Akademiker Deutschlands und der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie mit Kommentaren zur Konsultationsfassung, das dem Leitliniensekretariat am 09.04.2016 zugestellt wurde, wurde durch die Leitlinienkoordination ebenfalls ausführlich bewertet, kommentiert, mit der Leitliniengruppe abgestimmt und beantwortet. Die in diesem Schreiben enthaltenen Kommentare und die entsprechenden Änderungen mit Begründung sind ebenfalls in Tabelle 8.1 zusammengefasst.

8.2. Berücksichtigung der Änderung der „Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs“ durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 2016

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“ publiziert¹.

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.

8.3. Verabschiedung durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

Die Zustimmung zur Freigabe der Leitlinie erfolgte im Rahmen der Konsultationsphase durch die Vorstände der folgenden beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen:

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)
- Deutsche Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)

¹ Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2713/> (Zugriff am 06.12.2017)

- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)
- Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG)
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)
- Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DKG, AGO
- Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
- Arbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (BLFG)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO), DKG Sektion B
- HPV-Management-Forum (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie PEG e.V.)
- Studiengruppe Kolposkopie e.V.
- Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der DGGG (AGII)
- DKFZ

Nach dem abschliessenden Delphiverfahren zur Berücksichtigung der geänderten Vorgaben des G-BA wurde die finale Fassung der Leitlinie von den o.g. Vorständen sowie dem Berufsverband der Frauenärzte (BVF) zustimmend zur Kenntnis genommen.

Tabelle 8.1 Kommentare zur Konsultationsfassung der Leitlinie und Reaktionen der Leitliniengruppe

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
1.	7.1/59/ Tab 7.1	4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.	4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die IVD CE Kriterien erfüllen.	<p>Hier wird in einer deutschen und/oder europäischen Leitlinie die FDA Zulassung als ein entscheidendes Qualitätskriterium genannt, was in seinem Qualitätsanspruch über die CE Kennzeichnung gestellt wird. Die Diskordanz unter den FDA zugelassenen Produkten ist beträchtlich. Auch die Performance-Charakteristika dieser Produkte sind nicht einheitlich Ref.</p> <p>(Rebolj et al. Disagreement between Human Papillomavirus Assays: An Unexpected Challenge for the Choice of an Assay in Primary Cervical Screening PLoS One. 2014; 9(1): e86835).</p> <p>Maßgeblich für das Inverkehrbringen ist ausschließlich die IVD CE Kennzeichnung.</p> <p>Laut INSTAND e.V. sind die Ergebnisse aller getesteten kommerziellen IVD CE-gekennzeichneten HPV-Tests zuverlässig und korrekt. Ref.</p> <p>(Zeichhardt et al. Ringversuche belegen hohe Qualität. Trillium Diagnostik 2015; 13(4): 220-221).</p>	<p>a. Hinweis auf FDA-Zulassung als „sollte“ Kriterium für den HPV-Test im Screening wird weggelassen.</p> <p>b. Ergänzung im Text (gelb): 7.1. Geeignete HPV Testverfahren ... 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.</p> <p>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.</p>		<p>Hinweis auf „FDA“ wird weggelassen, aber auf die Anforderungen für hoch kritische IVDs der Klasse C gemäß den Vorgaben der International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) hingewiesen.</p>
2.	7.1.	Dabei sind nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188, 189], sondern auch die Food and	Dabei sind die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188, 189] zu berücksichtigen:	<p>In Deutschland, als auch im gesamten Europäischen Wirtschaftsraum, ist generelle Voraussetzung für das In-Verkehr-Bringen von in-vitro Diagnostika das Vorliegen eines CE-Kennzeichens. Dieses System ist etabliert und hat sich bewährt. Ein Zulassungsverfahren aus einem Drittland darf daher keine Voraussetzung für die Eignung in Deutschland sein.</p>	s.o. (Kommentar Nr. 1)		s.o. (Kommentar Nr. 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Drug Administration (FDA) Zulassungskriterien zu berücksichtigen:		<p>Das FDA-Zulassungsverfahren ist zudem an die lokalen Gegebenheiten in den USA angepasst und daher nicht ohne weiteres auf andere Länder übertragbar.</p> <p>Hiervon unabhängig ist eine fehlende FDA Zulassung auch kein Hinweis darauf, dass ein Testverfahren eine solche Zulassung nicht erhalten könnte. Es ist in der Regel eine kommerzielle Entscheidung des Herstellers, einen Test nicht auf dem US-amerikanischen Markt zu vertreiben. Ist dies nicht geplant, ist eine FDA Zulassung entbehrlich und das Fehlen einer solchen keineswegs ein Indiz für ein Fehlen der Voraussetzungen.</p> <p>Die Empfehlung einer FDA-Zulassung für HPV Testverfahren im Zervixkarzinom Screening durch das Expertengremium stellt einen bedeutenden Eingriff in den deutschen und europäischen Markt für solche Tests dar, für den es keine juristische Grundlage gibt und der auch von Wettbewerbsbehörden kritisch eingestuft werden könnte.</p>			
3.	7.1., Tabelle „Konsensbasierte Empfehlung“	Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.	Passus ersatzlos streichen	Siehe Begründung Zeile oben.	s.o. (Kommentar Nr. 1)		s.o. (Kommentar Nr. 1)
4.	7.1. Tabelle „Konsensbasierte Empfehlung“	Dabei sind nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188, 189]...:	<p>Ergänzung in der Tabelle um ein weiteres Kriterium nach Stoler et al. (189):</p> <p>Nachweis der Präsenz von geeignetem Abstrichmaterial über eine interne zelluläre Kontrolle.</p>	<p>Zitat Stoler et al., Referenz 189, Seite 337, Abschnitt 5: “One limitation of all current tests is the lack of internal standards to evaluate specimen adequacy.”</p> <p>Der Nachweis der Präsenz von geeignetem Abstrichmaterial über eine interne zelluläre Kontrolle ist von Bedeutung im Zusammenhang mit dem in Kapitel 10.8.2 der Konsultationsfassung vorgeschlagenen Screeningalgorithmus für Frauen über 30 Jahre einschließlich der Möglichkeit eines HPV Selbstabstrichs als Untersuchungsmaterial.</p>	keine Änderung der Empfehlung. Nur in den Hintergrundtext zum Selbstabstrich.		Eine interne zelluläre Kontrolle erscheint zwar auch nach Meinung der LL-Autoren für wünschenswert – insbesondere für den Selbstabstrich -, kann aber nicht durch die vorhandene RCT`s begründet werden. Aus

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							diesem Grund wurde die interne Kontrolle bei HPV-Tests wie auch Pap-Tests nicht vorgeschrieben.
5.	Tabelle 7.1 Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen. Seite 60		<p>Aufnahme der folgenden Tests in die Tabelle „Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen“:</p> <p>Abbott RealTime High Risk HPV Test</p> <p>BD Onclarity HPV Test</p> <p>Papillocheck HPV Test</p> <p>Aufnahme in die Spalte „Bemerkungen“ für die o.g. Tests: Eine in 2015 erschienene Neuauflage der Meijer Konsortialkriterien [192] hat mittels einer Meta-Analyse die volle Erfüllung der Meijer Kriterien bestätigt.</p>	Im Falle einer Streichung der FDA-Zulassung als Kriterium erfüllen auch diese Tests die in Tabelle 7.1. „Konsensbasierte Empfehlung“ genannten Kriterien.	<p>Die in Tabelle 7.1 aufgelisteten HPV-Testverfahren wurden um die 3 Testverfahren Abbott RT High-risk HPV Test, BD Onclarity HPV Test und Papillocheck HPV Test ergänzt.</p> <p>Eine in 2015 erschienene Neuauflage der Meijer Konsortialkriterien [101] hat zusätzlich zu den in Tabelle 7.1 aufgeführten Testverfahren die weiteren kommerziell verfügbaren und klinisch validierten Testverfahren Abbott RT High-risk HPV Test, BD Onclarity HPV Test und Papillocheck HPV Test mittels einer Meta-Analyse die volle Erfüllung der Meijer Kriterien bestätigt. Über eine FDA-Zulassung verfügen diese Verfahren im Jahr 2015 nicht. Zusätzlich wurde in der Neuauflage ein weiteres geeignetes Testverfahren (HPV-risk Assay) genannt, für das bis Dezember 2015 jedoch nur eine Publikation in Medline (Pubmed) vorlag.</p>		
6.	Tabelle 7.1, Seite 61	Eine in 2015 erschienene Neuauflage der Meijer	Eine in 2015 erschienene Neuauflage der Meijer	Durch Aufnahme der o.g. Tests in die Tabelle 7.1 („Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen“) kann dieser Wortlaut z.T. entfallen.	s.o. (Kommentar 5)		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		<p>Konsortialkriterien [192] hat zusätzlich zu den in Tabelle 7.1 aufgeführten Testverfahren, die weiteren kommerziell verfügbaren und klinisch validierten Testverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abbott RT High-risk HPV Test - BD Onclarity HPV Test - Papillocheck HPV Test <p>mittels einer Meta-Analyse die volle Erfüllung der Meijer Kriterien bestätigt. Über eine FDA-Zulassung verfügen diese Verfahren im Jahr 2015 nicht. Zusätzlich wurde in der Neuauflage ein weiteres geeignetes Testverfahren (HPV-risk Assay)</p>	<p>Konsortialkriterien [192] hat ein weiteres geeignetes Testverfahren (HPV-risk Assay) genannt, für das bis Dezember 2015 jedoch nur eine Publikation in Medline (Pubmed) vorlag.</p> <p>Falls Tabelle 7.1 wie vorgeschlagen geändert wird, sind die Angaben bezüglich des Abbott RealTime High Risk HPV Tests für die HPV-Typen, Antigen, Kompatible Proben transport medien und Zulassung bzw. Zertifikate/Bemerkungen in den vorgegebenen Spalten einzufügen.</p>				

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		genannt, für das bis Dezember 2015 jedoch nur eine Publikation in Medline (Pubmed) vorlag.					
7.	6.2/52	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.	s.u. zu Kapitel 7.1	Der Begriff „FDA Zulassung“ wird für die Verfahren zur Dünnschicht-Zytologie weggelassen. Änderung: Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (in Studien gepr.) (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.		
8.	6.3/53	Die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) kann im Screening eingesetzt werden.	Die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) kann im Screening eingesetzt werden.	s.u. zu Kapitel 7.1	s.o. (Kommentar 7)		
9.	7.1/58	Dabei sind nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188,189], sondern auch die Food and Drug Administration (FDA) Zulassungskriterien	Dabei sind nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188,189]; sondern auch die Food and Drug Administration (FDA) Zulassungskriterien	s.u. zu Kapitel 7.1	s.o. (Kommentar Nr. 1)		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		(FDA) Zulassungskriterien zu berücksichtigen:	n zu berücksichtigen:				
10.	7.1/59	4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.	4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.	<p>Die FDA-Zulassung für den US amerikanischen Markt ist für die Verkehrsfähigkeit eines IVD in Europa irrelevant.</p> <p>Das Inverkehrbringen eines In vitro Diagnostikums erfolgt in der Europäischen Union über die Richtlinie 98//79/EG. Diese Richtlinie befindet sich derzeit in der Überarbeitung. Künftig werden HPV Tests für das Screening, aber auch für die Erstdiagnostik, als sog. „high risk“-Produkte in die Klasse C fallen (Grund für die Einstufung in Klasse C = high individual risk). Die neue Klassifizierung orientiert sich dabei an den Vorgaben der GHTF (Global Harmonization Task Force) - Klassifizierung, die von europäischen Behörden mitgetragen worden ist. Durch die Einstufung als Klasse C – IVD Produkte werden sich die Tests zukünftig einer Prüfung und Zertifizierung durch einen externen Notified Body verpflichtend unterwerfen müssen. WICHTIG:</p> <p>Die Organisation GHTF wurde durch das IMDRF ersetzt! The International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) is continuing the work of the Global Harmonization Task Force (GHTF).</p> <p>Die Berücksichtigung einer FDA-Zulassung für den US-amerikanischen Markt kann allein aus rechtlichen Gründen nicht als Einsatzvoraussetzung im Sinne dieser Leitlinie herangezogen werden. Vor dem Hintergrund, dass Richtlinien und Leitlinien in etwaigen Arzthaftungsprozessen eine immer stärkere Bedeutung haben, stellt die Vorgabe im Sinne dieser Leitlinie aus Sicht des VDGH einen Verstoß gegen das europäische Gemeinschaftsrecht dar. Auch in wettbewerbsrechtlicher Sicht halten wir den Vorschlag für nicht haltbar. Wir verweisen beispielhaft auf das EuGH Urteil ECLI:EU:C:2009:165 (Vertragsverletzungsverfahren nach Art. 226 EG eingereicht durch die Kommission der EU gegen die Hellenische Republik), nach welchem CE- gekennzeichnete Produkte wegen angeblich mangelhafter Qualität nicht ohne die vorherige Durchführung eines sog. Schutzklauselverfahrens von öffentlichen Auftraggebern abgelehnt werden dürfen.</p> <p>Inhaltlich ist die konsensbasierte Entscheidung in Tabelle 7</p>	s.o. (Kommentar Nr. 1)		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>kritisch zu hinterfragen, da unserer Kenntnis nach, die Mehrheit der in der Leitlinie genannten HPV-Testverfahren in den USA nicht als Screeningtests zugelassen sind, sondern als sog. detection IVD. Die europäische Richtlinie 98/79/EG differenziert hingegen eindeutig bei dem Inverkehrbringen eines IVD, ob es sich um ein detection- oder um ein screening- IVD handelt.</p> <p>Auf die Empfehlung eines FDA Approval sollte daher verzichtet werden.</p> <p>Gerichtshof der Europäischen Union (2009): Vertragsverletzung eines Mitgliedstaats – Richtlinien 93/36/EWG und 93/42/EWG – Öffentliche Aufträge – Verfahren zur Vergabe öffentlicher Lieferaufträge – Lieferungen für Krankenhäuser. http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=9ea7d2dc30d52cc0eab1e36c4efba899f40cf0834914.e34KaxiLC3qMb40Rch0SaxuSbNr0?text=&docid=74219&pageInder=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=363879.</p>			
11.	7.1/59	Alle HPV-Tests, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, sollen streng nach Packungsbeilage und nach geprüften SOPs in Laboren, die nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert sind, durchgeführt werden. Außerdem sollen geeignete Labor-interne und Labor-übergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen	Alle HPV-Tests, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, sollen streng nach Packungsbeilage und nach geprüften SOPs in Laboren, die nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert sind, durchgeführt werden. Außerdem sollen geeignete Labor-interne und Labor-übergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen angewendet werden.	Die ISO Akkreditierung für Labore, die humanmedizinische Leistungen erbringen, ist in Deutschland nicht verpflichtend vorgeschrieben, da die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) gemäß § 4a MedizinproduktebetreiberVO Anwendung findet. Insbesondere durch die Durchführung von Ringversuchen kann eine gleichbleibende und testübergreifende Qualität überprüft und nachgewiesen werden.	Ein hoher Standard in der Qualitätssicherung 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.	Statt der Mussformulierung => „sollte“	

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		angewendet werden.					
12.	7.1/60	APTIMA HPV Assay (Hologic)	APTIMA HPV Assay (Hologic)	<p>Der APTIMA Tests (Hologic) wurde nur für die Anwendung innerhalb eines Screenings mit einem Intervall von 3 Jahren empfohlen, nicht aber für ein Screeningintervall von 5 Jahren (Arbyn et al. 2015). Dies entspricht dem in der Leitlinie empfohlenem Intervall, jedoch nicht der durch den G-BA erarbeiteten Richtlinie zur „Einführung eines organisierten Zervixkarzinom-Screenings“ gemäß § 25a SGB V (Intervall von 5 Jahren). Der APTIMA Test ist entsprechend der vorliegenden Untersuchung für die jetzt formulierten Anforderungen des G-BA nicht geeignet (Arbyn et al. 2015, Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).</p> <p>Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ & Poljak M (2015): Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 21, 817-826.</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformationen zum Zervixkarzinomscreening. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2224/2015-03-19_IQWiG-Beauftragung_Einladung-Info-Zervixkarzinom-Sc.pdf.</p>	Ergänzung: Evidenz für Screeningintervall von über 3 Jahren ist noch nicht belegt.		<p>In der Publikation von Haedicke et al. [102] wird gezeigt, dass es neben den drei Jahresdaten [103] auch Daten aus Referral-Studien (Register-Follow up von Norwegen/Schweden) für 5 Jahre gibt.</p> <p>Da dies jedoch von der Evidenz nicht ausreicht, haben wir die Limitationen auf ein 3 Jahres Intervall in den Bemerkungen ergänzt.</p>
13.	7.1/60	Ergänzung der Tabelle 7.1 „Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen“	Aufnahme des GeneXpert HPV Test der Firma Cepheid in Tabelle 7.1 „Liste von HPV-Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen“	<p>Der GeneXpert HPV Test von Cepheid erfüllt die nach Meijer et al. (2009) und Stoler et al. (2015) formulierten Kriterien für ein HPV Testverfahren. Dies wurde durch prospektive Forschungsstudien dargelegt. Eine explizite Erläuterung sowie die Studienabstracts und Zertifizierungen sind der ausführlichen Stellungnahme beigefügt.</p> <p>Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink A, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch F, Cuzick J, Dillner J, Heidemann DAM & Snijders PJF (2009): Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older. <i>International Journal of Cancer</i> 124(3), 516-520. DOI: 10.1002/ijc.24010.</p>	keine Änderung		Für den GeneXpert HPV Test von Cepheid liegen noch nicht ausreichende Studien in Publikationsform vor, wie in der Publikation von Castle et al. 2015 formuliert: "Xpert is a promising new

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			<p><u>Test:</u> Xpert HPV (Cepheid)</p> <p><u>HPV Typen:</u> Der Test führt eine Multiplex-Amplifikation der Ziel-DNA mittels Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) von 14 HPV-Hochrisikotypen in einer einzigen Analyse durch. Im Einzelnen identifiziert der Xpert HPV Assay HPV 16 und HPV 18/45 in zwei getrennten Nachweiskanälen und weist gleichzeitig in einem gepoolten Ergebnis 11 andere Hochrisikotypen (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) nach.</p> <p><u>Antigen-Region:</u></p> <p>Der Xpert HPV Assay ist ein qualitativer In-vitro-Test für den Nachweis der Region E6/E7 des</p>	<p>Stoler MH, Austin RM & Zhao C (2015): Point-Counterpoint: Cervical Cancer Screening Should Be Done by Primary Human Papillomavirus Testing with Genotyping and Reflex Cytology for Women over the Age of 25 Years. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> 53(9), 2798-2804. DOI: 10.1128/JCM.01087-15.</p>			<p>cervical cancer screening test that warrants further evaluation."</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			<p>viralen DNA-Genoms von Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HPV) in Patientenproben.</p> <p><u>Kompatible Probentransportmedien:</u></p> <p>Als Proben können ausschließlich in PreservCyt®-Lösung (Hologic Corp.) entnommene Zervixzellen verwendet werden. Zervikale Proben, die nach der Entnahme in PreservCyt-Lösung mit Essigsäure (Glacial Acetic Acid, GAA) vorbehandelt wurden, um überschüssige rote Blutkörperchen vor der zytologischen Auswertung zu lysieren, wurden ebenfalls für die Verwendung mit dem Xpert HPV Assay validiert.</p> <p>Der Transport kann bei einer Temperatur von 2-30 °C durchgeführt werden und ist bis zu 6 Monaten nach</p>				

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			der Entnahme haltbar. <u>Zulassung bzw. Zertifikate/ Bemerkungen:</u> CE				
14.	Kapitel 7 / Seite 59	<u>Z.1 Konsensbasier te Empfehlung:</u> 4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA- Zulassung besitzen.	Komplette Streichung des 4. Punktes (keine Forderung nach einer FDA- Zulassung)	<p>Eine FDA-Zulassung bietet keinerlei Zusatznutzen in Bezug auf Qualität und Patientensicherheit!</p> <p>Unternehmen, die in Deutschland diagnostische Testsysteme entwickeln und produzieren, sind nach den internationalen Richtlinien ISO 13485 und 9001 zertifiziert und unterliegen somit strengen internationalen Qualitätsvorgaben und Qualitätsbewertungsverfahren. Darüber hinaus werden neue Testsysteme bereits nach den (voraussichtlichen) Vorgaben der neuen IVD-Verordnung entwickelt und validiert. Zielsetzung dieser neuen Verordnung ist die Erhöhung der Patientensicherheit und eine einheitliche Regelung für alle EU-Länder.</p> <p>Diese strengen Qualitätsvorgaben aller genannten Richtlinien sind vollkommen ausreichend für einen HPV-Test zum Einsatz im Primärscreening in Deutschland. Zusätzlich würden etwaige Qualitätsmängel eines neuen Testsystems spätestens im direkten Vergleich (nach Punkt 2 und 3 unter 7.1.) mit bereits validierten (und FDA-zugelassenen) Testsystemen offensichtlich werden.</p> <p>Die zusätzliche Forderung nach einer FDA-Zulassung, obwohl das herstellende Diagnostik-Unternehmen unter Umständen gar keinen Vertrieb des Produktes auf dem US-amerikanischen Markt anstrebt, stellt - gerade für kleine und mittelständische Unternehmen - einen enormen Aufwand und finanzielle Belastung dar. Dies könnte dazu führen, dass keine weiteren Testsysteme zum Nachweis von HPV für das organisierte Screening in Deutschland entwickelt bzw. zugelassen werden.</p> <p>Dies führt zu einer Monopolstellung weniger, global agierender Hersteller mit allen negativen Folgen. Des Weiteren werden so neuere und innovativere Technologien bzw. Testsysteme vom HPV-Screening bewusst ausgeschlossen. Diese neuen und innovativen Testverfahren könnten jedoch einen wichtigen Beitrag zur Patientensicherheit leisten.</p>	s.o. (Kommentar 1)		s.o. (Kommentar 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				Die Empfehlung zur Verwendung von Testverfahren, die eine FDA-Zulassung besitzen, verkennt unseres Erachtens nicht zuletzt Funktion und rechtliche Bedeutung von Leitlinien: Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen (vgl. statt aller: http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/einfuehrung.html). Inhaltlich streben Leitlinien deshalb an, den aktuellen medizinischen Standard zu beschreiben. Enthält die Leitlinie die Empfehlung, nur Testverfahren zu verwenden, die eine FDA-Zulassung besitzen, so suggeriert dies die unwahre Tatsache, dass eine FDA-Zulassung im Regelfall Voraussetzung für die Einhaltung des medizinischen Standards ist. Dies ist jedoch nicht der Fall, weil aus dem Fehlen einer FDA-Zulassung aus den dargelegten Gründen gerade nicht auf ein Unterschreiten des medizinischen Standards geschlossen werden kann. Vielmehr ist die Erfüllung des medizinischen Standards eine Frage der Erfüllung inhaltlicher Kriterien, nicht jedoch eine Frage der formalen Zulassung in den USA. Auch wenn Leitlinien keine verbindlichen Rechtsnormen sind, so dürfen in ihnen doch keine inhaltlich unzutreffenden Aussagen getroffen werden, die den Wettbewerb zwischen den betroffenen Unternehmen beeinflussen; dies wäre von der Meinungsäußerungsfreiheit der Leitlinienautoren nicht mehr gedeckt (vgl. nur BGH, Urt. v. 11.12.2012 – VI ZR 314/10 Rn. 12).			
15.	Kapitel 6.2, S. 50	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.,		s.u. zu Kapitel 7.1.	Der Begriff „FDA“ Zulassung“ wird für die Verfahren zur Dünnschicht-Zytologie weggelassen. Änderung: Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Burlington, NC).					
16.	Kapitel 6.4, S. 52	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden		s.u. zu Kapitel 7.1.	Der Begriff „FDA“ Zulassung“ wird für die Verfahren zur Dünnschicht-Zytologie weggelassen. Änderung: Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.		
17.	Kapitel 6.5, S. 52	Die Dünnschicht-Zytologie (FDA zugelassene Tests) kann im Screening eingesetzt werden.		s.u. zu Kapitel 7.1.	Der Begriff „FDA“ Zulassung“ wird für die Verfahren zur Dünnschicht-Zytologie weggelassen. Änderung: Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.		
18.	Kapitel 7.1, Seite 58	Dabei sind nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188, 189], sondern auch die Food and Drug Administration		Die Nennung der FDA-Zulassung als Kriterium in einer deutschen S3-Leitlinie hält der VDGH für rechtlich fragwürdig. Aufgrund der unterschiedlichen Betroffenheit der Mitgliedsunternehmen des VDGH verzichten wir hier jedoch auf weitere Ausführungen.	s.o. (Kommentar 1)		s.o. (Kommentar 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		(FDA) Zulassungskriterien zu berücksichtigen:					
19.	Kapitel 7.1, Seite 59 (EK)	4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.			s.o. (Kommentar 1)		s.o. (Kommentar 1)
20.	Kapitel 7.1, Seite 59	Alle HPV-Tests, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, sollen streng nach Packungsbeilage und nach geprüften SOPs in Laboren, die nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert sind, durchgeführt werden. Außerdem sollen geeignete Labor-interne und Labor-übergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen angewendet werden.	Alle HPV-Tests, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, sollen streng nach Packungsbeilage und nach geprüften SOPs in Laboren, die nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert sind, durchgeführt werden. Außerdem sollen geeignete Labor-interne und Labor-übergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen angewendet werden.	Die ISO Akkreditierung für Labore, die humanmedizinische Leistungen erbringen, ist in Deutschland nicht verpflichtend vorgeschrieben, da die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) gemäß § 4a MedizinproduktebetreiberVO Anwendung findet. Insbesondere durch die Durchführung von Ringversuchen kann eine gleichbleibende und testübergreifende Qualität überprüft und nachgewiesen werden. Eine Vielzahl, gerade kleinerer Labore, verzichtet auf die IOS 15189-Zertifizierung, da diese mit einem nicht unerheblichen Kostenaufwand verbunden ist. Zur flächendeckenden Umsetzung der Leitlinie ist es kontraproduktiv, die Anzahl der Labore, die Screening-Leistungen erbringen, reduzieren zu wollen. Ein solcher Effekt, steht u.E. auch im Widerspruch zu der Intention des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) und des G-BA-Verfahren zur Neufassung der entsprechenden Richtlinie, die Teilnehmerate am Zervixkarzinomscreening mittels eines organisierten Einladungsverfahrens zu steigern.	Ein hoher Standard in der Qualitätssicherung 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.	Statt der Mussformulierung => „sollte“	
21.	6.2.2. / S.53	[...] Wie in Tabelle 7.1 zusammengefasst, können	[...] Wie in Tabelle 7.1 zusammengefasst, können ThinPrep	Die Konsensbasierte Empfehlung 7.1 lautet:	Der Begriff „FDA“ Zulassung“ wird für die Verfahren zur		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
	(Tab. 7.1, S. 60)	ThinPrep und SurePath mit allen aufgeführten Testverfahren verwendet werden. Kompatible Probentransportmedien • SurePath® Preservative Fluid Zulassungen bzw. Zertifikate/ Bemerkungen FDA, CE	und SurePath mit allen aufgeführten Testverfahren verwendet werden. Kompatible Probentransportmedien • SurePath® Preservative Fluid Zulassungen bzw. Zertifikate/ Bemerkungen FDA*, CE *Hinweis: SurePath® Preservative Fluid besitzt für keines der aufgeführten Testverfahren eine FDA-Zulassung.	4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.	Dünnschicht-Zytologie weggelassen. Änderung: Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.		
22.	9.5. / S. 88 ff	9.1. Evidenzbasiertes Statement Die Biomarker (mRNA 5 HPV-Typen, p16 ELISA, ProExC, p16/Ki-67 Dual Stain, E6-Protein, E6/E7 mRNA Test für 14 Hochrisiko-HPV Typen) zeigen in Querschnittsstudien im Vergleich zu	9.1. Evidenzbasiertes Statement 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.	Der Aptima HPV Test (E6/E7 mRNA Test für 14 Hochrisiko-HPV Typen) wird in Kapitel 7.1 als „geeignetes HPV Testverfahren“ mit FDA-Zulassung/ CE-Zertifizierung und allen zusätzlich geforderten Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. eingestuft*. Aus diesem Grund sollte der Aptima HPV Test in Kapitel 9. Biomarker (S. 86-90) <u>nicht</u> aufgeführt werden. *Hinweis: Darüber hinaus liegen für den Aptima HPV Test Daten aus mehreren Studien vor, die belegen, dass der mRNA-Nachweis von 14 HR HPV Typen mindestens gleichwertig zu dem entsprechenden DNA-Nachweis ist, so wie in „A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay“ - J. Haedicke, T. Iftner / Journal of Clinical Virology 76 (2016) S40-S48 beschrieben.	Keine Änderung des Statements 9.1. Änderung der Empfehlung 9.2: Für die derzeit in größeren Studien getesteten Biomarker liegen bisher keine Daten aus longitudinalen Studien <u>von mehr als 3 Jahren</u> vor, so dass diese Biomarker im primären Screening nicht eingesetzt werden sollen. Keine Änderung von Statement 9.3 und Empfehlung 9.4.		Für die derzeit in größeren Studien getesteten Biomarker liegen bisher keine Daten aus longitudinalen Studien <u>von mehr als 3 Jahren</u> vor, so dass diese Biomarker im primären Screening nicht eingesetzt werden sollen.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		den Hochrisiko-HPV DNA Testverfahren keine Vorteile.	[...] und „Aptima HPV Test“ und/oder „E6/E7 mRNA Test für 14 Hochrisiko-HPV Typen“ aus weiteren Textstellen des Kapitels 9. Biomarker (S.86-90) entfernen				Das trifft auch auf den Aptima Test zu.
23.	6.4 Evidenz basiertes Statement Seite 52	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.	Es gibt keinen einen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie (FDA-zugelassene Tests) und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für <u>CIN II+ abhängig vom verwendeten Entnahmeinstrument und dem Alter der Screeningpopulation unterscheiden können.</u>		Keine Änderung.		Die LL Gruppe hat nach Analyse der vorhandenen Literatur/Studien dieses Statement konsentiert.
24.	7.1	Der HPV-Test ist generell durch eine höhere Sensitivität und eine niedrigere Spezifität in der Detektion von CIN2+	Der HPV-Test ist generell durch eine höhere Sensitivität und eine niedrigere Spezifität in der Detektion von CIN2+ Läsionen im Vergleich zur Zytologie	Siehe Begründung 7.1 dieser Stellungnahme.	s.o. (Kommentar 1)		s.o. (Kommentar 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		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 nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188, 189] zu berücksichtigen, sondern auch die Food and Drug Administration (FDA) Zulassungskriterien zu berücksichtigen:	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 nicht nur die Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. [188, 189] zu berücksichtigen, sondern auch die Food and Drug Administration (FDA) Zulassungskriterien zu berücksichtigen:				
25.	7.1 Geeignete HPV	Konsensbasierte Empfehlung	Konsensbasierte Empfehlung	Bzgl. der Eignung von Onclarity nach Punkt 1. wird auf Punkt 7.1 dieser Stellungnahme verwiesen.	s.o. (Kommentar 1)		s.o. (Kommentar 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
	Testverfahren Seite 59	<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 	<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>Bzgl. der Eignung von Onclarity nach Punkt 2. und 3. wird auf Punkt 10.5.1. dieser Stellungnahme verwiesen.</p> <p>Im Übrigen wird bzgl. der Bewertung der Kriterien für geeignete HPV-Testverfahren auf die Stellungnahme des VDGH zu Verfahren verwiesen.</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		<p>negativen Frauen einer Screeningpopulation soll nicht größer sein als der von validierten und etablierten HPV-Tests*.</p> <p>4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.</p> <p>* s. Tabelle 7.2</p>	<p>4. Es sollten Testverfahren verwendet werden, die eine FDA-Zulassung besitzen.</p>				
26.	Tabelle 7.1	-	<p>[Zusammenfassung der nach den Kriterien von Meier & Stoler geeigneten Tests in eine Tabelle]</p> <p>Test</p> <p>BD Onclarity (Becton Dickinson)</p> <p>HPV Typen</p> <p>16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68</p> <p>Antigen</p> <p>DNA E6/E7</p>	<p>Dem internationalen Konsens folgend, verweisen die Leitlinienautoren mit dem höchsten Empfehlungsgrad A darauf, dass HPV Tests, welche in einem bevölkerungsbezogenen Screening zur Anwendung kommen, den Konsortialkriterien nach Meijer et al. und Stoler et al. entsprechen sollen. Zugleich wird mit dem schwächeren Empfehlungsgrad B eine formelle Zulassung der FDA als Anforderung angeführt. Die ist aber nur bedingt als Kriterium für die Qualitätsbeurteilung von HPV-Tests geeignet. Schließlich handelt es sich um eine bloß formelle Anforderung, ohne einen konkreten und evidenzbasierten klinischen Bezug. .</p> <p>Wohl aus diesen Gründen wurde für die FDA-Zulassung anders als für die klinischen Kriterien nach Meijer/Stoler analog zur AWMF-Graduierung ein abgeschwächter Empfehlungsgrad gewählt („Sollte“).</p> <p>Die Notwendigkeit einer FDA-Zulassung lässt sich auch nicht mit möglichen Sicherheitsbedenken begründen. Das gilt</p>	s.o. (Kommentar 1)		s.o. (Kommentar 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			<p>Kompatible Probentransportmedien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution • TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid • BD Onclarity™ HPV Cervical Brush Collection Kit <p>Zulassungen bzw. Zertifikate / Bemerkungen</p> <p>CE</p>	<p>insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Richtlinie der Bundesärztkammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) bereits ein umfassendes Schutzniveau bietet. Demnach haben alle molekularbiologischen Verfahren die Anforderungen nach 2.1.2.3 RiLiBÄK zu erfüllen. Das umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extraktionskontrolle über Nukleinsäurebestimmung • Konformitätstestung der Reagenzien • Positiv- und Negativkontrolle • Datenbank-Abgleich der bei diesen Nachweisverfahren benutzten Primer und Sondensequenzen hinsichtlich der deklarierten Spezifität <p>Dennoch werden hier alle empfohlenen Tests anhand des FDA-Kriteriums inhaltlich und visuell klar voneinander abgegrenzt. Und das, obwohl sie alle gleichermaßen die klinisch relevanten Kriterien nach 7.1 Nr.1-3 mit starkem Empfehlungsgrad erfüllen.</p> <p>Unabhängig von rechtlichen Bedenken bzgl. der Zulässigkeit des FDA-Kriteriums sind deshalb alle Tests, die die oben genannten klinischen Anforderungen erfüllen in einer einheitlichen Tabelle zu listen. Eine formelle Zulassung bei der FDA mag unter „Zulassungen bzw. Zertifikate“ aufgeführt werden, darf aber nicht zu einer generellen Ungleichbehandlung ansonsten klinisch gleichwertiger Test führen.</p> <p>Beim BD Onclarity™ handelt es sich um einen PCR-Test, der 14 hrHPV-Typen nachweist. Der typenspezifische Nachweis gelingt durch den Einsatz einer typenspezifischen (nicht konsensualen) E6/E7-DNA-Amplifikation.</p> <p>Der BD Onclarity™ ist der erste automatisierte HPV-DNA-Test, der auf die E6/E7-Region des Virus abzielt. Ergebnisse zum Genotyp stehen für die Typen 16, 18, 31, 45, 51 und 52 zur Verfügung. Die Ergebnisse zu den übrigen acht HPV-Typen werden in drei</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>Gruppen zusammengefasst: (33, 58), (56, 59, und 66) und (35, 39, 68).</p> <p>Der BD Onclarity™ Humanes Papillomavirus (HPV) Test wurde für den Einsatz mit dem BD SurePath™ Dünnschichtzytologie (mit einem Aliquot, das entweder vor oder nach der Aufbereitung für den BD SurePath™ Pap-Test gewonnen wurde), die PreservCyt Lösung (mit einem Aliquot, das entweder vor oder nach der Aufbereitung für den ThinPrep Pap-Test gewonnen wurde) und den BD Onclarity™ HPV-Zervixbürsten-Kit zur Probenentnahme entwickelt. Der BD Onclarity™ HPV Zervixbürsten-Kit zur Probenentnahme wird zusammen mit den entsprechenden Reagenzien und den BD FOX™ Extraktionsröhrchen ausgeliefert und ist für den Einsatz auf der BD Viper™ LT Plattform konzipiert.</p>			
27.	10.5.1. Grenzwe rtige zytologi sche Auffällig keiten (Pap II-p, II-g) Seite 95	Mehrere weitere HPV- DNA-Tests (Abbott, Cervista, cobas 4800, Linear Array und Papillocheck) und ein HPV- RNA-Test (Aptima) haben in der Abklärungsdi agnostik eine ähnliche Sensitivität für CIN2+; für Abbott, cobas 4800, Linear Array und Aptima ist dies auch für auch für CIN3+ belegt. Allerdings liegt ihre	Mehrere weitere HPV-DNA-Tests (Abbott, Cervista, cobas 4800, Linear Array, Papillocheck und <u>BD Onclarity</u>) und ein HPV-RNA- Test (Aptima) haben in der Abklärungsdiagno stik eine ähnliche Sensitivität für CIN2+; für Abbott, cobas 4800, Linear Array, Aptima und <u>BD Onclarity</u> 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	Die Sensitivität von HPV-HR-Assays bei CIN 3+ ist ein wichtiger Leistungsparameter von Assays zum Screening auf Gebärmutterhalskrebs. Wir haben festgestellt, dass die Richtlinie eine Reihe von Assays mit ähnlicher Sensitivität beim Nachweis von CIN 2 bzw. CIN 3 identifiziert hat, der Onclarity™ HPV-Assay jedoch nicht in diesen Tests enthalten ist. Wir möchten betonen, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass auch der Onclarity™ HPV-Assay bei Bezugs- und Screeningpopulationen im Vergleich zu HC2 eine vergleichbare, wenn nicht sogar bessere Leistung beim Nachweis von CIN 2+ aufweist. Bei einer vor kurzem durchgeführten Prüfung nahmen Arbyn et al. den Onclarity-Test in eine Gruppe von nur 5 Tests auf, die die Meijer-Kriterien vollumfänglich erfüllen [5]. Bonde et al haben ebenfalls die Meijer-Kriterien mithilfe von SurePath-Medien und dem Onclarity-Assay erfüllt; somit ist Onclarity der erste im Handel erhältliche Test, der für das primäre Screening mithilfe beider Haupttypen der flüssigkeitsbasierten Zytologie validiert wurde ⁶ . Wir beantragen, dass die mit der Entwicklung der Richtlinie betraute Gruppe in Erwägung zieht, den Onclarity™-Assay in die Gruppe jener Assays aufzunehmen, von denen die Gruppe der Ansicht ist, dass sie in Bezug auf CIN 2+ eine ähnliche Sensitivität aufweisen wie der HC2-Test. Wir sind der Ansicht, dass die Richtlinie dadurch verbessert wird, indem den Anwendern eine umfassendere Liste von HPV-HR-Assays bereitgestellt wird, die diesen Leistungsstandard erfüllen.	BD Onclarity wird entsprechend ergänzt.		s.o. (Kommentar 1)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Spezifität teils darunter (29%-54%). Testung auf die Genotypen HPV-16 und HPV-16/18 war deutlich spezifischer aber weit weniger sensitiv.	weit weniger sensitiv.	<p>In einer Studie von Castle et al wurden Tests mit dem BD Onclarity™-Assay an Aliquoten von 500 zufällig ausgewählten Zervixproben durchgeführt, welche im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie genommen wurden; die Ergebnisse dieses Assays wurden mit jenen des HC2-Assays an denselben Proben verglichen [1]. Im Allgemeinen stimmten die beiden Tests weitgehend überein, mit einer Gesamt-Übereinstimmung von 87,7 %, einer positiven Übereinstimmung 81,4 % und einem Übereinstimmungsindex Kappa von 0,75. Es gab zwischen den beiden Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des allgemeinen Positivitäts-Prozentsatzes ($P = 0,4$). Die Autoren gelangten daher zu dem Schluss, dass „die klinische Leistung des BD-Assays mit HC2 klinisch vergleichbar ist und dieser einen hinreichend validierten klinischen Test sowie einen Maßstab für den klinischen Nachweis karzinogener HPV-DNA darstellt“. Darüber hinaus waren Proben, die HC2-negativ und Onclarity HPV-positiv getestet wurden, mit höherer Wahrscheinlichkeit positiv für onkogene HPV-Genotypen, während jene Proben, die HC2-positiv und Onclarity HPV-negativ getestet wurden, mit höherer Wahrscheinlichkeit positiv für HPV-Genotypen mit geringem Risiko waren [1].</p> <p>Bei einer Bewertung mehrerer verschiedener Assays durch Szarewski et al war die klinische Leistung des BD-Assays (Sensitivität 90,0 %; Spezifität 43,9 %; PPV 12,9 %) beim Nachweis eines schlechtesten histologischen Ergebnisses von CIN3 über zwei Jahre mit jener des HC2-Tests vergleichbar (Sensitivität 87,5 %; Spezifität 41,8 %; PPV 12,2 %) [2].</p> <p>Cuzick et al testeten in einem Head-to-head-Vergleich eine Reihe von Assays mithilfe von 6000 routinemäßig genommenen Proben [3]. Der BD Onclarity™-Assay erreichte bei einer großen Screening-Population (6000 Patienten, 16 Fälle von CIN 3+ und 35 Fälle von CIN 2+) eine klinische Sensitivität von 97,5 % und 100 % bei CIN 2+ bzw. CIN III+, was „eine hohe Sensitivität für hochgradige Läsionen demonstrierte, welche zytologisch positiv waren“.</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>In einer multizentrischen Studie zur Validierung des Onclarity™ HPV zum Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der klinischen Sensitivität und klinischen Spezifität im Vergleich zum HC2-Assay gemäß den Meijer-Kriterien führten Ejegod et al eine klinische Sensitivitätsanalyse an 4599 Abstrichen einer Population von 1.099 Frauen durch, die an die Kolposkopie-Abteilungen des Hammersmith Hospital und des St. Mary's Hospital in London im Vereinigten Königreich überwiesen worden waren [5]. Dies beinhaltete 156 Zervixabstrichen von Frauen ab einem Alter von 30 Jahren mit einer bestätigten CIN 2+-Diagnose. Dabei wurde festgestellt, dass der BD Onclarity™ HPV-Assay beim Nachweis von CIN 2+ mindestens 90 % der Sensitivität und 98 % der Spezifität eines HC2 aufweist. Bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren lag die Sensitivität bei CIN 2+ der HC2- und BD-Assays bei 94,2 % (95%-KI = 89,3, 97,3) bzw. 93,0 % (95%-KI = 87,7, 96,4); die Spezifität der HC2- und BD-Assays lag bei 88,8 % (95%-KI = 87,9, 89,7) bzw. 87,7 % (95%-KI = 86,8, 88,7). Diese Ergebnisse waren statistisch nicht unterschiedlich (p-Wert = 0,644 für Sensitivität und p-Wert = 0,112 für Spezifität).</p> <p>In der Studie zur CE-Kennzeichnung des Onclarity-Assays wurden Hochrisikopopulationen in Italien und Dänemark untersucht und Onclarity und HC2 im Hinblick auf klinische Krankheitsendpunkte verglichen [7, 8, 9].</p> <p>In der italienischen Studie [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gesamt-Übereinstimmung zwischen Onclarity und HC2 betrug 94,6 % (95%-Konfidenzintervalle [KI], 92,3 % bis 96,2 %) • In dieser Population mit einer hohen Krankheitsprävalenz betrugen die relativen Sensitivitäten (gegenüber adjudizierten Histologie-Endpunkten der zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad 2 und 3 [CIN 2 und CIN 3]) der Onclarity- und HC2-Tests 95,2 % (95%-KI, 90,7 % bis 97,5 %) bzw. 96,9 % (95%-KI, 92,9 % bis 98,7 %); die relativen Spezifitäten betrugen 50,3 % (95%-KI, 43,2 % bis 57,4 %) bei BD und 40,8 % (95%-KI, 33,9 %, 48,1 %) bei HC2. 			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>In der dänischen Studie [9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden der Onclarity-, der HC2- und der Linear Array (LA)-Test verglichen. • Die Gesamt-Übereinstimmung zwischen Onclarity mit flüssigkeitsbasierter Zytologie (LBC) und HC2 betrug 93 %, und die Übereinstimmung mit LA betrug 96 %. • Die Kreuzreaktivität zu Nicht-Hochrisiko-HPV-Genotypen bei HC2 war für einen Großteil der HC2-positiven bzw. Onclarity-negativen Proben verantwortlich. <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei 9 von 11 HC2-positiven/Onclarity-LBC-negativen Proben wurden beim LA ausschließlich Nicht-Hochrisiko-HPV-Genotypen nachgewiesen. ○ Im Vergleich dazu wurden bei 0 von 11 Onclarity-LBC-positiven/HC2-negativen Proben beim LA ausschließlich Nicht-Hochrisiko-HPV-Genotypen nachgewiesen. ○ HC2 kann HPV 66 zwar nicht nachweisen, jedoch wurde von Onclarity und LA nur bei 1 von 11 Onclarity-LBC-positiven/HC2-negativen Proben HPV 56/59/66 bzw. nur HPV 66 nachgewiesen. ○ Bei 10/11 Onclarity-LBC-positiven/HC2-negativen Proben wurden beim LA Hochrisiko-HPV nachgewiesen. <p>Diese Ergebnisse legen nahe, dass der BD Onclarity HPV-Assay eine mit dem HC2-Assay vergleichbare Sensitivität aufweist, mit einer Tendenz zu einer höheren Spezifität, da die Kreuzreaktivität mit Nicht-Hochrisiko-HPV-Typen eliminiert ist.</p> <p>Literaturhinweise</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>[1] Castle, P.E., et al., Evaluation of a new DNA test for detection of carcinogenic human papillomavirus. Journal Of Clinical Microbiology, 2011. 49(8): S. 3029-3032.</p> <p>[2] Szarewski, A., et al., Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. Journal Of Clinical Microbiology, 2012. 50(6): S. 1867-1873.</p> <p>[3] Cuzick, J., et al., Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. British Journal Of Cancer, 2013. 108(4): S. 908-913.</p> <p>[4] Ejegod D, Serrano I, Cuschieri K et al. Clinical Validation of the BD Onclarity HPV Assay Using a Non-Inferiority Test. J Med Microb Diagn.2013;(S3):1-4</p> <p>[5] Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? Clin Microbiol Infect. September 2015;21(9):817-26. Ausgabedatum: 10.1016/j.cmi.2015.04.015.</p> <p>[6] Ditte Ejegod, Fabio Bottari, Helle Pedersen, Maria Teresa Sandri, Jesper Bonde, The BD Onclarity HPV assay on SurePath collected samples meets the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. Eingereicht.</p> <p>[7] Clinical and analytical performance of the BDOnclarity™ HPV assay for detection of CIN2+ lesions on SurePath samples; Ejegod et al Papillomavirus Research 2016</p> <p>[8] Comparison of the performance of the BD Onclarity HPV Assay with Hybrid Capture II in detection of CIN2+ lesions; Bottari et al; JCM April 2015</p> <p>[9] Ejegod, Dieete Mooler, Junge, Jette; et al. Clinical and analytical performance of the BD Onclarity HPV assay for detection of CIN2+ on SurePath samples. Papillomavirus Research 2; 2016: 31-37</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
28.	S. 31 Tabelle 3.3.	„Die p16-Immunhistochemie zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien soll nur in zweifelhaften Fällen eingesetzt werden.“		Diese Empfehlung mit einer Konsensusstärke von 100% stellt nicht nur die Erkenntnisse international renommierter Autoren und Fachgesellschaften in Frage, sondern konterkariert auch Aussagen, die einzelne Autoren der vorliegenden Leitlinie als Co-Autoren z.B. der WHO-Klassifikation [13] mit unterzeichnet haben: die p16-Immunhistochemie kann nicht zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien eingesetzt werden. Ihr Einsatz ist nur zur Differentialdiagnostik zwecks Abgrenzung der CIN2/3 von reaktiven Epithelveränderungen nützlich.	Änderung der Empfehlung: „Die p16 Immunhistochemie <u>sollte zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber reaktiven und regenerativen zervikalen Veränderungen eingesetzt werden, die eine intraepitheliale Neoplasie vortäuschen.</u> “		Der Hinweis auf die Verwendung der p16-Immunhistochemie zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie wird von der Leitliniengruppe sehr gern aufgenommen. Die zu Beginn der Leitlinienarbeit konsentierete Aussage wurde entsprechend den auch von einzelnen Autoren der S3-Leitlinie als Co-Autor in der WHO-Klassifikation vor Kurzem publizierten Stellungnahme formuliert: „Die p16-Immunhistochemie sollte nur zur Differentialdiagnostik zwecks Abgrenzung der CIN2/3 von reaktiven Epithelveränderungen eingesetzt werden.“

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
29.	5.2.4 Empfehlung 5.4	Die HPV Impfung könnte im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Betracht gezogen werden.	Zitat 107 für Cervarix (die Zitate 106 und 107 sind für Gardasil) ersetzen durch eine aktuelle, sehr gute Publikation zum Thema für Cervarix von Hildesheim et al. Am J Obstet Gynecol 2016	Die Evidenz ist sehr schwach und ein Zitat (107) nennt nur ein Abstract des Eurogin-Kongresses 2011. Die Empfehlung 5.4 ist angemessen „weich“. Man sollte aber das Abstract-Zitat 107 für Cervarix (die Zitate 106 und 107 sind für Gardasil) ersetzen durch eine aktuelle, sehr gute Publikation zum Thema für Cervarix von Hildesheim et al. Am J Obstet Gynecol 2016. Hier wird klar gezeigt, dass kein signifikanter Effekt der Impfung auf die Häufigkeit von Infektionen/ Läsionen nach Therapie zu beobachten war, jedoch ein teilweise sogar signifikanter Schutzeffekt gegen neue HPV-Infektionen, die vor Therapie noch nicht nachweisbar waren. Obwohl der Benefit bestenfalls als klein geschätzt wird, wird empfohlen, diesen Aspekt im Auge zu behalten. Diese nuancierte Arbeit würde 5.2.4 stärken.	Referenz wird ergänzt und der Hintergrundtext wie folgt geändert: <u>Prospektive Studien liegen nicht vor. Die kürzlich publizierten Ergebnisse der prospektiv randomisiert kontrollierten Costa Rica HPV Vaccine Studie konnte keinen signifikanten Effekt der Impfung auf die Häufigkeit von Infektionen/ Läsionen nach Therapie zeigen. [104].</u>		
30.	7.2/59/ Tab 7.1	1. Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68	1. Genotypisierung der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68	Eine Genotypisierung der vorgegebenen HPV-high-risk Typen ist essentiell: Für den Nachweis einer Typ-spezifischen, persistierenden HPV-Infektion; Für die Erkennung von Ko-Infektionen mit multiplen HPV-Typen; Für die Erkennung von HR-HPV-Typen mit besonders hohem onkogenem Potential (u.a. HPV16/18 → Progressionsrisiko); Früherkennung Adenokarzinome (15-20% der invasiven Zervixkarzinome). Ref. (de Jonge M, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cytologically screened women from northwest Germany. Acta Cytol 2013; 57: 591-598. Deléré Y, 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: 87)	Keine Änderung		Bei den im Rahmen der RCT´s eingesetzten HPV-Teste war die Genotypisierung nicht Voraussetzung. Die RCT´s hatten auch keinen spezifisch auf Genotypisierung ausgerichteten Abklärungs-Algorithmus. Daher ist für die Verwendung von HPV-Testen im Rahmen des Screenings der Einsatz einer Genotypisierung möglich, aber nicht Voraussetzung.
31.	7.2/60/ Tab 7.1	Tests & HPV-Typen		Die aufgelisteten Tests können nur unterscheiden, ob eine Infektion mit einem der high risk HPV-Typen vorliegt oder nicht (Ausnahme: Cobas-Test, der die Typen 16/18 identifizieren			s.o. (Kommentar 30)

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				kann). Eine exakte Genotypisierung - und damit eine Verlaufsbeobachtung bzw. Beurteilung der viralen Persistenz - ist nicht möglich.			
32.	7.2/60/ Tab 7.1	SurePath® Preservative Fluid	SurePath® kann bei Verwendung des Hybrid Capture 2 Assays die PCR-Reaktion hemmen (falsch-negatives Ergebnis).	Hybrid Capture 2 ist nicht kompatibel mit SurePath®. Ref. (Narushkin & Austin. Limitations of widely used high-risk human papillomavirus laboratory-developed testing in cervical cancer screening. Drug Healthc Patient Saf 2012; 4: 167-172)	Keine Änderung, Hc2 ist kein PCR Test		
33.	6.2.2/5 3	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.	Wie in Tabelle 7.1 zusammengefasst, können ThinPrep mit allen aufgeführten Testverfahren verwendet werden. STM ist dagegen lediglich mit dem Hybrid Capture 2 HPV Test verwendbar. SurePath ist mit dem Hybrid Capture 2 nicht kompatibel.	Hybrid Capture 2 ist nicht kompatibel mit SurePath®. Ref. (Narushkin & Austin. Limitations of widely used high-risk human papillomavirus laboratory-developed testing in cervical cancer screening. Drug Healthc Patient Saf 2012; 4: 167-172)			
34.	7.2/60/ Tab 7.1	Kompatible Proben Transportmedien	Die genannten Testverfahren sind mit Ausnahme des Cobas-Tests nicht mit Paraffin-Proben (FFPE) kompatibel.	Testverfahren die auch für Paraffin-Schnitte geeignet sind, werden nicht erwähnt (außer Cobas). Die Zervix-CA Untersuchung benötigt Probenmaterial auch aus Biopsien. Was passiert mit dieser Art von Probenmaterial?	keine Änderung		Die PICO-Fragen und Themen dieser S3 Leitlinie konzentrieren sich auf das Screening und die Abklärungsdiagnostik für die Prävention des Zervixkarzinoms. Das Probenmaterial aus Paraffin ist hierfür nicht relevant.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							Insofern werden Testverfahren, die auch für Paraffin-Schnitte geeignet sind, nicht eigens erwähnt.
35.	24.1.3. Nachweisverfahren für humane Papillomaviren Seite 221	RealTime High Risk HPV Test (Abbott Molecular, Des Plaines, IL):	RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Deutschland)	Korrekte Angabe des „Legal Manufacturers“.	wird geändert.		
36.	6.1./ Seite 49	Es gibt Hinweise, dass die Sensitivität in Deutschland in der Vergangenheit unterdurchschnittlich war.	Es ist bekannt, dass die Teilnehmerate unter 50% liegt. Ein Ein-Jahresintervall ist die Grundlage des zytologischen Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland.	Eine Nichtteilnahme kann nicht als Hinweis auf eine angeblich unterdurchschnittliche Sensitivität gewertet werden.			Die Berechnung der Sensitivität inkludiert nicht die populationsbezogene Teilnehmerate, sondern die Test-bezogene Genauigkeit in Rahmen von Studien. Dieser Hinweis bezieht sich auf Studien wie [105, 106].
37.	6.4 / 52	Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie und der zytologische Standardabstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit	Die Computer-unterstützte Dünnschicht-Zytologie weist eine signifikant höhere Sensitivität für die Erkennung von CIN 2+ gegenüber der konventionellen Zytologie auf – bei mindestens	Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Seite 55	keine Änderung (Heterogenität der Ergebnisse; Metaanalyse M. Arbyn)		Eine höhere Sensitivität der Computer-unterstützten Dünnschicht-Zytologie ist nur in wenigen Studien belegt. Die Rhein-Saar-Studie (nur für LBC, nicht für Computerassiste

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		it unterschieden.	gleichbleibender Spezifität.				nz signifikant sensitiver) wird im Hintergrundtext erwähnt. Aber insgesamt war die Mehrheit der LL-Gruppe für „nur gleichwertig“
38.	7.2.2.	Ganze Seite 62	Streichen	Diese Ergebnisse können auf den deutschen Kontext allerdings nicht ohne weiteres übertragen werden. Seite 62, Zeile 15/16	keine Änderung		In der dem kritisierten Text folgenden Tabelle 7.2 kann der Leser klar erkennen, in welchen Ländern die zitierten Studien durchgeführt wurden. Grundsätzliche Übertragbarkeit aus westl. Ländern und v.a. europäischen Nachbarländern gegeben Auch J. Kleijnen sah keine Notwendigkeit der Abwertung, nur bei der indischen Studie.
39.	7.3.	Diese „number of screen“ wäre für die komplette Neueinführung eines Screeningprog rammes zu hoch, im konkreten Fall	Diese „number of screen“ ist für die Neueinführung eines Screeningprogram mes zu hoch und somit empfiehlt sich die Einführung eines	Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Seite 69, Punkt 7.3 Zeile 1-5	keine Änderung		In dem Kapitel Nr. 7.3. „Number needed to screen“, haben wir neben den von IQWiG berechneten und auch zitierten Zahlen auch die absoluten Werte

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		betrifft sie aber die Umstellung eines bereits laufenden Programms zur Prävention des Zervixkarzinoms mit derzeit 18 Millionen Teilnehmerinnen pro Jahr.	HPV Screenings nicht.				aus der Tabelle 7.3. eingefügt. Gemäß der Metaanalyse von Kleijnen Systematic Reviews ergab sich eine Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms im Zytologiescreeningarm von 20 auf 100.000 gescreenten Frauen in der zweiten Runde nach einer Nachbeobachtung von 3 – 5 Jahren verglichen mit sechs Fällen im HPV-Screeningarm. Dies entspricht einem relativen Effekt von RR 0,29 (95% CI 0,11-0,73). Bezüglich des Endpunkts CIN3+ traten in der zweiten Screeningrunde im Zytologiearm 277 Fälle auf, während im HPV-Arm 164 Fälle auftraten mit einem relativen Risiko RR von 0,59 (95% CI 0,44-0,80). Es handelt sich hier nicht um eine

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							Neueinführung sondern um eine Modifikation des aktuellen Screeningprogramms.
40.	7.4.	Es gibt keine Hinweise auf Unterschiede ...	Jeder Gynäkologe, der HPV-IgeLeistungen anbietet, fürchtet den positiven HPV-Test bei der zytologisch unauffälligen Frau.	Es liest sich wie blanker Hohn den im HPV-Test auffälligen Frauen ohne wesentliche Läsion gegenüber, die verunsichert häufig ihren Gynäkologen aufsuchen und anrufen. Was u.U. wesentlich dazu geführt haben könnte, dass die Hotline in Wolfsburg nicht angerufen wurde.			Die Frage der psychischen Belastung wurde erörtert mit Bezug auf RCT (s. Statement 7.5: 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.).
41.	8.4.Seite 81ff.	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland	Eine Übertragbarkeit auf Deutschland ist nicht möglich	Es wird eine einzige Studie (WOLPHSCREEN) zugrunde gelegt, wobei Herr Prof. Petry eine Beratertätigkeit für die Firma Roche angibt. Die Firma Roche hat gerade mit dem Staat Niederlande einen Versorgungsvertrag für HPV-Tests abgeschlossen. Während z.B. Rebolj et al. 2014 nachgewiesen hat, dass unterschiedliche HPV-Testverfahren zu erheblichen Anteilen unterschiedliche HPV-Infektionen und damit assoziierte Läsionen detektieren, findet Prof. Petry mittels dem HC II-Test alle wesentlichen HPV-Läsionen.			WOLPHSCREEN ist keine Studie sondern ein Pilotprojekt mit den Wolfsburger Gynäkologen, mit mehr als 24.000 Teilnehmerinnen und einer Laufzeit von mehr als 10 Jahren. Das Projekt wird zu 100% von den Krankenkassen Deutsche BKK und Audi BKK finanziert und ist

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>somit völlig frei von Industrieinteressen. Das Projekt erlaubt deshalb sehr wohl Rückschlüsse auf ein HPV Screening in Deutschland.</p> <p>Das Rebolj-Paper von 2014 [107] untersucht nicht Frauen im HPV Screening. Es beschreibt Unterschiede zwischen verschiedenen HPV-Tests, besonders bei HPV-Infektionen ohne Läsionen. Es bewertet somit eher die Spezifität von HPV Tests und belegt in diesem Punkt die Richtigkeit der Aussagen der S3 Leitlinie. Das Rebolj Paper von 2016 analysiert die Sensitivität von verschiedenen HPV-Tests und der Zytologie.</p> <p>Die WOLPHSCREEN-Ergebnisse mit einer sehr hohen Sensitivität des HC2 für CIN3+ decken sich</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierende Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							dagegen sehr gut mit den entsprechenden Ergebnissen von den RCTs aber auch von KAISER Permanente, die den HC2 ebenfalls eingesetzt haben. Nach 11 Jahren sind nur knapp 2% aller diagnostizierten CIN3+ HC2 negativ (bei knapp 300 Fällen).
42.	8.8.Seite 80	Bei Frauen ... (ganzer Text)	Eine Ko-Testung aus Zytologie und HPV-Test wird als der Goldstandard angesehen.	Blatt et al 2015 [108]			Zu Blatt et al. 2015: Bei einer retrospektiven Auswertung der Screeningbefunde (HPV und Zytologie Ko-Testung) eines großen US-amerikanischen Labors (Quest Diagnostics, Madison, New Jersey, 7 Milliarden US-Dollar Jahresumsätzen im Labor- und Zytobereich, dominiert den US Vorsorgebereich, verdient sehr gut an der aktuellen Ko-Testung, erheblicher Interessenkonflikt) wurden ca. 250.000 Frauen untersucht.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>Verglichen mit dem alleinigen HPV-Test war der kombinierte HPV-Pap Nachweis sensitiver in der Detektion von Frauen mit CIN 3 zwischen 30 und 65 Jahren. Die Autoren schätzen, dass bei alleiniger HPV-Testung rund 19% der Zervixkarzinome übersehen worden wären. Diese retrospektive Studie wurde jedoch international sehr kritisch diskutiert und in Frage gestellt: es wurden nur Frauen in die Studie aufgenommen, die binnen eines Jahres nach HPV/Pap-Kotestung eine biopsische Abklärung hatten, allerdings wurden die Pap-positiven Frauen sofort, die Pap-negativen/HPV-positiven Frauen jedoch erst nach 1 Jahr abgeklärt und damit nicht in die Studie</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>aufgenommen. 75% aller Ko-Testungen mit einem positiven Ergebnis wurden nicht abgeklärt. Weiterhin basierten die Ergebnisse auf ungenauen Krankenkassen-Abrechnungscodes. Während die US-Amerikaner in ihren Leitlinien die HPV-Pap-Kotestung noch empfehlen, wird dies in europäischen oder auch australischen Leitlinien nicht mehr empfohlen. Der Grund für die Empfehlung einer alleinigen HPV-Testung im organisierten Screening liegt in dem sehr geringen Benefit einer zusätzlichen Zytologie bei der Kotestung, und der auf der anderen Seite erhöhten Rate an falsch-positiven zytologischen Abstrichen (siehe S3 Leitlinie), die dann unnötige Zusatzuntersuchungen zu Folge haben.</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
43.	7.4. Seite 69	Organisierte Screening Programme mit Intervallen von drei oder fünf Jahren, die auf HPV-Testung alleine oder HPV-Kotestung mit Zytologie basiert sind, führen bei Frauen, die älter als 30 Jahren 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 drei oder fünf Jahren basieren.	Streichen, da das zytologische Früherkennungsprogramm auf einem einjährigen Intervall beruht.	Der Vergleich mit einem unzureichend durchgeführtem zytologischen Intervall ist nicht zulässig Deutsches Screening bzgl. Gebärmutterhalskrebs. Wie im IQWiG-Bericht und im Leitlinien-Review von Jos Kleijnen ausgeführt erlauben die RCTs keine valide Aussage ob ein drei- oder ein fünfjähriges Screeningintervall und ob Co-Testung oder alleiniges HPV-Screening besser sind.	keine Änderung		Im kritisierten LL-Text werden die entsprechenden Studien zusammengefasst, die HPV und Zytologie (in einem 3-5 Jahresintervall) verglichen haben. Die eingeschränkte Übertragbarkeit auf ein deutsches jährliches Screening wird mittels GRADE bereits erfasst („Indirectness“) und kann zu einer niedrigeren Evidenzbewertung führen.
44.	Allgemein	Autoren weisen fast ausnahmslos potentielle Interessenskonflikte durch Zuwendungen von Firmen	Diese Autoren könnten beeinflusst wirken	Im Zeitalter von Lobbying und social affairs wirkt die Zusammensetzung befremdlich.			Im Gutachten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird auf das

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		auf, die HPV-Testverfahren anbieten oder angeboten haben.					<p>Grundproblem einer Mitarbeit an einer medizinischen und speziell an dieser Leitlinie eingegangen und auf die potentiellen Interessenkonflikte: „Im Falle der Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms ist zu bedenken, dass es dabei um die Verteilung eines Finanzvolumens von mehreren Hundertmillionen Euro unter den Fach- und Berufsgruppen geht. Von daher sind Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Berufsverbände Interessenkonflikten von einer schweren Ausprägung ausgesetzt.“</p> <p>„Sekundäre materielle Interessen beziehen sich z.B. auf Einkommen im Zusammenhang mit der Durchführung von Abstrichen</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>und der Untersuchung des Abstrichmaterials, nicht materielle Interessen sind z.B. wissenschaftlich-intellektuelle Interessen im Rahmen von Publikationen über das Themengebiet.“</p> <p>Im Rahmen der 1. Konsensuskonferenz am 15.11.2013 hatte sich die gesamte Leitliniengruppe einschließlich der im Mai 2014 ausgetretenen Verbände gemeinsam auf einen konstruktiven Umgang mit dieser Problematik geeinigt und differenzierte Vorkehrmaßnahmen verabschiedet. Dieses Vorgehen ist bisher einmalig bei der Erstellung von LL. Die Leitliniengruppe entschied sich angesichts der bereits</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>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.</p> <p>Weiterhin dürfen wir auf folgende Vorkehrmaßnahmen hinweisen, die gemäß dem Gutachten der AkdÄ „protektive Faktoren bei der Leitlinienerstellung“ sind: „Sehr positiv bewerten die Gutachter die unabhängige Evidenzarbeit, die tatsächlich als protektiver Faktor gegen Verzerrungen anzusehen ist. Vom strukturierten, formalen Konsensverfahren ist anzunehmen,</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>dass es ebenfalls protektiv wirksam ist."</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anders als in anderen Leitlinien wurde diese S3 Leitlinie von zwei unabhängigen Moderatoren betreut, Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Herr Dr. Markus Follmann (DKG, Leitlinienprogramm Onkologie). - Diese S3 LL wurde von zwei Koordinatoren Prof. Dr. P. Hillemanns und Prof. Dr. K. Friese geleitet, um auf Ebene der Leitlinienkoordination breit aufgestellt zu sein. - Im Rahmen des Kickoff Meeting am 07.12.2012 wurde als externes Institut zur Evidenzaufarbeitung einer der zentralen Fragen dieser Leitlinie, der zukünftigen Rolle des HPV Nachweises im

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung, ein vom deutschen Kontext unabhängiges, englischsprachiges Institut (Kleijnen Systematic Reviews, York) beauftragt, da dieses zuvor noch nicht auf diesem Gebiet tätig war und daher die Fragestellung mit maximaler Neutralität und Unabhängigkeit bearbeiten kann.</p> <p>· Um möglichst viele Fragestellungen der Leitlinie mittels unabhängiger Evidenzsicherung zu bearbeiten, wurde mit dem WIV-ISP (Wissenschaftliches Institut für Public Health, Belgien) eine weitere externe Organisation in die Leitlinienarbeit eingebunden.</p>
45.	Allgemein	Etwa 50 Prozent der Malignome im	Weiterhin jährlicher Pap-Abstrich zur	MNK III weist bereits auf die Bedeutung von glandulären und endometrialen Läsionen hin.			Die Früherkennung des

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Bereich der Zervix uteri und im Bereich des Scheidenstumpfes sind keine primären Zervixkarzinome und auch nicht HPV-assoziiert, so dass sich diese Tumoren nicht mit einem HPV-Test detektieren lassen – im Gegensatz zur Zytologie.	suffizienten Diagnostik.				Endometriumkarzinoms ist nicht Teil dieser S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, sondern ist Bestandteil einer separaten Leitlinie.
46.	S. 33	Tab 4.1	aktuellere epidemiologische Zahlen verfügbar	Robert Koch-Institut. Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom): ICD-10 C53 2015. Available at: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs.html	aktuelle Tabelle des RKI wird ergänzt		
47.	u.a. S. 41 (4. Absatz), S. 42 (2. Absatz), S. 48 (2. Absatz), S. 62 (keine einzige Referenz vorhanden)		Referenzen ergänzen, insbesondere auf S. 62	zahlreiche fehlende Referenzen	fehlende Referenzen werden ergänzt		
48.	4.1.4. Risikofaktoren für ein	Eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) ist sexuell	Eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) ist sexuell übertragbar (STI)	Infolge der Einführung des HPV-Impfstoffs zeigt sich in Deutschland und dem Vereinigten Königreich vermehrt, dass sich die Epidemiologie von HPV verändert, und zwar hin zu einer immer höheren Prävalenz von HPV-Typen, die nicht durch die Impfung abgedeckt sind [1, 2, 3]. Gleichzeitig werden zunehmend	Keine Änderung.		Das Thema Risikofaktoren ist ausreichend in dem Kapitel Epidemiologie diskutiert.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierende Entscheidung	Begründung der Entscheidung
	Zervixkarzinom	übertragbar (STI) und für die Entstehung eines Zervixkarzinoms eine notwendige, aber nicht hinreichende Ursache [6, 40-44]. 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 [6]. Die HPV-Typen 16 und 18 sind für 60 bis	und für die Entstehung eines Zervixkarzinoms eine notwendige, aber nicht hinreichende Ursache [6, 40-44]. 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 [6]. Die HPV-Typen 16 und 18 sind für 60 bis 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich [45, 46]. Die acht häufigsten HPV-Typen (HPV 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 und 35) wurden in bis zu 90% der untersuchten	<p>Informationen über das Risiko einer Progression zum Zervixkarzinom bei einigen dieser anderen HPV-Typen generiert, welche nahelegen, dass diese im Vergleich zu HPV 18 ein erhöhtes CIN 3+-Risiko aufweisen [4-10]. Wir sind daher der Ansicht, dass die Leitlinie von weiteren Informationen zur Epidemiologie von HPV und zum Risiko für Zervixkarzinome bei den anderen Hochrisiko-HPV-Typen profitieren würde. Eine Fokussierung lediglich auf HPV 16 und 18 könnte dazu führen, dass Anwender die erheblichen Risiken übersehen, die andere HPV-Typen für Frauen darstellen, und zwar insbesondere bei zunehmender Prävalenz im Kontext der Impfung.</p> <p>Obwohl HPV 16 und 18 schätzungsweise 70% der Zervixkarzinome weltweit verursachen und bei 58 % bzw. 18,8 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs in Deutschland prävalent sind, stellen andere Hochrisiko-HPV-Typen eine ernsthafte Bedrohung hinsichtlich der Progression von präkanzerösen Läsionen dar [18]. In kürzlich durchgeführten Studien wurde festgestellt, dass bei invasivem Gebärmutterhalskrebs eine hohe Prävalenz von HPV 31 und 45 vorliegt [10-13]. In Deutschland werden neben HPV 16 und 18 (in der Reihenfolge mit absteigender Prävalenz) HPV 52, 68, 31 und 35 bei 15,5 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs berichtet.</p> <p>Es existiert ein gutes Verständnis für das Risiko für Gebärmutterhalskrebs aufgrund von HPV 16, 18 und 45. In Verlaufsstudien wurde außerdem gezeigt, dass insbesondere HPV 31, 33 und 52 im Vergleich zu HPV 18 ein erhöhtes Risiko für CIN3+ aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Das kumulative 3-Jahres-Risiko für eine Progression zu CIN3+ bei Frauen mit nicht eindeutiger Zytologie und HPV-positivem Ergebnis (2079 Proben) wurde von Schiffman et al. nach HPV-Typ analysiert [4]. Hierbei wurde festgestellt, dass das kumulative Risiko für CIN3+ über 3 Jahre 16,0 % bei HPV 16, 7,4 % bei HPV 18, 7,0 % bei HPV 31, 7,1 % bei der Gruppierung HPV 33/58, 4,3 % bei HPV 52, 3,9 % bei HPV 45, 2,7 % bei HPV 51, 1,6 % bei HPV 39/68/35 und 1,3 % bei HPV 59/56/66 betrug. 			Weiterhin ist auf die S3 Leitlinie HPV-Impfung zu verweisen.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		<p>70% aller Zervixkarzinome verantwortlich [45, 46]. Die acht häufigsten HPV-Typen (HPV 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 und 35) wurden in bis zu 90% der untersuchten Tumormaterialien nachgewiesen [6, 46]. Das individuelle Risiko verschiedener HR-Typen wurde in einigen Studien vor allem für HPV 16 und 18 untersucht [47-51]. Aktuelle Daten stammen aus einer dänischen Studie von 2010 [52]. Darin zeigte sich, dass das Risiko bei 20 bis 29-jährigen Frauen</p>	<p>Tumormaterialien nachgewiesen [6, 46]. Das individuelle Risiko verschiedener HR-Typen wurde in einigen Studien vor allem für HPV 16 und 18 untersucht [47-51]. Aktuelle Daten stammen aus einer dänischen Studie von 2010 [52]. 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 [52]. Das entsprechende</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bei Frauen aus Deutschland mit Läsionen vom Grad 1 war HPV 31 der am dritthäufigsten berichtete Genotyp (9,4 %); außerdem ist es der am zweithäufigsten berichtete Genotyp bei Frauen mit Läsionen vom Grad 2 [10]. Seine Prävalenz bei Frauen mit Gebärmutterhalskrebs beträgt 2,9 % [10]. HPV 52 hat bei Frauen mit Läsionen vom Grad 1 und Grad 2 eine Prävalenz von 4,3 bzw. 5,2 % und ist bei 5,6 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs prävalent [14]. <p>Seit der Einführung von Impfstoffen wurde im Rahmen der HPV-Überwachung und von Beobachtungsstudien in Deutschland, England und Schottland ein signifikanter Rückgang der Prävalenz von HPV 16 und 18 sowie eine Zunahme der Prävalenz anderer Typen berichtet [1-3,17].</p> <ul style="list-style-type: none"> In England und Schottland wurde beim Vergleich vor und nach der Einführung eine Reduzierung der Prävalenz von 17,6 % auf 6,0 % bzw. von 29,8 % auf 13,6 % beobachtet ($p < 0,05$) [2,3]. In Deutschland war die Prävalenz bei geimpften Frauen im Vergleich zu nicht geimpften Frauen signifikant niedriger (13,9 % vs. 22,5 %, $p = 0,007$) [1]. In der Überwachungsstudie in England erhöhte sich die Prävalenz von Hochrisiko-HPV, die nicht durch die Impfung abgedeckt sind, im Zeitraum nach der Impfung [2]. Insbesondere wurde bei Patientinnen im Alter von 16-18 und 19-21 Jahren eine Erhöhung der Prävalenz von HPV 52 verzeichnet, mit einer adjustierten Odds Ratio von 1,7 (95%-KI 1,0 bis 3,2) bzw. 2,4 (95%-KI 1,4 bis 4,7). <p>In Schottland haben sich HPV 51 und 56 als die prävalentesten (10,5 % bzw. 9,6 %) Hochrisiko-Typen, die nicht durch die Impfung abgedeckt sind, herauskristallisiert [3].</p> <p>Derzeit ist nicht geklärt, ob die Erhöhung der Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Typen, die nicht durch die Impfung abgedeckt</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		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 [52]. 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-	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. <u>Es existiert ein gutes Verständnis für das Risiko für Gebärmutterhalskrebs aufgrund von HPV 16, 18 und 45. In Verlaufsstudien wurde außerdem gezeigt, dass insbesondere HPV 31, 33 und 52 im Vergleich zu HPV 18 ein erhöhtes Risiko für CIN3+ aufweisen. Seit der Einführung von Impfstoffen wurde</u>	sind, nach der Einführung der Impfung auf Substitutionseffekte oder auf Veränderungen der Populationsmerkmale zurückzuführen ist [2]. Die Erhöhung könnte jedoch auch ein Artefakt derzeit verwendeter Consensus-Primer-PCR-basierter Tests darstellen, bei denen die Prävalenz von Hochrisiko-Typen, bei denen es sich nicht um HPV 16/18 handelt, bei nicht geimpften Populationen unterschätzt wird und die nach der Impfung bei einigen der 12 anderen Typen einen offensichtlichen „Type Replacement“-Effekt verzeichnen, wenn die Prävalenz von HPV 16 und 18 erheblich reduziert ist [15]. Angesichts des hohen Risikos der mit diesen HPV-Typen assoziierten Auswirkungen und der Tatsache, dass sich die Prävalenz möglicherweise von den Typen 16 und 18 weg und hin zu anderen verschiebt, sind wir der Ansicht, dass dies wichtige Informationen sind, die in der Leitlinie kommuniziert werden sollten. Literaturhinweise [1] Deleré 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 Infectious Diseases 2014;14:87 [2] Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. BMJ Open 2016;6: [3] Kavanagh K et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. <i>Brit J</i> [4] Schiffman, M, et al: A study of HPV typing for the management of HPV-positive ASC-US cervical cytologic results. Gynecol Oncol 2015, 138:573-8			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		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 [53]. In dieser Untersuchung waren 96% der Zervixkarzinome Plattenepithelkarzinome und 4% Adenokarzinome bzw. adenosquamo	<p>im Rahmen von <u>HPV-Überwachung und Beobachtungsstudien in Deutschland, England und Schottland ein signifikanter Rückgang der Prävalenz von HPV 16 und 18 sowie eine Zunahme der Prävalenz anderer Typen berichtet. Derzeit ist nicht geklärt, ob die Erhöhung der Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Typen, die nicht durch die Impfung abgedeckt sind, nach der Einführung der Impfung auf Substitutionseffekte oder auf Veränderungen der Populationsmerkmale zurückzuführen ist. Die Erhöhung könnte auch ein Artefakt derzeit verwendeter Consensus-Primer-PCR-basierter Tests darstellen.</u></p> <p>Weitere wissenschaftliche</p>	<p>Stoler et al. High-Risk Human Papillomavirus Testing in Women with ASC-US Cytology. <i>Anatomic Pathology</i>. 2011. 135:468-475 [39].</p> <p>[5] Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. <i>Int J Cancer</i>. 2015 Jul 1;137(1):193-203. DOI:10.1002/ijc.29374.</p> <p>[6] Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 2011 Mar 2;103(5):368-83. DOI:10.1093/jnci/djq562.</p> <p>[7] Cuzick J, Ho L, Terry G, Kleeman M, Giddings M, Austin J, Cadman L, Ashdown-Barr L, Costa MJ, Szarewski A. Individual detection of 14 high risk human papilloma virus genotypes by the PapType test for the prediction of high grade cervical lesions. <i>J Clin Virol</i>. 2014 May;60(1):44-9. DOI:10.1016/j.jcv.2014.02.002.</p> <p>[8] Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC, Pearse A, Langsfeld E, Leete T, Jaramillo M, Stoler MH, Castle PE, Wheeler CM. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>. 2015 Jan;24(1):230-40. DOI:10.1158/1055-9965.epi-14-0775.</p> <p>[9] Monsonog J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap PS, Huh W. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. <i>Gynecol Oncol</i>. 2015 Apr;137(1):47-54. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.01.551.</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierende Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		se 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 [54-57].	Studien sind jedoch deshalb notwendig, um zusätzliche potentielle HPV-Typen in die Klassifikation der HR-Typen aufzunehmen [53]. 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 [54-57].	<p>Chiang Y, et al. High-risk human papillomavirus other than type 16/18, in predominantly older Taiwanese women with high-grade cervical preinvasive lesions. <i>Taiwanese Journal Of Obstetrics & Gynecology</i>. 2013; 52(2):222-226</p> <p>[10] Matsumoto K, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. <i>Int J Cancer</i>. 2011; 128:2898-2910</p> <p>[11] DeSanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. <i>The Lancet</i>. 2010; (11):1048-56</p> <p>[12] Halfon et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia using the Digene HPV genotyping LQ test. <i>Arch Virol</i>. 2013; 158(6): 1143-1149</p> <p>[13] Meijer, C.J., P.J. Snijders, and P.E. Castle, <i>Clinical utility of HPV genotyping</i>. <i>Gynecologic Oncology</i>, 2006. 103(1): p. 12-17</p> <p>[14] HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2015. ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cancer Dec 18, 2015</p> <p>[15] Cornall AM, Phillips S, Cummins E, Garland SM, Tabrizi SN. In vitro assessment of the effect of vaccine-targeted human papillomavirus (HPV) depletion on detection of non-vaccine HPV types: implications for post-vaccine surveillance studies. <i>J Virol Methods</i>. 2015 Mar;214:10-4. DOI:10.1016/j.jviromet.2014.12.007.</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>[16] Becton-Dickinson. BD Onclarity™ HPV Assay, CE Mark Instructions for use, Ref. 442946, 8089899(02). 2014.</p> <p>[17] Bhatia, R., Kavanagh, K., Cubie, H., Serrano, I., Wennington, H., Hopkins, M., Pan, J., Pollock, K.G., Palmer, T.J. and Cuschieri, K., 2016. Use of HPV testing for cervical screening in vaccinated women – insights from the SHEVa (Scottish HPV Prevalence in Vaccinated Women) study. Int. J. Cancer. Epub: DOI: 10.1002/ijc.30030</p> <p>[18] Stoler et al. High-Risk Human Papillomavirus Testing in Women with ASC-US Cytology. Anatomic Pathology. 2011. 135:468-475 [39].</p>			
49.	6.2.1. Eingeschlossene Studien S. 50	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	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	<p>Zu den Vorteilen der Dünnschichtzytologie zählen eine Verringerung der Raten von Proben unbefriedigender Qualität, die standardisierte und einheitliche Darstellung von Zervixzellen auf dem Objektträger, der im Vergleich zu konventionellen Abstrichverfahren bessere Nachweis abnorm veränderter Zellen sowie die Praktikabilität handhabbarer Einzelproben zur Durchführung begleitender molekularer Testverfahren (d. h., Chlamydia trachomatis) [1-4].</p> <p>Mehrere veröffentlichte Metaanalysen zum klinischen Nutzen der Dünnschichtzytologie haben in Frage gestellt, ob die Dünnschichtzytologie hinsichtlich der Verbesserung der klinischen Sensitivität beim Nachweis abnormer Zellbefunde der Zervix tatsächlich einen größeren Nutzen hat als konventionelle Abstrichverfahren [5, 6]. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass in diesen Metaanalysen deutlich häufiger Fälle betrachtet werden, bei denen der ThinPrep-Test zum Einsatz kam als Fälle, bei denen mit dem SurePath-Test gearbeitet wurde.</p> <p>Aus einer jüngeren, vor kurzem veröffentlichten Publikation geht hervor, dass bei Einsatz der Dünnschichtzytologie signifikante Verbesserungen sowohl hinsichtlich der Verringerung der Raten von Proben unbefriedigender Qualität als auch hinsichtlich des Nachweises geringfügig veränderter abnormer Zellen bessere</p>	umfassende Analyse der S3 LL Gruppe mit Endpunkt CIN 3 bzw. CIN 3+ => keine Änderung.		[7], [9], [10] und [11] sind interessante retrospektive Auswertungen. [7] Kituncharoen bei 23.000 Fällen, Endpunkt wohl nur Zyto nur für LSIL eine höhere Rate für LBC (welche Technik?) . [9] Longatto-Filho findet ebenfalls nur für LSIL und ASC-US eine höhere Rate für LBC (welche Technik?). [10] Rask findet bei 489.000 mit Surepath bei 23-29 Jahren 1.31 mehr "Abnormalität" als bei CC, hingegen bei 45-

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		steme 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	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	<p>Ergebnisse erzielt wurden als mit konventionellen Abstrichverfahren [7-9].</p> <p>In einer Reihe dänischer und niederländischer Publikationen wurde der Nutzen der Dünnschichtzytologie beschrieben. In der Veröffentlichung des dänischen Früherkennungsprogramms wurde berichtet, dass der Nachweis abnorm veränderter Zellen mit dem SurePath-Test besser gelang als mit konventionellen Abstrichverfahren [10]. Keine Verbesserung beim Nachweis abnorm veränderter Zellen wurde für den ThinPrep-Test berichtet. In der niederländischen Veröffentlichung wurde ebenfalls berichtet, dass mittels SurePath-Test mehr biotisch gesicherte CIN2+-Befunde erhoben werden konnten als mit konventionellen Abstrichverfahren [11]</p> <p>Literaturhinweise</p> <p>[1] Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. <i>Diagn Cytopathol.</i> 2013 Mar;41(3):257-78.</p> <p>[2] Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. <i>BMJ Open.</i> 2012 Apr 13;2(2):e000847.</p> <p>[3] Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW. Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. <i>Cancer.</i> 2003 Dec 25;99(6):331-5.</p> <p>[4] Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. <i>Cancer.</i> 2004 Oct 25;102(5):269-79.</p>			<p>59 Jahren 0.71, dagegen mit TP bei 23-29 0.89 und bei 45-59 0.3.</p> <p>Mit CAS (bei SP und TP) in allen Altersgruppen einen Anstieg von 30%. [11] Rozemeijer beschreibt die seit 2000 signifikant gestiegenen CIN rate in NL. Weist auf mögliche Rolle der Zytomethode hin, spezifiziert diese aber im Abstract nicht. In diesem Kontext interessanter ist ein weiteres paper von Rozemeijer (<i>Cancer Causes Control</i> 2016; 27: 15-25). Hier werden SP und TP mit CC bei ~4.7 Mio smears von 2000- 2011 verglichen (Registerdaten). SP findet 8% mehr histologisch bestätigte CIN 2+ (aber nicht 14% wie bei 6.2.2. behauptet, wird in 6.2.3. aber korrekt mit 8% angegeben), TP bleibt gleich.</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		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.	Dünnschichtsysteme. 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. <u>Die Studienlage berücksichtigt jedoch insgesamt deutlich mehr Fälle, bei denen der ThinPrep-Test zum Einsatz kam als Fälle, bei denen mit dem SurePath-Test gearbeitet wurde. Aus jüngeren Publikationen geht hervor, dass bei Einsatz der Dünnschichtzytologie – abhängig vom gewählten Entnahmemeinstrument - Verbesserungen sowohl hinsichtlich der Probenqualität als auch</u>	[5] Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet. 2006 Jan 14;367(9505):122-32. [6] Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008 Jan;111(1):167-77. [7] Kituncharoen S, Tantbirojn P, Niruthisard S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path®). Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(18):8491-4. [8] Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2012 Jul;22(6):908-21. [9] Longatto-Filho A, Levi JE, Martins TR, Cohen D, Cury L, Villa LL, Eluf-Neto J. Critical Analyses of the Introduction of Liquid-Based Cytology in a Public Health Service of the State of São Paulo, Brazil. Acta Cytol. 2015;59(3):273-7. [10] Rask J, Lynge E, Franzmann M, Hansen B, Hjortebjerg A, Rygaard C, Schledermand D, Wählin A, Rebolj M. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. Int J Cancer. 2014 May 1;134(9):2168-79.			Insgesamt werden (Vorteil) sehr große Zahlen aus langer Zeit, die (Nachteil) unter unterschiedlichen Bedingungen, von vielen verschiedenen Institutionen in unterschiedlicher Weise dokumentiert wurden, ausgewertet.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			<u>hinsichtlich des Ergebnisses erzielt werden können als mit konventionellen Abstrichverfahren</u>].	[11] Rozemeijer K, van Kemenade FJ, Penning C, Matthijsse SM, Naber SK, van Rosmalen J, van Ballegooijen M, de Kok IM. Exploring the trend of increased cervical intraepithelial neoplasia detection rates in the Netherlands. J Med Screen. 2015 Sep;22(3):144-50.			
50.	6.2.2. Probenqualität Seite 52	Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Beurteilung der verschiedenen Abstrichsysteme ist der Anteil unzureichender Präparate. In split-qualitativer 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	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	Die Probenentnahmemethode des SurePath-Tests stellt sicher, dass 100% des gewonnenen Probenmaterials zur Untersuchung in das Labor eingeschendet wird. Studien haben gezeigt, dass bei Einsatz des ThinPrep-Tests bis zu 37% der Zellen verworfen werden [1]. Dies könnte ein Beleg für die Ergebnisse aus Veröffentlichungen sein, nach denen in den Niederlanden mit der SurePath-Test 14% mehr CIN2+-Zellen nachgewiesen wurden als mit dem ThinPrep-Test oder mit anderen konventionellen Verfahren [2]. In der Literatur finden sind durchweg Berichte, die auf einen Unterschied zwischen dem ThinPrep-Test und dem SurePath-Test hindeuten, wenn es um die Raten von Proben unbefriedigender Qualität geht. In diesen Berichten wurde geschildert, dass beim Einsatz des SurePath-Tests die Rate von Proben unbefriedigender Qualität niedriger ausfiel [3, 4, 5]. Es wurde beobachtet, dass zwei der störenden Substanzen, die zu unbefriedigenden Abstrichpräparaten führen können – nämlich Blut und Schleim –, sich bei ThinPrep-Präparaten und bei SurePath-Präparaten unterschiedlich auswirken. So wurde berichtet, dass beim SurePath-Test die Anwesenheit von Blut und Schleim in der Dünnschichtzytologie-Probe toleriert wurde. Es zeigte sich, dass beim SurePath-Test die Aufbereitung der Probe durch die Anwesenheit von Blut oder Schleim nicht beeinträchtigt wurde, während der Zellgehalt der Probe unverändert blieb. Bei der vom ThinPrep-Test verwendeten Filtrierungsmethode hingegen führte die Anwesenheit von Blut oder Schleim zu Beeinträchtigungen, was sich wiederum negativ auf den Zellgehalt auswirkte [6, 7].	umfassende Analyse der S3 LL Gruppe mit Endpunkt CIN 3 bzw. CIN 3+ => keine Änderung.		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		Studien (Überführung des abgestrichenen Zellmaterials direkt in das Probengefäß mit Flüssigzytologie) 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	unzureichender Präparate für ThinPrep und Autocyte ebenfalls niedriger als in der konventionellen Zytologie. Der Unterschied war jedoch bei Autocyte größer als bei ThinPrep. <u>Schließlich wurde in Berichten sowohl des dänischen als auch des niederländischen staatlichen Früherkennungsprogramms zum Nutzen der Dünnschichtzytologie gezeigt, dass der SurePath-Test häufiger bioptisch gesicherte CIN2+-Veränderungen nachweist, als dies beim ThinPrep-Test oder bei konventionellen Abstrichverfahren der Fall ist.</u> Auch in split-sample oder direct-to-vial Studien, in denen die Rate unzureichender	Schließlich wurde in Berichten sowohl des dänischen als auch des niederländischen staatlichen Früherkennungsprogramms zum Nutzen der Dünnschichtzytologie berichtet, dass die beiden Verfahren im Hinblick auf den Nachweis bioptisch gesicherter abnorm veränderter zervikaler Zellbefunde nicht zu gleichen Ergebnissen führten. In diesen Veröffentlichungen wurde berichtet, dass im Rahmen dieser beiden staatlichen Früherkennungsprogramme der SurePath-Test häufiger bioptisch gesicherte CIN2+-Veränderungen nachweist, als dies beim ThinPrep-Test oder bei konventionellen Abstrichverfahren der Fall ist [8, 9]. [1] Bigras et al. (© 2003, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 7, Number 3, 2003, 168-174 and Umana et al. (2013); [2] Rozemeijer et al (Cancer Causes Control, 2015), [3.] Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. BMJ Open. 2012 Apr 13;2(2):e000847. [4] Zhao FH, Hu SY, Bian JJ, Liu B, Peck RB, Bao YP, Pan QJ, Frappart L, Sellors J, Qiao YL. Comparison of ThinPrep and SurePath liquid-based cytology and subsequent human papillomavirus DNA testing in China. Cancer Cytopathol. 2011 Dec 25;119(6):387-94. [5] Nance KV. Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. Diagn Cytopathol. 2007 Mar;35(3):148-53.			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		System signifikant seltener unzureichende Präparate auftraten. Die Produktivität eines zytologischen Systems hängt wesentlich von der Zeit ab, die für das Durchmustern 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	Präparate bei ThinPrep und SurePath/Autocyte miteinander verglichen wurden, zeigte sich, dass beim SurePath System signifikant seltener unzureichende Präparate auftraten. <u>Die Probenentnahmemethode des SurePath-Tests stellt sicher, dass 100% des gewonnenen Probenmaterials zur Untersuchung in das Labor eingeschendet wird. Zudem zeigte sich, dass beim SurePath-Test die Aufbereitung der Probe durch die Anwesenheit von Blut oder Schleim nicht beeinträchtigt wurde.</u>	<p>[6] Sweeney BJ, Haq Z, Happel JF, Weinstein B, Schneider D. Comparison of the effectiveness of two liquid-based Papanicolaou systems in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. <i>Cancer</i>. 2006 Feb 25;108(1):27-31.</p> <p>[7] Kenyon S, Sweeney BJ, Happel J, Marchilli GE, Weinstein B, Schneider D. Comparison of BD Surepath and ThinPrep Pap systems in the processing of mucus-rich specimens. <i>Cancer Cytopathol</i>. 2010 Oct 5;118(5):244-9.</p> <p>[8] Rebolj M, Rask J, van Ballegooijen M, Kirschner B, Rozemeijer K, Bonde J, Rygaard C, Lynge E. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark. <i>Br J Cancer</i>. 2015 Nov 3;113(9):1259-74.</p> <p>[9] Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, van Kemenade FJ, de Kok IM. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II(+) detection rates. <i>Cancer Causes Control</i>. 2016 Jan;27(1):15-25.</p>			

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		<p>h 263 Sekunden 27% weniger als für die konventionelle Zytologie (358 Sekunden).</p> <p>Um mehrmalige Abstrichentna- hmen zu vermeiden, muss bei geplanter Durchführung einer HPV Diagnostik, ein Probentranspo- rtmedium verwendet werden, dass vom Hersteller des verwendeten HPV Tests als kompatibel im Testprotokoll aufgelistet ist. Wie in Tabelle 7.1 zusammengef- asst, können ThinPrep und SurePath mit allen aufgeführten Testverfahren verwendet werden. STM ist dagegen</p>					

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		lediglich mit dem Hybrid Capture 2 HPV Test verwendbar.					
51.	6.2.3. Zusammenfassung Seite 53	Die Dünnschicht-Zytologie ist in der überwiegenden Zahl der Studien statistisch nicht besser geeignet als die konventionelle Zytologie, um zervikale behandlungsbefähigte Präkanzerosen zu entdecken. Überlegungen, die Dünnschichtzytologie im Primärscreening einzusetzen, beruhen auf zusätzlichen Vorteilen wie eine verbesserte Probenqualität, kürzere Mikroskopiedauer und die Möglichkeit, Zusatztests durchzuführen	Die Dünnschicht-Zytologie ist in der überwiegenden Zahl der Studien statistisch nicht besser geeignet als die konventionelle Zytologie, um zervikale behandlungsbedürftige Präkanzerosen zu entdecken. <u>Jedoch unterscheiden sich einzelne Entnahmeinstrumente hinsichtlich der Ergebnisrate signifikant. So ließ sich in einer niederländischen Studie nachweisen, dass das Entnahmeinstrument SurePath gegenüber ThinPrep und konventionellem Pap-Test über eine um 8% erhöhte CIN2+ Detektionsrate verfügt. Unterschiedliche Detektionsraten</u>	Die Leitlinie beruft sich bei ihrer Aussage, dass sich im Hinblick auf den Nachweis präkanzeröser Zervixläsionen für die Dünnschichtzytologie statistisch keine besseren Ergebnisse belegen lassen als für die konventionelle Zytologie, auf eine Metaanalyse von Arbyn et al. Aus neueren Veröffentlichungen geht jedoch hervor, dass das dünnschichtzytologische Verfahren des SurePath-Tests der konventionellen Zytologie im Hinblick auf den Nachweis präkanzeröser Läsionen statistisch überlegen ist. Rebilj et al [1] konnten in einer Registerstudie zeigen, dass das Ausmaß des klinischen Zusatznutzens der Dünnschichtzytologie vor allem vom Alter der Screeningpopulation und den gewählten Technologien abhängt. So ließ sich nachweisen, dass die Detektionsrate von CIN III bei Frauen im Alter von 30-44 Jahren durch den Einsatz von SurePath/FocalPoint gegenüber der konventionellen Zytologie statistisch signifikant um 58 % gesteigert werden konnte. Unabhängig vom Entnahmeinstrument ließ sich darüber hinaus zeigen, dass computergestützte Systeme generell eine erhöhte Detektionsrate hochgradiger Läsionen aufweisen. Rozemeijer et al. [2] untersuchten anhand des niederländischen Nationalen Histo- und Zytopathologieregisters (PALGA), das zwischen dem Jahre 2000 und dem Jahre 2011 erstellt wurde, und unter Berücksichtigung eines Nachbeobachtungszeitraums bis März 2013 3.118.685 konventionell gewonnene Abstrichpräparate, 1.313.731 SurePath-Präparate und 1.584.587 ThinPrep-Präparate. Unter Verwendung des SurePath-Tests erhöhte sich die Rate der nachgewiesenen CIN II+ um 8 % [OR = 1,08 (95% KI 1,05-1,12)]. Die Detektionsraten für Zervixkarzinome blieben unverändert. Der Einsatz des ThinPrep-Tests bewirkte hinsichtlich der zytologischen Einstufung der Abstrichpräparate keine größeren Veränderungen, noch hatte er Einfluss auf die CIN-Detektionsraten. Die Zervixkarzinom-			s. Kommentar 49

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		. Dabei müssen allerdings die deutlich höheren Kosten für Geräte und Verbrauchsmittel berücksichtigt werden.	lassen sich auch <u>abhängig von den Altersgruppen der Screeningpopulationen nachweisen</u> . <u>Darüber hinausgehende</u> Überlegungen, die Dünnschichtzytologie im Primärscreening einzusetzen, beruhen auf <u>zusätzlichen</u> 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.	<p>Detektionsraten waren beim ThinPrep niedriger, wenn auch nicht signifikant [OR = 0,87 (95% KI 0,75-1,01)].</p> <p>Die Tatsache, dass sich aus der Datenlagen zum ThinPrep-Test kein signifikanter Unterschied zur konventionellen Zytologie ablesen lässt, könnte erklären, warum die frühere Metaanalyse, die sich vor allem mit Studien zum ThinPrep-Test befasste, keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen Dünnschichtzytologie und konventioneller Zytologie ergab.</p> <p>Die Leitlinienkommission wird dringend ersucht, diese neuen Anhaltspunkte für die Überlegenheit der SurePath-Dünnschichtzytologie gegenüber konventionellen zytologischen Verfahren zu berücksichtigen.</p> <p>[1] Rebolj M, Rask J, van Ballegooijen M, Kirschner B, Rozemeijer K, Bonde J, Rygaard C, Lynge E. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark. Br J Cancer. 2015 Nov 3;113(9):1259-74.</p> <p>[2] Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, van Kemenade FJ, de Kok IM. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II(+) detection rates. Cancer Causes Control. 2016 Jan;27(1):15-25.</p>			
52.	6.3.1. Einführung Seite 53	FocalPoint-System FocalPoint (FP) [Becton Dickinson; B&D] verwendet Bilderkennungsalgorithmen	FocalPoint-System FocalPoint (FP) [Becton Dickinson; B&D] verwendet Bilderkennungsalgorithmen um LBC-Präparate (Surepath) und konventionelle	Beim BD FocalPoint handelt es sich um ein vollautomatisches Computeranalysesystem, das von der FDA im Jahre 1998 die Zulassung als ein primäres Screening-Gerät beim konventionellen Pap-Test, und später auch bei mittels dünnenschichtzytologischer SurePath-Test gewonnener Pap-Präparate, erhalten hat. Der FocalPoint arbeitet mit medizinisch programmierten Softwarealgorithmen, um Objektträger oder bestimmte Lokalisationen auf Objektträgern zur späteren Beurteilung durch Menschen zu klassifizieren und zu identifizieren. Das FocalPoint GS Imaging System identifiziert 10 Lokalisationen auf jedem	Folgende Änderung wird übernommen: Ein FP-Gerät kann 60-70.000 <u>konventionelle und rund 90.000 LBC-Präparate/Jahr</u> analysieren.		Die höhere Kapazität für SurePath bei FP kann man angeben. Die zitierte prospektive Studie ist nie veröffentlicht worden (nur

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		um LBC-Präparate (Surepath) und konventionelle Abstriche auszuwerten. Ein FP-Gerät kann 60-70.000 Präparate/Jahr analysieren.	Abstriche auszuwerten. Ein FP-Gerät kann 60-70.000 <u>konventionelle und rund 90.000</u> LBC-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 [146-148]. 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 [146, 149-151]. Diese	<p>SurePath LBC-Objektträger und 15 Lokalisationen auf einem konventionellen Objektträger zur späteren Beurteilung und umfasst eine initiale Lokalisationsbestätigung sowie ein gezieltes erneutes Screening als Qualitätskontrolle.</p> <p>Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie zeigte sich, dass das FocalPoint GS Imaging System im Vergleich zu einem manuellen Screening die Karzinom-Detektionsrate um 24,5% und die Detektionsrate für hochgradige Läsionen um 19,6% erhöhen konnte [*].</p> <p>Dies bedeutet für die Laborkapazität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FocalPoint (SurePath-Dünnschichtzytologie): Ca. 90.000/Jahr ▪ FocalPoint (Konventionelle Zytologie): Ca. 65.000/Jahr <p>*Packungsbeilage des FocalPoint in den USA gemäß FDA-Vorgaben</p>			package insert), daher wird der zweite Änderungsvorschlag nicht übernommen.

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierende Entscheidung	Begründung der Entscheidung
			Zuordnung scheint zuverlässig zu sein [147, 152, 153]. <u>Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie zeigte sich, dass das FocalPoint GS Imaging System im Vergleich zu einem manuellen Screening die Karzinom-Detektionsrate um 24,5% und die Detektionsrate für hochgradige Läsionen um 19,6% erhöhen konnte.</u>				
53.				<p>A. Meine Einwände gegen Screening mit dem HPV-Test</p> <p>1) Viele Studien geben an, daß bei HPV-Testung ca. 10-15% der Fälle negativ waren, es ließ sich keine HPV-DNS nachweisen. Eine holländische Studie gibt 99,7% positive Cx-Carcinome an; ebenfalls war dabei ein kleiner Prozentsatz HPV-DNS negativ. der sehr hohe Wert von fast 100% wurde nur erreicht, wenn HPV-DNS negative Fälle berücksichtigt wurden, die typ-spezifisch E7 positiv waren für 14 HPV Hochrisiko-Typen oder, in nur zwei solchen Fällen, für E1 und L1 consensus PCR.</p> <p>Daraus zeigt sich, daß in der Tat eine sehr hohe Assoziation mit dem Cx-Carcinom besteht, die aber nur mit speziellen Tests erreicht wird, die beim HPV-Screening nicht eingesetzt werden. Vermutlich 10%-15% der in den allermeisten Fällen HPV-positiven Cervixcarcinome werden daher durch das HPV-Screening nicht entdeckt. Dieser Prozentsatz ist viel zu hoch, das HPV-Screening dürfte dann nicht akzeptiert werden.</p>			Die von Walboomers et al. im Jahre 1999 publizierte Studie ging der Frage nach, ob es überhaupt HPV-negative Zervixkarzinome gibt. Mit diversen aufwendigen molekular-biologischen, aber auch histologischen Re-Evaluierungsmethoden wurde

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				<p>2) Nicht genügend berücksichtigt wird, wie häufig andere maligne Tumoren, primäre oder metastatische, an der Cervix sind? Würde man ein distal sitzendes kleines Endometriumcarcinom übersehen? Oder ein Choriocarcinom? Evtl. malignes Melanom? Die Häufigkeit des Auftretens solcher Tumoren an der Cx uteri wurde bislang nicht genügend recherchiert. Fraglos ist es so, daß die Anzahl der Fälle mit Endometriumkarzinom oder dessen Vorstufen, die allein aufgrund des PAP-Tests aufgedeckt werden, nicht klein ist; bei entsprechenden Befunden muß ja zur Abklärung eine Abrasio empfohlen werden. Mit dem HPV-Test ginge dieser Weg zur Aufdeckung früher Neoplasien des Endometriums verloren. Zum Nachteil der Patientinnen würden mehr Endometriumkarzinome in fortgeschrittenerem Stadium entdeckt werden.</p> <p>3) Für Entscheidungen solcher Tragweite wie HPV-Testung braucht man mehrere Studien, möglichst unterschiedlicher Art, die zu einem übereinstimmenden Ergebnis kommen sollten.</p>			<p>versucht, HPV nachzuweisen. Dies gelang in 99,7% der Fälle mit eindeutig histologisch verifizierten Zervixkarzinomen [109]. Bei Verwendung eines singulären HPV-Tests werden diese hohen Nachweisquoten nachvollziehbare Weise nicht erreicht. In den von den Kommentatoren zitierten beiden Publikationen wurde nur ein HPV-Test verwendet, der vor allem auch eine Genotypisierung vornehmen kann. Dieser HPV-Test wurde bisher nicht in Screeningstudien oder im Rahmen von Zulassungsstudien eingesetzt, um eine Marktzulassung für diese</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>Indikation anzustreben. Das spielt insofern eine Rolle als dass bei Adenokarzinomen häufig eine niedrige Viruslast bei gleichzeitiger Integration von HPV DNA ins Wirtszellgenom vorliegt.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass in diesen Studien kein Frisch- oder Abstrichmaterial sondern teils sehr altes Archivmaterial verwendet wurde. Wie die Autoren selber ausführen, sank die HPV-Nachweisquote bei Fällen, die älter als 30 Jahre waren auf unter 30% und auf über 50% bei älter als 60 Jahre [110, 111]. Auch das Archivmaterial von Afrika und</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>Südamerika wies eine schlechtere Qualität (nicht-gepuffertes Formalin) auf mit höherer HPV-Negativitätsrate. Interessant ist die Diskussion in der Arbeit von Pirog et al., die die HPV-Positivität von Adenokarzinomen der Cervix uteri verschiedener Publikationen referierten und Werte zwischen 88,5% und 94% angeben. Auch die Studie der IARC lag bei 93% [112]. Das heißt, der Nachweis von Adenokarzinomen am Frischgewebe bzw. am Abstrich bei der Vorsorge wird noch in höherem Masse HPV-positiv ausfallen. Dies wird auch durch die RCT's bestätigt, die insbesondere</p>

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							beim Adenokarzinom die Stärke des HPV-Nachweises bei bekanntermaßen großer Schwäche des zytologischen Abstrichs belegen [113]. Aber zweifelsohne hat auch ein HPV-Test im klinischen Alltag keine Sensitivität von 100%, aber liegt immerhin bei 90-95% und damit erheblich über der zytologischen Sensitivität.
54.				<p>B. Wenn der HPV-Test eingeführt wird,</p> <p>1) sollten qualitativ hochwertige begleitende epidemiologische Studien eingerichtet werden.</p> <p>2) und mehr Frauen als erwartet/tragbar trotzdem ein CX-Carcinom entwickeln/haben, diese Patientinnen eine großzügige Entschädigung erhalten.</p> <p>Die Feststellung, welche/wieviele Endometriumkarzinome hätten verhütet oder in einem früheren Stadium aufgedeckt werden können, ist sicher im Nachhinein nicht einfach zu treffen.</p>			Laut G-BA Beschluss vom 19.03.2015 (https://www.g-ba.de/download/s/39-261-2224/2015-03-19_IQWiG-Beauftragung_Einladung-Info-Zervixkarzinom-Sc.pdf) werden in „einer Übergangsphase von mindestens

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierete Entscheidung	Begründung der Entscheidung
							<p>sechs Jahren (bzw. wenn ausreichend Daten aus der 2. Screeningrunde vorliegen) [...] 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, die eine Änderung des optionalen Screening-Modells erfordern."</p>
55.	Seite 123	<p>Daten aus der populations-bezogenen, randomisierten MARZY-Studie zeigen, dass es in Deutschland problemlos möglich ist, Frauen schriftlich zum Gebärmutterh</p>		<p>das International Journal of Cancer hat unser Paper: Invitation to cervical cancer screening does increase participation in Germany: results from the MARZY Study Autoren: Kathrin Radde, Andrea Gottschalk, Ulrike Bussas, Stefanie Schüle, Dirk Schriefer, Ulrike Seifert, Anne Neumann, Melanie Kaiser, Maria Blettner, Stefanie J. Klug, welches auf Seite 123 zitiert wird, final angenommen. D.h. das Zitat müsste noch entsprechend angepasst werden.</p>	Zitat wurde eingepflegt		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
		als Screening zu einem niedergelassenen Gynäkologen der eigenen Wahl einzuladen (Klug et al. in Vorbereitung).					
56.				Sicherheitshalber wollte ich noch einmal schriftlich auf einen Fehler bzw. ein unlogisches Vorgehen in unserem vorgeschlagenen Screening Algorithmus 10.8.2 hinweisen. Während für Frauen unter 30 Jahren völlig korrekt bei einem Pap IIg/p und positiver HPV-Triage eine Überweisung zur Kolposkopie erfolgt findet sich für Frauen über 30 Jahren in 10.8.2 sowohl in der Ko-Testung als auch im alleinigen Screening eine Überweisung zur Kolposkopie erst aber Pap I D1. Da unsere Wolfsburger Analyse für Pap IIg/p Fälle mit positivem HPV Nachweis in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur ein hohes Risiko von 29% für CIN3+ ergeben hat, sollte die Graphik entsprechend geändert werden			
57.	auf Seite 32 Absatz 2		„Malignitätspotential“ anstatt „Malignitätspotentials“		wurde geändert		
58.	S. 174	Ein HPVbasiertes Screening alle 3 Jahre besitzt ein relativ günstiges Schaden-Nutzen-Verhältnis.	Ein HPV-basiertes.....		wurde geändert		
59.				Ein Paper zur Epidemiologie von HPV in Deutschland wurde nicht berücksichtigt: „Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in	Referenz wurde eingepflegt:		

Nr	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Vorschlag zum Umgang mit Kommentar	Konsentierte Entscheidung	Begründung der Entscheidung
				Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling“ Yvonne Deleré, Cornelius Remschmidt, Josefine Leuschner, Melanie Schuster, Michaela Fesenfeld, Achim Schneider, Ole Wichmann and Andreas M Kaufmann BMC Infectious Diseases 2014,14:87 DOI: 10.1186/1471-2334-14-87.	In einer Selbstabnahimestudie 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 [114].		

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
60.	Die Evidenz der getroffenen Statements und konsentierten Empfehlungen erreicht in keinem einzigen Fall die höchste Stufe der GRADE-Klassifikation (++++). Bei 80% wird höchstens eine GRADE-Stufe von sehr niedrig (+) bis niedrig (++) erreicht. Die Leitlinie kann keine Hilfestellung für das geplante organisierte Zervixkarzinom-Screening in Deutschland' geben. Die Qualität einer S3-Leitlinie liegt nicht vor.	<p>Gemäß AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s3.html) wird eine S3-Leitlinie definiert durch das Vorhandensein von „allen Elementen systematischer Entwicklung“, u.a. die Kombination aus systematischer Recherche nach Evidenz und strukturierter Konsensusfindung durch ein Expertengremium. Alle im AWMF Regelwerk geforderten methodischen Grundlagen für eine S3 LL wurden angewandt und sind im LL-Report ausführlich dokumentiert und erklärt. Die S3 LL wurde von zwei erfahrenen Experten der AWMF (Fr. Dr. Nothacker) und der DKG (Dr. Follmann) moderiert und in den zentralen Fragestellungen von zwei Methodikern mit international hoher Reputation begleitet, die alle von den Mandatsträgern der BVF, AGCPC, DGZ, AZÄD und BDP vorab bestätigt wurden.</p> <p>Im Rahmen des Kickoff Meeting am 07.12.2012 wurde als externes Institut (zur Evidenz-aufarbeitung des HPV Nachweises im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung), zunächst deutschsprachige Institute vorgeschlagen. Vor allem auf den Wunsch von BVF, AZÄD, DGZ und AG-CPC wurde dann jedoch ein vom deutschen Kontext unabhängiges, englisch-sprachiges Institut (Kleijnen Systematic Reviews, York) beauftragt, da dieses zuvor noch nicht auf diesem Gebiet tätig war und daher die Fragestellung mit Neutralität und Unabhängigkeit bearbeiten kann. Um möglichst viele Fragestellungen der Leitlinie mittels unabhängiger Evidenz-aufarbeitung zu bearbeiten, wurde mit dem WIV-ISP (Wissenschaftliches Institut für Public Health, Belgien) eine weitere externe Organisation in die Leitlinienarbeit eingebunden.</p> <p>Es ist korrekt, dass die Evidenzgüte in vielen Fällen niedrig ist. Dies liegt jedoch nicht etwa an einer schlechten Qualität der LL, sondern begründet sich durch die vorhandene Studien und Publikationen, und der damit größtenteils systematisch ausgewerteten Evidenz. Die Evidenzgüte für eine der zentralen Fragestellungen der S3 LL (Inzidenz von CIN 3+) erreicht ein moderates Niveau und somit die zweithöchste Güteklasse. Insbesondere die transparente Darstellung dieser Evidenzgrade unterstreicht die hohe Qualität der S3 LL.</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
		<p>Es wird behauptet, „die Leitlinie kann daher keine „Hilfestellung für das geplante organisierte Zervixkarzinomscreening in Deutschland“ geben“. Der Gemeinsame Bundesausschuss G-BA hat allerdings im Beschlussentwurf vom 26.04.2016 sowie auch im Entwurf zu den „Tragenden Gründen“ vom 21.04.2016 mehrfach die Konsultationsfassung der S3 Leitlinie zitiert und z.B. Hilfestellung genommen bei der Verwendung des von der S3 Leitlinie entworfenen Abklärungsalgorithmus.</p>
61.	<p>Die laut AWMF-Regelwerk obligate Einbindung der Vertreter der Anwenderzielgruppe, die die Empfehlungen umsetzen sollen, war ab dem 12.5.2014 nicht gegeben (Austritt des Berufsverbandes der Frauenärzte BVF (> 14 000 Mitglieder), der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie AGCPC der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Zytologie DGZ, der Arbeitsgemeinschaft Zytologisch Tätiger Ärzte in Deutschland AZÄD). Dem Bundesverband deutscher Pathologen BDP und dem Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker in Deutschland BEZAD wurde die Aufnahme in die Leitlinienarbeit mit dem Schreiben vom 15.11.2013 verweigert. Der Medizinische Dienst der Krankenkassen hatte sich bereits 2013 zurückgezogen.</p>	<p>Im August 2012 wurden wissenschaftliche Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften aber auch Berufsverbände angeschrieben, die in relevantem Maße an der Prävention des Zervixkarzinoms beteiligt sind und um Entsendung von Mandatsträgern gebeten. In diesem Rahmen erhielten wir von der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. am 17.09.2012 folgendes Schreiben: „...die Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) und der Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP) bestätigen in Abstimmung gemeinsam folgende Experten zur Erarbeitung der o. g. S3-Leitlinie: Prof. Dr. Thomas Löning, Prof. Dr. Lars C. Horn, Prof. Dr. Dietmar Schmidt“. Ein solches gemeinsames Vorgehen dieser beiden Verbände wurde nach Aussage des Vorstands generell für diverse Leitlinien so gehandhabt. Insofern ist der Vorwurf hinfällig, dass der BDP nicht an der LL beteiligt war. Auch die anderen genannten Gruppen und Verbände (Berufsverband der Frauenärzte BVF, Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie AGCPC, Deutsche Gesellschaft für Zytologie DGZ, Arbeitsgemeinschaft Zytologisch Tätiger Ärzte in Deutschland AZÄD) wurden Mitte 2012 zur Mitarbeit an der S3 LL eingeladen und haben auch Mandatsträger in die Treffen der LL-Gruppen, bis einschließlich der 2. Konsensuskonferenz, entsandt.</p> <p>Im Rahmen der konstituierenden Sitzung am 07.12.2012 kamen von Seiten der BVF, AZÄD, DZG und AG-CPC keinerlei Einwände hinsichtlich der Leitlinienzusammensetzung. Neun Monate nach Deadline der offiziellen Ausschreibung erhielten wir zu Mai 2013 ein Schreiben um eine nachträgliche Aufnahme weiterer Berufsverbände (BV der Zytologisch tätigen Akademiker Deutschlands BEZAD, im Internet nicht zu finden; Bundesverband Deutscher Pathologen BDP, der ja bereits durch die o.g. Personen vertreten war). Im Rahmen des Treffens zur S3-Leitlinie (Geschäftsstelle der Deutschen Krebshilfe in Bonn am 09.04.2013) unter Teilnahme von Vertretern der AWMF, der DKH, der DKG, des BVF, der DGGG sowie den Koordinatoren der Leitlinie wurde festgestellt, dass die Zusammensetzung der Leitliniengruppe mit dem Regelwerk der AWMF konform sei. Der Antrag auf nachträgliche Aufnahme von BEZAD und BDP wurde in korrekter geheimer TED-Abstimmung – unter anderem auch der Verbänden BVF, AZÄD, DZG und AG-CPC - in der 1. Konsensuskonferenz am 15.11.2013 von der Leitliniengruppe abgelehnt. Der nachträgliche Rückzug von BVF, AGCPC, DGZ und AZÄD Mitte 2014 ist bedauerlich, geschah aber auf eigene Initiative dieser Verbände und kann daher nicht der S3 LL Koordination zum Vorwurf gemacht werden. Im Verlauf wurde durch den Lenkungsausschuss des OL, in dem auch die AWMF vertreten ist, beschlossen, dass die S3 LL dennoch bis zum Ende fortgeführt und gefördert wird. Der DGGG Vorstand unterstützte die S3 LL bei der Fortführung und unterstrich die wichtige Bedeutung seiner Arbeit für die verbesserte Prävention einer gynäkologischen Erkrankung.</p> <p>Bezüglich des Hinweises, dass der Medizinische Dienst der Krankenkassen sich bereits 2013 zurückgezogen hatte, ist zu erwähnen, dass aus formalen Gründen der eigenen Behörde die Vertreter des MDK oder MKS oder KCO nicht an den Abstimmungen bei solchen S3 Leitlinien</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
		abstimmen dürfen, da sie auch in die Umsetzungsentscheidungen involviert sind und sich die Vertreterin aus diesen Gründen von der LL-Arbeit zurückzog.
62.	Die einseitige Expertise der verbliebenen Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe verursachte schwerwiegende Fehler der Leitlinie und wird zur Nichtumsetzbarkeit führen.	Trotz des Austritts von BVF, AGCPC, DGZ und AZÄD waren mit dem Mandatsträger und seinen Stellvertretern der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) sowie weiteren national angesehenen Mandatsträgern anderen Fachgesellschaften weiterhin zytologisch und gynäkopathologisch versierte Experten als Mitarbeiter in der LL Gruppe vertreten. Mit dem Mandatsträger der Studiengruppe Kolposkopie und vormaligen Vorsitzenden der European Federation of Colposcopy (EFC) sowie zwei weiteren Experten auf diesem Fachgebiet war hochrangige Expertise für den Bereich der Kolposkopie in der LL vertreten. Der nicht weiter ausgeführte Vorwurf von schwerwiegenden Fehlern ist somit nicht substantiiert und aufgrund einer fehlenden Begründung auch nicht nachvollziehbar. Bezüglich des Hinweises auf die Nichtumsetzbarkeit der S3 LL dürfen wir auf unser Statement zu Kommentar 60 und die G-BA Beschlüsse verweisen, die auf den Empfehlungen dieser LL basieren.
63.	Die schweren und vielfältigen Interessenskonflikte der verbliebenen Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe vor - und sogar noch während - der Leitlinienerstellung spiegeln sich in den meisten Statements und Empfehlungen wider.	<p>Die S3 LL Gruppe war sich der Problematik potentieller Interessenskonflikte (CoI) und lobbyistischer Einflußnahme auf die LL Entwicklung bereits von Beginn der LL Arbeit an bewusst. Angesichts des zu erwartenden Spannungsfeldes um eine etwaige Änderung der Zervixkarzinom-Vorsorge wurden weitreichende protektive Maßnahmen vor und während des laufenden Leitlinienverfahrens ergriffen. Das diesbezügliche Vorgehen ist in der Langversion und im LL Report ausführlich erläutert.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Diese S3 LL wurde von zwei Koordinatoren Prof. Dr. P. Hillemanns und Prof. Dr. K. Friese geleitet, um auf Ebene der Leitlinienkoordination breit aufgestellt zu sein. Die Bestellung von Letzterem erfolgte eigens auf Wunsch von Dr. C. Albring und dem BVF. · Anders als in anderen Leitlinien wurde diese S3 Leitlinie von zwei unabhängigen Moderatoren betreut, Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Herr Dr. Markus Follmann (DKG, Leitlinienprogramm Onkologie). · Im Rahmen des Kickoff Meeting am 07.12.2012 wurde als externes Institut zur Evidenzaufarbeitung einer der zentralen Fragen dieser Leitlinie, der zukünftigen Rolle des HPV Nachweises im Rahmen der Zervixkarzinom-Früherkennung, zunächst deutschsprachige Institute vorgeschlagen. Vor allem auf den Wunsch von BVF, AZÄD, DGZ und AG-CPC wurde dann jedoch ein vom deutschen Kontext unabhängiges, englischsprachiges Institut (Kleijnen Systematic Reviews, York) beauftragt, da dieses zuvor noch nicht auf diesem Gebiet tätig war und daher die Fragestellung mit maximaler Neutralität und Unabhängigkeit bearbeiten kann. · Um möglichst viele Fragestellungen der Leitlinie mittels unabhängiger Evidenzaufarbeitung zu bearbeiten, wurde mit dem WIV-ISP (Wissenschaftliches Institut für Public Health, Belgien) eine weitere externe Organisation in die Leitlinienarbeit eingebunden. · Auch im Hinblick auf die potentiellen Interessenskonflikte aller Leitlinienmitarbeiter haben wir in Rücksprache mit dem LL-Programm Onkologie eine neutrale externe Stelle (AG Interessenskonflikte der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft) mit der Evaluation beauftragt. Das Gutachten der AG Interessenskonflikte der AKdÄ mit Vorschlägen zum Umgang mit den Interessenkonflikten innerhalb der Leitlinie ist im Leitlinienreport dokumentiert. Im

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
		<p>Rahmen der 1. Konsensuskonferenz am 15.11.2013 hatte sich die gesamte Leitliniengruppe einschließlich der Vertreter von BVF, AZÄD, DZG und AG-CPC gemeinsam auf einen konstruktiven Umgang mit dieser Problematik geeinigt und differenzierte Vorkehrmaßnahmen verabschiedet. Dieses Vorgehen ist bisher einmalig bei der Erstellung von LL. 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.</p> <p>Der Vorwurf von verfehlten und von Partikularinteressen falsch getroffenen Statements und Empfehlungen wird nicht konkretisiert, so dass man konkret darauf eingehen könnte. Außerdem weisen die wesentlichen Aussagen der S3 Leitlinie eine hohe Übereinstimmung mit allen anderen aktuell verfassten internationalen, incl. der Europäischen, Leitlinien und staatlichen Screeningprogrammen auf, sowie auch mit dem IQWiG bzw. dem G-BA.</p>
64.	<p>Nach der AGREE-Collaboration (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) muss für hochwertige Leitlinien die interne und externe Validität gegeben sein [115]. Sowohl bei der Formulierung der Schlüsselfragen als auch bei der Bewertung der Evidenz und deren Abbildung in den Empfehlungen liegen schwerwiegende Defizite vor (interne Validität). Die Umsetzung der Empfehlungen für die Versorgungssituation in Deutschland (externe Validität) ist durch die mangelnde Einbindung der Verbände der niedergelassenen Frauenärzte nicht erreichbar.</p>	<p>Die Bewertung der Evidenz sollte wie oben bereits erwähnt auf einem methodisch höchstmöglichen Level unter maximaler Neutralität erfolgen, daher wurde von der LL Gruppe, 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 Involvement 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.</p> <p>Dem Vorwurf der mangelnden Einbindung der Verbände der niedergelassenen Frauenärzte möchte sich die LL Koordination - wie bereits erwähnt - nicht aussetzen. Die Verbände wurden eingeladen, sind der Einladung gefolgt, haben sich wesentlich in den Diskussionen um die Schlüsselfragen, um die externen Methodiker, um die Zusammensetzung bzw. Gestaltung der LL-Gruppen (z.B. Kolposkopie) und auch der Interessenskonflikte eingebracht und viele Antworten bis einschließlich der 2. Konsensuskonferenz konsentiert. Sie haben sich dann vielmehr selbst für einen Ausstieg aus der aktiven Mitgestaltung der LL entschieden - unter maßgeblichen Betreiben des BVF Vorsitzenden teils ohne vorherige Vorstandsbeschlüsse der beteiligten AG's bzw. Verbände - und es ist nicht nachvollziehbar, dass dies nun der LL Koordination als Versäumnis ausgelegt wird.</p>
65.	<p>Die Entwicklung einer echten S3-Leitlinie muss bis zum Vorliegen valider Daten aus Deutschland zurückgestellt werden. Die Ergebnisse in anderen Ländern durchgeführter Studien sind aufgrund geringerer Evidenz und unterschiedlicher Prävalenz und Strukturen in Deutschland nicht geeignet, Fragen zur Änderung der Richtlinien zur Krebsfrüherkennungsuntersuchung Frauen zu beantworten.</p>	<p>Grundsätzlich ist aus formalen Gründen darauf hinzuweisen, dass eine S3-Leitlinie die gesamte vorhandene und für die jeweilige Fragestellung relevante Literatur bewertet. D.h. eine S3 LL muss nicht bei Fehlen deutscher Daten zurückgestellt werden. Es ist richtig, dass sich die Resultate von Studien aus anderen Ländern ggf. nicht eins-zu-eins auf das deutsche System übertragen lassen. Dies wurde im Zuge der Evidenzbewertung in dieser S3 LL mittels GRADE jedoch bereits berücksichtigt. So wird die Evidenzgüte aufgrund von „Indirectness“ abgestuft. Pilot- bzw. Feldstudien können deshalb in der Tat erforderlich sein, um eigene Daten für Deutschland zu generieren - wie auch in der S3 LL angesprochen. Dennoch haben große europäischen Studien aus den Niederlanden, Finnland, England, Italien und Schweden in ihren</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
		relativ ähnlichen Ergebnissen erhebliche Relevanz für Deutschland. Dies wurde auch durch das IQWiG in seinen zwei Analysen konstatiert.
66.	<p>1. Wegen der unzureichenden Qualität der Grundlagen zur Gewinnung evidenzbasierter Aussagen konnte kein den Anforderungen einer S3-Leitlinie entsprechendes Ergebnis erzielt werden: 71 kon-sensbasierten Empfehlungen stehen lediglich 32 evidenzbasierte Empfehlungen (45%) gegenüber, die in > 50 % nur einen sehr niedrigen Evidenzgrad (+) nach GRADE aufweisen. Lediglich 22% der State-ments und Empfehlungen zeigen moderate Evidenz (+++), darunter Aussagen zum psychologischen Stressniveau bei HPV-Test und Zytologie sowie zum Thema HPV-Test-Selbstabnahme. Ein hoher Evi-denzgrad (++++) wurde in keinem Fall gefunden.</p> <p>Wie die Leitlinienautoren bei einer derart bescheidenen Evidenzlage in 96% ihrer State-ments/Empfehlungen eine Zustimmung der Teilnehmer von 100% („starker Konsens“) und 76-95% („Konsens“) erreichen konnten, ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Im Kapitel 10 (Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus S. 91 ff.) konnten die Autoren ihre Erkenntnisse zur Bedeutung von diagnostischen Verfahren ebenfalls nur mit sehr niedriger (bei 5 von 13 Empfehlungen/Statements) oder niedriger (1 von 13) Evidenz-Qualität und bei fehlender Evidenz (5 von 13) lediglich als Expertenkonsens verabschieden, haben in den Abklärungsalgorithmen hingegen Evidenz suggeriert. Die niedrige Evidenz entstammt in weiten Teilen Erhebungen aus den USA und kann aus verschiedenen Gründen nicht auf Deutschland angewendet werden (andere Rechtslage, unterschiedliche Häufigkeit von Gruppe II-p /ASC-US, fehlende Differenzierung von HSIL in Gruppe IVa oder IIID2). Der Expertenkonsens wurde ohne Einbeziehung der Expertise führender Fachgesellschaf-ten und Organisationen erzielt (BVF, AGCPC, DGZ, AZAD, BDP, BEZAD) mit der Folge von Verzerrungen (z. B. Elfenbeinturm-Aussagen der in der Leitlinienkommission verbliebenen Experten, Verknennung einer in Deutschland existierenden Versorgungsrealität durch Gynäkologen in der Niederlassung).</p> <p>Zusammenfassend sind die Empfehlungen selbst für eine S2k-Leitlinie als Handlungsvorschlag nicht akzeptabel; die Qualität einer S3-Leitlinienempfehlung wird keinesfalls erreicht.</p>	<p>Die häufig erreichte hohe Konsensrate in den Abstimmungen spiegelt die angewandte Methodik des nominellen Gruppenprozesses zur Konsensusfindung wider. Diese Zustimmungsraten reflektieren das Ergebnis nach ausgedehnter Diskussionen und Modifikationen der Statements und Empfehlungen in der Gruppe auf Grundlage der vorhandenen Evidenz und nach sorgfältiger Schaden / Nutzen Abwägung wieder. Wie in vielen Bereichen der Medizin liegt eine teils erheblich divergierende Daten- und Studienlage zu selektierten Themen vor. Allerdings ist diese Datenlage vielfach deutlich besser als z.B im Bereich der Schwesternleitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms“. Auch der Umfang der randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz des HPV-basierten Screenings im Vergleich zum Zytologie-basierten Screening mit über 460.000 Frauen, überwiegend aus dem europäischen Raum, bietet eine gute Entscheidungsgrundlage. Diese unsere Bewertung kam im Übrigen auch zum einem Ergebnis, welches im Wesentlichen vergleichbar ist mit der Evidenzbewertung anderer internationaler LL und auch dem Institut zur Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welches im Auftrag des G-BA zwei Reports verfasste.</p> <p>Weiterhin dürfen wir bezüglich der Abklärungsalgorithmen darauf hinweisen, dass wir sehr wohl und hochdifferenziert die vom BVF und der anderen Verbände präferierte Zytologie in unsere Algorithmentafeln aufgenommen haben. Dort werden drei Alternativen für Screening ab 30 Jahren vorgelegt mit „Alleiniger Zytologie“, „HPV-Pap Ko-Testung“ und „Alleiniger HPV-Testung“. Gemäß der Evidenzbewertung wurden Aussagen zu den jeweiligen Optionen in den Statements und Empfehlungen formuliert. Eine Verknennung der in Deutschland existierenden Versorgungsrealität durch Gynäkologen – wie kritisiert – ist daher nicht zu erkennen. Vielmehr wurde im Gegensatz zu allen anderen Leitlinien dieser Welt darauf hingewiesen, dass die in Deutschland praktizierte jährliche Vorstellung beim Gynäkologen zwar nicht hinsichtlich des Nettobenefits im Rahmen dieser S3 LL Arbeit bewertet werden kann, aber zumindest einen positiven Einfluss auf die allgemeine Teilnehmerate an der Vorsorge zu haben scheint.</p> <p>Darüber hinaus möchte wir darauf hinweisen, dass derzeit in den meisten Ländern mit bestehender Krebsvorsorge - sei sie organisiert oder opportunistisch strukturiert - das alleinige Zytologie-basierte Screening verlassen und auf ein HPV-basiertes System umgestellt wird – auch angesichts der Einführung der HPV-Impfung vor 10 Jahren. Die Europäische Leitlinie hat eine analoge Evidenzbewertung vorgenommen und kommt zu den gleichen Ergebnissen. Diese in der internationalen Landschaft einheitliche Bewertung ist in den aktuellen Beschlussentwürfen des G-BA vom 26.04.2016 und 21.04.2016 (Tragende Gründe) ausdrücklich festgehalten und soll Kernbestandteil des zukünftigen Screenings in Deutschland sein.</p>
67.	<p>Auf S. 99 in Tabelle 10.12 heißt es unter „Evidenzbasierte Empfehlung“: „Bei einem positiven HPV-Screeningtest im kombinierten HPV-Pap-Screening kann bei zytologischen Auffälligkeiten bis II-p eine p16/Ki-67-Testung erfolgen.“ „Empfehlungsgrad 0“ und „GRADE +“ . Auf S. 102 (10.8.1.) sieht der Algo-rithmus nach Gruppe II-p/II-g einen HPV-Test oder einen p16/Ki67-Test vor, wobei vermerkt wird, dass die Evidenz für p16/Ki-67 geringer als für den HPV-Test sei. Diese Nonsens-Aussagen provozieren die Frage, was die Autoren der Leitlinie unter</p>	<p>Aus den oben bereits genannten Gründen findet sich häufig eine nominell niedrige Evidenzgüte für einige Aussagen, so z.B. auch für die Triage nach kombiniertem HPV-Pap-Screening. Für die p16/Ki67 Testung nach positiver Zytologie liegen weniger aussagekräftige Studien vor als für einen HPV Test. Dies wollte die LL Gruppe durch den Hinweis auf eine geringere Evidenz zum Ausdruck bringen. Dementsprechend wurde auch eine „kann“-Empfehlung ausgesprochen (entspricht in der LL-spezifischen Diktion Empfehlungsgrad 0).</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	„geringerer Evidenz als GRADE +“ und „Empfehlungsgrad 0“ sowie unter „zytologischen Auffälligkeiten bis II-p“ verstehen.	
68.	Die Angabe der Autoren, die Evidenzlage der Kolposkopie sei schlecht (S. 104), steht in Widerspruch zu der Aussage, sie sei der „Goldstandard“ der Diagnostik des frühen Zervixkarzinoms und seiner Vor-stufen (S. 105).	Die Kolposkopie ist tatsächlich der Goldstandard in der Diagnostik zervikaler Dysplasien, nichtsdestotrotz gibt es auf diesem Gebiet wenige hochwertige Studien (siehe Methodenreport).
69.	<p>Unter 3.1. auf S. 26 findet sich eine die gesamte Leitlinie bestimmende Aussage: In 99,7% aller invasiven Zervixkarzinome sei HPV-DNA nachgewiesen worden. Belegt wird dies mit einer einzigen 16 Jahre alten Literaturstelle. Zahlreiche internationale Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass diese Aussage falsch ist. Lediglich zwei Arbeiten sollen stellvertretend zitiert werden. In einer Arbeit von Pirog waren von 9.486 Plattenepithelkarzinomen 13% HPV-negativ (PCR). Für die in diese Auswertung einbezogenen 2.093 europäischen Gewebeproben findet sich in 30,5% der Adenokarzinome und in 9,7% der Plattenepithelkarzinome HPV-Negativität. Die untersuchten 682 Adenokarzinome waren in 37,2% HPV-negativ, in 28,2% für den klassischen Typ [111]. Eine Studie von de Sanjosé findet in 10.575 Zervixkarzinomen nur in 85% Positivität für HPV-DNA [110].</p> <p>Das Thema „Drüsenzellläsionen“ wird in fast allen Kapiteln der Leitlinie (Epidemiologie, Histologie, Zytologie, HPV-Testung, Kolposkopie) ebenso wie durch die beiden externen Gutachter (Arbyn, Kleijnen) gar nicht oder nur am Rande abgehandelt, obwohl das Adenokarzinom ca. 20% aller Zervixkarzinome ausmacht (und nicht 4% wie auf S. 36 angegeben) und nur in 60-70% HPV-positiv ist (s. o.). Die drüsigen Läsionen nehmen in den letzten Jahren sowohl relativ als auch absolut zu, insbesondere bei jungen Frauen, jedoch auch bei Frauen > 30 Jahren. Zu diesem Thema liegen neben internationalen auch aktuelle deutsche Daten vor [116-118]. Die wenigen (dann meist günstigen) Aussagen zum Adenocarcinoma in situ und zum Adenokarzinom ergeben sich selbst in den Reviews der externen Gutachter lediglich aus gepoolten Daten (CIN2+/CIN3+/CIN+AIS) oder aus selektionierten Kollektiven der zitierten Studien.</p>	<p>In den von den Kommentatoren zitierten beiden Publikationen wurde nur ein HPV-Test verwendet, der vor allem auch eine Genotypisierung vornehmen kann. Dieser HPV-Test wurde bisher nicht in Screeningstudien oder im Rahmen von Zulassungsstudien eingesetzt, um eine Marktzulassung für diese Indikation anzustreben. Das spielt insofern eine Rolle als dass bei Adenokarzinomen häufig eine niedrige Viruslast bei gleichzeitiger Integration von HPV DNA ins Wirtszellgenom vorliegt.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass in diesen Studien kein Frisch- oder Abstrichmaterial sondern teils sehr altes Archivmaterial verwendet wurde. Wie die Autoren selber ausführen, sank die HPV-Nachweisquote bei Fällen, die älter als 30 Jahre waren auf unter 30% und auf über 50% bei älter als 60 Jahre [1, 2]. Auch das Archivmaterial von Afrika und Südamerika wies eine schlechtere Qualität (nicht-gepuffertes Formalin) auf mit höherer HPV-Negativitätsrate. Interessant ist die Diskussion in der Arbeit von Pirog et al., die die HPV-Positivität von Adenokarzinomen der Cervix uteri verschiedener Publikationen referierten und Werte zwischen 88,5% und 94% angeben. Auch die Studie der IARC lag bei 93% [3]. Das heißt, der Nachweis von Adenokarzinomen am Frischgewebe bzw. am Abstrich bei der Vorsorge wird noch in höherem Masse HPV-positiv ausfallen. Dies wird auch durch die RCT´s bestätigt, die insbesondere beim Adenokarzinom die Stärke des HPV-Nachweises bei bekanntermaßen großer Schwäche des zytologischen Abstrichs belegen [4]. Aber zweifelsohne hat auch ein HPV-Test im klinischen Alltag keine Sensitivität von 100%, aber liegt immerhin bei 90-95% und damit erheblich über der zytologischen Sensitivität.</p>
70.	<p>Unter 2.1.1. auf S. 19 heißt es: „Mehrere internationale Studien konnten die Überlegenheit eines HPV-basierten Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zur klassischen Zytologie zeigen.“ Dieser Aussage wird keine Quelle zugeordnet. Das IQWiG formulierte in seinem Abschlussbericht zur Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening von 2014: „Für den Endpunkt CIN 3+ ergab sich in der Nutzenbewertung auch unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse ein Hinweis auf einen Nutzen einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening. Auch für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom zeigte sich unter Berücksichtigung der zusätzlichen Ergebnisse der POBASCAM-Studie ein Hinweis auf einen Nutzen.“</p>	<p>(„Unter 2.1.1. auf S. 19 heißt es: „Mehrere internationale Studien konnten die Überlegenheit eines HPV-basierten Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zur klassischen Zytologie zeigen.“ Dieser Aussage wird keine Quelle zugeordnet.)</p> <p>Tatsächlich ist hier keine Quelle genannt. Dies wird korrigiert. Quellen sind die bereits genannten Studien ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM und Swedescreen.</p> <p>(Die Leitlinienautoren haben sich nicht an das Resümee des IQWiG-Berichtes und des Leitlinien-Reviews des externen Gutachters J. Kleijnen gehalten, ...)</p> <p>Dies ist allerdings nicht nachvollziehbar, da sowohl hinsichtlich eines drei- oder eines fünfjährigen Screening-Intervalls wie auch hinsichtlich Co-Testung und eines alleinigen HPV-</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	<p>Wie im Abschlussbericht S10-01 konnte keine Empfehlung für eine bestimmte Screeningstrategie aus-gesprochen werden.“ [119].</p> <p>Die Leitlinienautoren haben sich nicht an das Resümee des IQWiG-Berichtes und des Leitlinien-Reviews des externen Gutachters J. Kleijnen (8.8. S. 85) gehalten, nach denen die RCTs keine valide Aussage zur Überlegenheit eines drei- oder eines fünfjährigen Screening-Intervalls bzw. eines Co-Testings oder eines alleinigen HPV-Screenings erlauben. Ebenso ignorieren sie in ihren Empfehlungen, dass nach einer Metaanalyse (8.1. S. 74) keine Evidenz für das Alter bei Screeningbeginn und Screeningende vorliegt.</p> <p>Lediglich 22% der Empfehlungen/Statements im Kapitel „Screeningstrategie“ gründen sich auf Evidenz, allerdings von sehr niedrigem Evidenzgrad (+). Diese Empfehlungen betreffen - trotz schlechtester Evidenzlage - auch die Verlängerung des Untersuchungsintervalls auf bis zu fünf Jahre und die Heraussetzung des Screening-Beginns auf das 25. Lebensjahr. Trotz der im Leitlinien-Text dargestellten Problematik der in der Folge ansteigenden Mortalität junger Frauen infolge Zervixkarzinom (England versus Schottland) wird eine Empfehlung zur Heraussetzung des Screening-Beginns auf 25 ausgesprochen. Aus der Feststellung, dass es keine Studien gibt, die belegen, dass der Nutzen des Screenings unter 25 Jahren größer ist als der mögliche Schaden, wird unethisch abgeleitet, dass man das Screening erst mit 25 Jahren beginnen sollte. Die aktuellen Daten aus Großbritannien [120] in der Altersgruppe der 20-24 Jährigen zeigen für die Jahre 2011 bis 2013 eine Inzidenz von 3.3/100.000. In Deutschland lag 2012 die Inzidenz für invasive Karzinome in dieser Altersgruppe bei 1.69/100.000 [121], zusammengefasst für 2010 bis 2012 bei 1.44/100.000. Während sich das IQWiG bei der bestehenden Datenlage außerstande sah, eine Empfehlung für eine Screeningstrategie auszusprechen, haben die verbliebenen Leitlinienautoren Empfehlungen aus Guidelines von Gesellschaften anderer Länder übernommen, ohne für Deutschland wichtige Details zu berücksichtigen. Die Evidenzgrundlage für eine S3-Leitlinie fehlt.</p>	<p>Screenings entsprechende Statements mit den Nummern 7.3, 7.4 und 7.6 der S3-Leitlinie festgehalten wurden. Darüber hinaus wurden auch diese 3 verschiedenen Screening-Modi in unserem Abklärungsalgorithmus ab 30 Jahren festgehalten. Bezüglich der Bemerkung hinsichtlich Screening-Beginn und Screening-Ende verweisen wir auf unsere ausführliche Diskussion im Kapitel 8.1.</p> <p>Wir möchten die Kommentatoren darauf hinweisen, dass nach allgemeinem Verständnis für die Einführung von Screeningverfahren im Gesundheitssystem Vorbedingung ist, dass eine Evidenz für einen Nutzen vorliegen sollte. Da keine Evidenz für den Beginn eines Zervix-karzinomscreenings unter dem 25. Lebensjahr vorliegt, aber auf der anderen Seite ein solches mit Belastung, Schaden und Kostenaufwand verbunden ist, hat die S3-Leitliniengruppe ein entsprechendes konsenzbasiertes Statement unter 8.1 abgegeben. Dies erfolgte immer in Übereinstimmung mit vielen Leitlinien weltweit sowie der europäischen Leitlinie, und auch der WHO, die von einem Screeningbeginn vor dem 30. Lebensjahr abrät (siehe S3 Leitlinie).</p>
71.	<p>Die Aussage unter 3.3. Pathogenese S.28/29 „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“ ist unvollständig und unlogisch. Richtig ist, dass die Hauptdeterminanten Virusinfekt, Immunabwehr und genetische Disposition sind. Anderenfalls gäbe es zwischen verschiedenen Frauen, die mit demselben HPV-Typ infiziert wurden, keine Unterschiede im Verlauf der Erkrankung. Dieser Teil des Kapitels wurde nicht von Experten verfasst. Die Niederschrift einer Fehlinformation zur Kanzerogenese in einer Leitlinie ist nicht trivial. Sie zeigt einmal mehr berechtigte Zweifel am wissenschaftlichen Niveau des gesamten Schriftstücks.</p>	<p>Festzuhalten ist, dass dieses Kapitel von namhaften Experten auf dem Gebiet der Virologie, Immunvirologie und Gynäkopathologie verfasst wurde. Im Absatz vor diesem kritisierten Absatz ist festgehalten, dass zusätzliche Risikofaktoren Krebsentstehung begünstigen wie z.B. Rauchen, junges Gebäralter, Einnahme von oralen Kontrazeptiva über mehr als fünf Jahre, die Ko-Infektion mit weiteren sexuell übertragbaren Erregern und ein geschwächtes Immunsystem. Aber die Hauptdeterminanten sind die beiden viralen Faktoren wie HPV-Genotyp, z.B. HPV-Genotyp 16, und die Dauer der typisch spezifischen Viruspersistenz, wie unter anderem in der umfangreichen ATHENA-Studie belegt [5, 6].</p>
72.	<p>Die Autoren der Leitlinie haben die von ihnen angewandten Klassifikationen (Münchener Nomenklatur III für die Zytologie, Kolposkopie-Nomenklatur Rio de Janeiro, WHO-</p>	<p>In der Münchener Nomenklatur III werden für den Verdacht auf glanduläre Läsionen vier Kategorien angeführt. Dies ist ungewöhnlich, da auch die Bethesda-Nomenklatur nicht diese Vielzahl von zytologischen Kategorien aufweist. Darüber hinaus korreliert dies nicht mit der von</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	<p>Nomenklatur für die Histologie) vielfach falsch wiedergegeben, und daher Empfehlungen gegeben, welche die Patientinnen gefährden. Dabei haben sie z.B. in der Münchner Nomenklatur III die Bedeutung der Befundgruppen nicht verstanden und dazu publizierte Erläuterungen ignoriert [122, 123]. Diese Probleme schlagen sich in den Empfehlungen und Abklärungsalgorithmen nieder.</p>	<p>der WHO vorgegebenen histologischen Einteilung der uterinen glandulären Karzinome und ihrer Vorstufen.</p>
73.	<p>S. 97, 10.5.3. „... 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. (* 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.)“</p> <p>Neben einer formal unglücklichen Vermengung verschiedenster Sachverhalte handelt es sich hier vor allem um sachliche Fehler:</p> <p>Hinter den Gruppen III-p und III-g kann sich sowohl eine CIN 2/3 bzw. ein AIS verbergen als auch ein invasives Plattenepithel-/Adenokarzinom: Dies ist Inhalt des Wortgutachtens, das der Zytologe der Befundgruppe beifügt und wovon sinnvollerweise das weitere Prozedere abhängt. Es wäre für die Patientin fatal und für den dieser Leitlinie folgenden Frauenarzt justiziabel, z.B. bei Gruppe III-p mit Karzinomverdacht womöglich erst in 3 Monaten einen HPV-Test/eine p16/Ki-67-Immunzytochemie durchzuführen statt einer sofortigen Kolposkopie. Bei Gruppe III-e ist es notwendig, ein Endometriumkarzinom auszuschließen, bei III-x ein Malignom des Uterus oder anderen Ursprungs – das entsprechende Prozedere kann nicht mit Abklärungen mittels HPV-Test vermengt werden.</p>	<p>Zunächst ist festzuhalten, dass bei Befunden der Gruppe III-x, III-e und III-g eine endometriumspezifische Abklärung zum Ausschluss einer endometrialen Neoplasie im Leitlinientext empfohlen ist. Korrekterweise wird jedoch auch empfohlen, dass zur differentialdiagnostischen Abklärung einer zervikalen Läsion ein HR-HPV Test oder eine p16/Ki-67 Immunzytochemie erfolgen soll. Die Leitliniengruppe hat für die kolposkopische Abklärung ein Intervall von drei Monaten empfohlen. Dies hält die S3-Leitliniengruppe weiterhin für nachvollziehbar und sinnvoll. Grundsätzlich ist das Risiko eines invasiven Plattenepithel-/Adenokarzinoms zytologisch nie auszuschließen. Die zytologische Verdachtsdiagnose eines Adenokarzinoms ist bekanntermaßen aufgrund der Schwierigkeit, glanduläre dysplastische bzw. neoplastische Zellen zu identifizieren, sehr schwierig zu treffen und weist eine niedrigere Sensitivität im Vergleich zu plattenepithelialen Veränderungen auf. Falls der Zytologe einen begründeten Verdacht auf ein Adenokarzinom in situ oder ein invasives Adenokarzinom hat, soll er nach Vorgaben der Münchner Nomenklatur III diesen Befund mit Gruppe IV-g oder gar V-g kategorisieren. In diesen Fällen ist eine sofortige Kolposkopie bzw. Abklärung indiziert.</p>
74.	<p>Unter Kapitel 11.3. wird die Internationale kolposkopische Terminologie [124] bei einigen Begriffen (adäquat, Definition des T-Zonentyps, „rag sign“) falsch wiedergegeben.</p>	<p>Bezüglich der internationalen kolposkopischen Terminologie ergeben sich durch die notwendige Übersetzung aus dem Englischen ins Deutsche semantische Unterschiede. Es wurde der Wortlaut von der Stellungnahme J. Quaa et al. in GebFra 2014; 74 übernommen bzw. angeglichen.</p> <p>Folgender Text: Bei der Transformationszone Typ 1 ist die Transformationszone komplett ektozervikal gelegen (ohne endozervikalen Anteil). Die Transformationszonen Typ 2 und 3 haben grundsätzlich einen endozervikalen Anteil, das heißt, die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze zieht in den Zervikalkanal. Ist dieser komplett sichtbar, so spricht man von einer Typ 2-Transformationszone. Dieser Befund kann mit oder ohne Hilfsmittel (Zervixspreizer) erhoben werden. Lediglich wenn die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht komplett einsehbar ist (auch unter Zuhilfenahme von Hilfsmitteln), wird die Transformationszone als Typ 3 eingestuft. Die Kolposkopie kann in dieser Situation nur eine eingeschränkte Aussage treffen (für den ggfs. sichtbaren Teil der Transformationszone), bei grundsätzlich optimalen kolposkopischen Untersuchungsbedingungen ist die Einstufung jedoch als adäquat zu bewerten.</p> <p>Im US-amerikanischen Raum wird ein solcher Befund als inadäquat kategorisiert.</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
75.	<p>S. 31 Tabelle 3.3. „Die p16-Immunhistochemie zur histologischen Graduierung der zervikalen in-traepithelialen Neoplasien soll nur in zweifelhaften Fällen eingesetzt werden.“ Diese Empfehlung mit einer Konsensusstärke von 100% stellt nicht nur die Erkenntnisse international renommierter Autoren und Fachgesellschaften in Frage, sondern konterkariert auch Aussagen, die einzelne Autoren der vor-liegenden Leitlinie als Co-Autoren z.B. der WHO-Klassifikation [125] mit unterzeichnet haben: die p16-Immunhistochemie kann nicht zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien eingesetzt werden. Ihr Einsatz ist nur zur Differentialdiagnostik zwecks Abgrenzung der CIN2/3 von reaktiven Epithelveränderungen nützlich.</p>	<p>Der Hinweis auf die Verwendung der p16-Immunhistochemie zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie wird von der Leitliniengruppe sehr gern aufgenommen. Die zu Beginn der Leitlinienarbeit konsentrierte Aussage wurde entsprechend den auch von einzelnen Autoren der S3-Leitlinie als Co-Autor in der WHO-Klassifikation vor Kurzem publizierten Stellungnahme formuliert:</p> <p>„Die p16-Immunhistochemie sollte nur zur Differentialdiagnostik zwecks Abgrenzung der CIN2/3 von reaktiven Epithelveränderungen eingesetzt werden.“</p>
76.	<p>Aus der Erkenntnis, dass Frauen < 30 Jahren häufiger HPV-positiv sind als Frauen > 30 Jahren, leiten die Autoren der Leitlinie ihre Empfehlungen zu einem zytologischen Screening für Frauen < 30 Jahren und zu einem HPV-Screening > 30 Jahren ab. Die statistischen Auswertungen sind mathematisch korrekt, für die Umsetzung in ein Screening-Konzept hingegen nicht geeignet, da der Abfall der HPV-Prävalenz in Abhängigkeit vom Lebensalter in kleinen Schritten erfolgt [126, 127]. Die HPV-Prävalenz von 31-jährigen Frauen unterscheidet sich nur marginal von denen 29-jähriger. Bei 35-jährigen Frauen liegt sie lediglich wenige Prozentpunkte unter der von 30-jährigen. Erst nach dem 40. Lebensjahr kommt es zu einem deutlicheren Abfall der HPV-Prävalenz.</p> <p>Die Grenzwertfestlegung bei 30 Jahren für Screeningverfahren und -intervall erfolgt somit willkürlich. Auf S. 19 heißt es: „Die Leitlinie soll ratsuchenden Frauen bzw. Patientinnen und deren Angehörigen als Orientierungshilfe dienen.“ Orientiert sich die gut informierte 31-jährige Frau an der wissenschaftlichen Datenlage, wird sie nicht erkennen, aus welchem Grund sie sich einem anderen Screening-Konzept unterwerfen soll als eine 28- oder 29-jährige Frau.</p>	<p>Wir stimmen den Kommentatoren zu, dass der Abfall der HPV-Prävalenz in Abhängigkeit vom Lebensalter kontinuierlich erfolgt. Im Methodenreport wie auch in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie wird im Kapitel 8 begründet, warum ein Screeningbeginn mit dem HPV-Test ab einem Alter von 30 Jahren sinnvoll ist. Die meisten RCT- und Kohortenstudien zu HPV-basiertem Screening schlossen Frauen ab 30 Jahren ein. Nur für diese Altersgruppe ergab sich somit der Nutzen. In zwei RCT-Studien wurden sogar Frauen unter 30 Jahren eingeschlossen. In diesen beiden Studien wurde auch in dieser jüngeren Altersgruppe eine bessere Detektion von CIN3+ durch HPV-Testung beobachtet, allerdings war die Rate an HPV-Positiven ohne Neoplasien mit mehr als nahe 20 % so hoch, dass die S3 LL Autoren eine Überdiagnostik befürchteten (siehe S3-Leitlinie Kapitel 8, siehe Leitlinie Methodenreport, Ronco et al. 2010, Nr. 211). Weiterhin haben wir auch die US-amerikanische Kohortenstudie ATHENA zitiert, die bei Co-Testung aus HPV und Zytologie bei mehr als 41.000 Frauen im primären Screening den Wert einer HPV-Genotypisierung bei HPV-positiven Teilnehmerinnen in der Altersgruppe ab 25 Jahren untersuchten. In Verbindung mit diesem differenzierten Abklärungsalgorithmus hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine Zulassung erteilt.</p> <p>Wir haben uns der Bewertung der FDA nicht angeschlossen, wie dies unseren evidenzbasierten Statements und auch den Empfehlungen 8.3, 8.4 und 8.5 zu entnehmen ist.</p>
77.	<p>Die Kolposkopieausbildung ist keine von der DKG und EFC (European Federation of Colposcopy) organisierte Fortbildung (Kapitel 11.5, S. 106). Diese Ausbildung wird ebenso wie die Zertifizierung (Dysplasie-Sprechstunde bzw. -Einheit) entsprechend den Standards der EFC nach einem gemeinsamen AGCPC- und DKG-Konzept durch die AGCPC umgesetzt und organisiert [128]. In Kapitel 2.1, S. 21 wird der Eindruck erweckt, dass bei der Abklärung kolposkopischer Befunde eine interdisziplinäre Dysplasiekonferenz etabliert werden müsste. Dies entspricht nicht den Zertifizierungskriterien für Dysplasiesprechstunden und Dysplasieeinheiten. Karzinome und Sonderfälle der Dysplasie sollten im Rahmen der Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums besprochen werden.</p>	<p>Die Kolposkopie ist ein wesentlicher Pfeiler im vom Gemeinsamen Bundesausschuss festzulegenden Abklärungsalgorithmus. Eine Qualitätssicherung ist auch für die Durchführung der Kolposkopie unerlässlich. Gemäß anderer organisierter Screening-programme bedarf es der Umsetzung eines guten Qualitätsmanagements. Wesentlicher Bestandteil ist hierbei auch die Teilnahme und Organisation von interdisziplinären Fallkonferenzen, zum Beispiel im Rahmen von Tumorkonferenzen eines gynäkologischen Krebszentrums. Ohne eine adäquate Verbindung zwischen Dysplasiesprechstunde bzw. Dysplasieeinheit und einem gynäkologischen Krebszentrum werden die von G-BA geforderten Ansprüche und die Strukturqualität nicht zu erbringen sein.</p>
78.	<p>Im Deutschen Ärzteblatt wurde im Zusammenhang mit der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ in einem Übersichtsartikel zu diesem Thema gefordert, dass Patienten nicht nur der Nutzen einer Methode, sondern auch der mögliche Schaden mitgeteilt werden soll. Insbesondere soll nicht nur auf die relative, sondern auch auf die absolute</p>	<p>In der Evidenzanalyse von Kleijnen Systematic Reviews wurde in den Tabellen zur Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien absolute Zahlen erwähnt, die das geschätzte Risiko eines zytologischen Screenings mit dem Vergleichsrisiko eines HPV-Tests darstellen. In der Tabelle 7.3 wurde von Jos Kleijnen und Mitarbeitern nicht nur der relative Effekt (z.B. RR 0,29 für die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in der zweiten</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	<p>Risikominderung hingewiesen werden [129]. Die Leitlinienautoren halten sich nicht an diese auch von ihnen selbst formulierten Vorgaben. An mehreren Stellen wird ausschließlich auf die relativen Werte bzw. auf die relative Risikominderung hingewiesen (u.a. S. 62). Absolute Zahlen werden nicht genannt.</p>	<p>Screeningrunde nach einem Follow-up von drei bis fünf Jahren), sondern auch die absoluten Zahlen erwähnt: 20 Fälle mit invasivem Zervixkarzinom im zytologischen Screening verglichen zu sechs Fällen im HPV-basierten Screening bezogen auf eine Screeningpopulationsgröße von 100.000 Frauen. In dem Kapitel Nr. 7.3. „Number needed to screen“, haben wir neben den von IQWiG berechneten und auch zitierten Zahlen auch die absoluten Werte aus der Tabelle 7.3. eingefügt. Gemäß der Metaanalyse von Kleijnen Systematic Reviews ergab sich eine Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms im Zytologiescreeningarm von 20 auf 100.000 gescreenten Frauen in der zweiten Runde nach einer Nachbeobachtung von 3 – 5 Jahren verglichen mit sechs Fällen im HPV-Screeningarm. Dies entspricht einem relativen Effekt von RR 0,29 (95% CI 0,11-0,73). Bezüglich des Endpunkts CIN3+ traten in der zweiten Screeningrunde im Zytologiearm 277 Fälle auf, während im HPV-Arm 164 Fälle auftraten mit einem relativen Risiko RR von 0,59 (95% CI 0,44-0,80).</p>
79.	<p>Wichtige klinische Gesichtspunkte bleiben unberücksichtigt, z.B. das Fehlen eines Kapitels zur Scheidenhygiene als Prophylaxe einer vaginalen Infektion zur Vermeidung einer Virusinfektion und nach einer solchen. Diese Information ist für Patientinnen unabdingbar.</p> <p>Die Autoren haben sich nicht mit der Früherkennung von Endometriumkarzinomen als Zusatznutzen des zytologischen Screening beschäftigt. Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms nimmt bei Frauen > 40 Jahren stetig zu (u.a. RKI-Daten). Der Nachweis von Endometriumzellen im Abstrich von asymptomatischen postmenopausalen Frauen ist von signifikanter Bedeutung für eine Endometriumerkrankung [130]. In einer Metaanalyse von zytologisch auffälligen Abstrichen der Kategorie AGUS (916 Studien, von denen 24 die Einschlusskriterien erfüllten) zeigten sich nach histologischer Abklärung (8,5%) 5,2% invasive Karzinome, von denen 58% Endometriumkarzinome und 24% Zervixkarzinome waren [131]. Asymptomatische Frauen > 50 Jahren mit atypischen Drüsenzellen im Abstrich weisen häufiger Endometriumkarzinome auf als Platten- und Adenokarzinome der Zervix. Auch in Deutschland gibt es zu diesem Thema Daten: jährlich werden im Zervix-Screening ca. 2.400 Zervixkarzinome gefunden und 2.000 extrazervikale Malignome, meist Endometriumkarzinome [132].</p>	<p>Uns sind keine Studien bekannt, welche die Scheidenhygiene als Maßnahme zur primären oder sekundären Prävention des Zervixkarzinoms begründet. Die Früherkennung des Endometriumkarzinoms ist nicht Teil dieser S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, sondern ist Bestandteil einer separaten Leitlinie.</p>
80.	<p>Das Literaturverzeichnis weist für eine S3-Leitlinie unverhältnismäßig viele veraltete Publikationen auf. Zudem wurden trotz des Vorliegens aktueller Daten häufig überholte Zahlen zitiert (u.a. zur Inzidenz des Zervixkarzinoms S. 32 ff., zur Anzahl der Konisationen S. 19). Dieses unprofessionelle Vorgehen führte zu einer ungünstigeren Darstellung der Versorgungsqualität, als es bei der Verwendung aktueller Daten der Fall gewesen wäre.</p> <p>Ergebnisse internationaler Publikationen, die über eine schlechtere Sensitivität eines alleinigen HPV-Screening gegenüber einem Co-Testing berichten, werden nicht diskutiert [108, 133-140]. Dieser publication bias wiegt schwer, zumal die Ergebnisse dieser Publikationen die Empfehlungen der Leitlinie mehr als in Frage stellen [108]. Bei > 30-jährigen Frauen waren 19% aller Karzinome durch ein alleiniges HPV-Screening nicht diagnostiziert worden. Ein Co-Testing wies eine höhere Sensitivität zur Erkennung einer CIN3 in dieser Altersgruppe auf als ein HPV-Screening allein. 26,6% der Adenokarzinome waren</p>	<p>In dem Kapitel 4. Epidemiologie wurde auch die zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Kapitels aktuell vorliegenden Daten des Robert Koch-Instituts aus dem Jahre 2013 zurückgegriffen. Vor kurzem wurden die Daten vom Robert Koch-Institut 2015 aktualisiert. Im Unterkapitel 4.1.3 haben wir die entsprechenden Tabellen und Daten aus der aktuellen RKI-Publikation übernommen, wobei sich die Anzahl der Neuerkrankungen vom Jahr 2010 nur marginal im Vergleich zum Jahre 2012 veränderten (-20 Fälle auf 4.660 Frauen im Jahr 2010).</p> <p>Die aktuellen Daten des Krebsatlas RKI 2015, die bei Ersterstellung des Epidemiologie-Kapitels noch nicht verfügbar waren, werden übernommen</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	<p>HPV-negativ [108]. Die American Cancer Society hatte 2014 errechnet, dass durch ein alleiniges HPV-Screening bei Frauen >30 Jahren in den USA jährlich 2400 Karzinome nicht erkannt würden [108].</p> <p>Wiederholt werden Bewertungen der US Federal Drug Administration (FDA) zitiert und als Argument für Empfehlungen und Statements herangezogen. Die Arbeit der FDA wird jedoch im eigenen Land kritisch gesehen. Schon Anfang 2014 berichtete der Online-Newsletter des Deutschen Ärzteblattes unter dem Titel „Neue Kritik an Zulassungsverfahren für Medikamente und Medizinprodukte“ darüber [141].</p> <p>WHO-Aussagen, die offensichtlich für Entwicklungsländer bestimmt sind, werden als Beleg für Empfehlungen in Deutschland benutzt: “Yet, because of poor access to screening and treatment services, the vast majority of deaths occur in women living in low- and middle-income countries”....“The increasing availability of an alternative screening technology called VIA, and new vaccines against the Human papillomavirus (HPV) may help prevent cervical cancer further”... “At a minimum, screening is recommended for every woman 30–49 years of age at least once in a life time” [142] wird umgeschrieben in „Die WHO rät von einem Screeningbeginn vor dem 30. Lebensjahr ab“.</p>	
81.	<p>Nach den Regularien für eine Leitlinienerstellungsgruppe (AWMF vom 23.04.2010: ‚Empfehlungen zum Umgang mit Interessenskonflikten bei Fachgesellschaften‘) soll der Koordinator keiner Interessengruppe angehören. Das trifft nicht zu.</p>	<p>Das ist so nicht formuliert in der AWMF-Interessenkonfliktregel, sondern nur, dass die IK des Koordinators von der entsendenden Fachgesellschaft auf Befangenheit bewertet werden sollen. Nach den Regularien für eine Leitlinienerstellungsgruppe hat der Koordinator seine Interessenkonflikte in aller Form offengelegt. Hierbei wird auch erwähnt, dass der Koordinator Vortragshonorar und Forschungsförderung von Herstellerfirmen von HPV-Testverfahren und auch von Herstellerfirmen des HPV-Impfstoffs erhalten hat. Auf der anderen Seite weist auch das Gutachten des AKdÄ darauf hin, dass alle Frauenärztinnen und Frauenärzte, die in der Krebsvorsorge beteiligt sind, einen potentiellen Interessenskonflikt aufweisen. Hieraus ergibt sich jedoch nicht die Zugehörigkeit zu einer „Interessengruppe“, sondern er ist vielmehr der evidenzbasierten Medizin verpflichtet.</p>
82.	<p>Die Leitliniengruppe (Entwicklergruppe) ist für den Adressatenkreis (Vertreter der Anwender- und Patientenzielgruppe) nicht repräsentativ: Vertreter der Anwenderzielgruppe (Berufsgruppen, die die Empfehlungen umsetzen sollen: Berufsverband der Frauenärzte, Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Arbeitsgemeinschaft Zytologisch Tätiger Ärzte in Deutschland, Bundesverband deutscher Pathologen und Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker in Deutschland) waren nicht beteiligt.</p>	<p>Wie oben bereits ausgeführt, erfolgte die Einladung der verschiedenen Verbände korrekt. Auch die Verbände der Kommentatoren entsandten Mandatsträger für die Leitlinienarbeit. Unter Mitarbeit dieser Mandatsträger wurden u.a. PICO-Fragen konsentiert, das Vorgehen der Interessenskonflikte abgestimmt und Statements/Empfehlungen konsentiert. Auch mit Austritt der Verbände nach der 2. Konsensuskonferenz bestand weiterhin eine hohe Expertise für alle Bereiche der Leitlinienarbeit. Die Patientenvertreterin war während der gesamten Leitlinienarbeit präsent und aktiv. Bemerkenswerterweise waren auch weiterhin Kolleginnen und Kollegen aus dem niedergelassenen Bereich als Mitglieder des Berufsverbandes der Frauenärzte, als Mitglieder der AG CPC wie auch der Deutschen Gesellschaft für Zytologie, bei den Konsensuskonferenzen präsent. Insofern ist festzuhalten, dass trotz des Austritts der o.g. Verbände die verbliebenen Mandatsträger prominente Mitglieder dieser ausgetretenen Verbände waren und sind. Hierdurch kann die Leitliniengruppe als repräsentativ für den Adressatenkreis angesehen werden.</p>
83.	<p>Die klinisch relevanten Fragestellungen (PICO-Fragen, für die laut AWMF nur für die Patienten relevante oder validierte Surrogatmarker zu verwenden sind und über deren Relevanz</p>	<p>Wie der Agenda zum Kick-Off-Meeting vom 07.12.2012 entnommen werden kann, waren die PICO Fragen (Schlüsselfragen) zentraler Bestandteil dieses Treffens. Die beiden Moderatoren</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	<p>Konsens zu erzielen ist) wurden nicht gemeinsam erarbeitet und formuliert, sondern in der konstituierenden Sitzung im Dezember 2012 vom Leitlinien-Sekretariat vorgegeben. Sie wurden trotz des Fehlens einiger Mitglieder, darunter auch des zweiten Koordinators, im Eilverfahren „konsentiert“ und trotz Auf-forderung nicht im zweiten Treffen nachgebessert. Fragen, die für die Versorgung in Deutschland ent-scheidend sind, wurden ausgeklammert bzw. nicht beantwortet, zum Beispiel: Reduziert das derzeitige Früherkennungsprogramm weiterhin effektiv die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms? Wie groß ist die Gefahr einer psychischen Belastung der Patientin bei HPV-Positivität im Vergleich zur bis-herigen Früherkennungsuntersuchung? Wie hoch ist die Gefahr einer Übertherapie bei HPV-Positivität im Vergleich zur jetzigen Früherkennungsuntersuchung?</p>	<p>dieser S3-Leitlinie, Frau Dr. Nothacker und Herr Dr. Follmann, hatten diesen Prozess im Rahmen des Kick-Off-Meetings begleitet und überwacht. Die PICO Fragen wurden im Rahmen des Kick-Off-Meetings präsentiert, umfassend durch die gesamte LL Gruppe auch unter Beteiligung von BVF, AGCPC, DGZ und AZÄD diskutiert und konsentiert. Hier gab es keine Zweifel an der internen Validität von Seiten der LL Gruppe. Darüber hinaus hatten wir auch konsentiert, welche PICO Fragen mittels Expertenkonsens, welche durch eine Leitlinienadaptation und welche mittels externer Literaturrecherche bearbeitet werden sollen. Auch im Nachgang zum Kick-Off-Meeting wurden dem LL-Sekretariat keine Anmerkungen zu den PICO Fragen gemeldet. Am 03.06.2013 erhielten wir einen schriftlichen Vorschlag durch den Mandatsträger der AZÄD zu weiteren PICO Fragen. Diese wurden völlig korrekt im Rahmen der 2. Konsensuskonferenz am 21.03.2014 der Leitliniengruppe vorgestellt und die Beantwortung dieser Fragen durch das Gremium diskutiert.</p> <p>Die Frage „Reduziert das derzeitige Früherkennungsprogramm weiterhin effektiv die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms?“ ist keine PICO Frage im eigentlichen Sinne. Die Frage der psychischen Belastung wurde erörtert (s. Statement 7.5: 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.). Die Frage nach einer Übertherapie wurde ebenfalls erörtert (s. z.B. Kapitel 7.4.2. Überdiagnostik klinisch bedeutungsloser CIN 2, die zu Fehlbehandlungen führen kann).</p>
84.	<p>Die Vorgaben der Gutachter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Interessenkonflikt (COI) lauteten u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> o explizite Erläuterung zur Rekrutierung der Leitlinienentwicklungsgruppe o Ausschluss von Kommissionsmitgliedern mit COI (Diagnostik/Therapie) in den letzten 3 Jahren. Da dies für die meisten Kommissionsmitglieder zutreffen würde, sollten laut AkdÄ Mindestregeln gelten: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Der Leiter der Leitlinienkommission und die Leiter der Arbeitsgruppen 4.1, 4.2, 5 und 7 müssen in den letzten 3 Jahren (mindestens für die Zeit der Leitlinienarbeit) frei von COI im Bereich Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Aktienbesitz sein (insbe-sondere, wenn die Verbindung eine langjährige ist...). <input type="checkbox"/> Die Zahl der Mitglieder einer Arbeitsgruppe mit entsprechenden COI soll die Hälfte (besser: ein Drittel) nicht übersteigen. <input type="checkbox"/> Die Mitglieder einer Arbeitsgruppe mit entsprechenden COI dürfen bei spezifischen Entscheidungen der Stellungnahme nicht Texte vorformulieren oder mitentscheiden, wenn die Entscheidung durch ihre COI berührt wird. ...Bei den kritischen Bewertun-gen der Arbeitsgruppen 4.1, 4.2, 5 und 7 muss bei jeder einzelnen Bewertung explizit dargestellt und diskutiert werden, welche COI bei den Arbeitsgruppenmitgliedern vorlagen und wie diese potentiell zu Verzerrungen geführt haben könnten. 	<p>Im Gutachten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird auf das Grundproblem einer Mitarbeit an einer medizinischen und speziell an dieser Leitlinie eingegangen und auf die potentiellen Interessenkonflikte: „Im Falle der Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms ist zu bedenken, dass es dabei um die Verteilung eines Finanzvolumens von mehreren Hundertmillionen Euro unter den Fach- und Berufsgruppen geht. Von daher sind Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Berufsverbände Interessenkonflikten von einer schweren Ausprägung ausgesetzt.“</p> <p>„Sekundäre materielle Interessen beziehen sich z.B. auf Einkommen im Zusammenhang mit der Durchführung von Abstrichen und der Untersuchung des Abstrichmaterials, nicht materielle Interessen sind z.B. wissenschaftlich-intellektuelle Interessen im Rahmen von Publikationen über das Themengebiet.“</p> <p>Im Rahmen der 1. Konsensuskonferenz am 15.11.2013 hatte sich die gesamte Leitliniengruppe einschließlich der Vertreter von BVF, AZÄD, DZG und AG-CPC gemeinsam auf einen konstruktiven Umgang mit dieser Problematik geeinigt und differenzierte Vorkehr-maßnahmen verabschiedet. Dieses Vorgehen ist bisher einmalig bei der Erstellung von LL. 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 Interessen-konflikten der verantwortlichen Autoren aufzuführen.</p> <p>Weiterhin dürfen wir auf folgende Vorkehr-maßnahmen hinweisen, die gemäß dem Gutachten der AkdÄ „protektive Faktoren bei der Leitlinienerstellung“ sind: „Sehr positiv bewerten die Gutachter die unabhängige Evidenzaufarbeitung, die tatsächlich als protektiver Faktor gegen Verzerrungen anzusehen ist. Vom strukturierten, formalen Konsensverfahren ist anzunehmen, dass es ebenfalls protektiv wirksam ist.“</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
	<p>Diesen Vorgaben zum COI wurde nicht entsprochen. Es wurden nach den Vorgaben der AkdÄ nur Positionen in Leitung und Zusammensetzung der Arbeitsgruppen umbesetzt, jedoch waren nach wie vor Personen maßgeblich beteiligt, die zeitgleich Studien zum HPV-Test durchführten oder für Unternehmen auftraten, deren Produkte in der Leitlinie empfohlen werden. Einzelne Mitglieder der Leitlinien-gruppe geben unter COI überproportional häufig Firmen an, deren Produkte sie trotz fehlender Evidenz z.B. in den Abklärungsalgorithmen empfehlen (u.a. eine Firma, die neben einem HPV-Test im-munzytologische und -histologische Kits anbietet).</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Anders als in anderen Leitlinien wurde diese S3 Leitlinie von zwei unabhängigen Moderatoren betreut, Frau Dr. Monika Nothacker (AWMF) und Herr Dr. Markus Follmann (DKG, Leitlinienprogramm Onkologie). · Diese S3 LL wurde von zwei Koordinatoren Prof. Dr. P. Hillemanns und Prof. Dr. K. Friese geleitet, um auf Ebene der Leitlinienkoordination breit aufgestellt zu sein. Dies erfolgte auch auf Wunsch von Dr. C. Albring und dem BVF. · Im Rahmen des Kickoff Meeting am 07.12.2012 wurde als externes Institut zur Evidenzaufarbeitung einer der zentralen Fragen dieser Leitlinie, der zukünftigen Rolle des HPV Nachweises im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung, zunächst deutschsprachige Institute vorgeschlagen. Vor allem auf den Wunsch von BVF, AZÄD, DGZ und AG-CPC wurde dann jedoch ein vom deutschen Kontext unabhängiges, englischsprachiges Institut (Kleijnen Systematic Reviews, York) beauftragt, da dieses zuvor noch nicht auf diesem Gebiet tätig war und daher die Fragestellung mit maximaler Neutralität und Unabhängigkeit bearbeiten kann. · Um möglichst viele Fragestellungen der Leitlinie mittels unabhängiger Evidenzaufarbeitung zu bearbeiten, wurde mit dem WIV-ISP (Wissenschaftliches Institut für Public Health, Belgien) eine weitere externe Organisation in die Leitlinienarbeit eingebunden.
85.	<p>Es fehlt die Darlegung der Gründe, die den Lenkungsausschuss des Leitlinienprogramms Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebshilfe) sowie die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe dazu bewogen haben, die Leitlinienentwicklung fortzusetzen, obwohl die maßgeblichen Vertreter der Anwender der Leitlinie begründet aus der Leitliniengruppe ausgetreten sind, daher nicht an der Erstellung beteiligt waren und damit absehbar war, dass die Leitlinie ihre Hauptziele, die Akzeptanz und Umsetzung in der Praxis, nicht erreichen wird. Die weitere Förderung durch DKH und DKG können angesichts dieser gravierenden Mängel auch bereits bis dahin investierte Mittel nicht rechtfertigen.</p>	<p>Im Rahmen des gemeinsamen Treffens zur S3-Leitlinie in der Geschäftsstelle der Deutschen Krebshilfe in Bonn am 09.04.2013 unter Teilnahme von Vertretern der AWMF, der DKH, der DKG, der DGGG und des BVF sowie den Koordinatoren der Leitlinie wurde festgestellt, dass die Arbeit der S3 LL Gruppe sowie die Einladung und Zusammenstellung der Leitliniengruppe mit dem Regelwerk der AWMF konform sei. Die S3 Leitliniengruppe wurde gebeten, bezüglich der Aufnahme weiterer Verbände und des Vorgehens bei der Bewertung der Interessenkonflikte im Rahmen der nächsten Konsensuskonferenz abzustimmen. Der Antrag auf nachträgliche Aufnahme von BEZAD und BDP – separat von seinem bisherigen gemeinsamen Leitlinienengagement mit seiner Schwestergesellschaft DGP - wurde in korrekter geheimer TED-Abstimmung, unter anderem auch der Verbänden BVF, AZÄD, DGZ und AG-CPC, in der 1. Konsensuskonferenz am 15.11.2013 von der Leitliniengruppe abgelehnt. Die Mitarbeit der Mandatsträger der o.g. vier Verbände erfolgte konstruktiv einschließlich des Einbringens von Schlüsselfragen, der Neugestaltung von separaten LL-Kapiteln wie „Kolposkopie“ und Konsentierungen bis über die 2. Konsensuskonferenz hinaus. Der nachträgliche überraschende Rückzug von BVF, AGCPC, DGZ und AZÄD Mitte 2014 ist bedauerlich, geschah aber auf eigene Initiative dieser Verbände und kann daher nicht der S3 LL Koordination zum Vorwurf gemacht werden. Die für eine S3 LL Arbeit notwendige Expertise der Mandatsträger der verbliebenen 17 AG´s für die Bereiche Zytologie, Pathologie, Kolposkopie sowie für die Belange aus dem niedergelassenen Bereich war weiterhin vorhanden.</p> <p>Der Lenkungsausschuss des Leitlinienprogramms Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Krebshilfe) sowie die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe haben daraufhin konstatiert, dass die S3-Leitlinie definitiv weiter bis zum Ende gefördert wird, auch nach dem Ausstieg bestimmter Verbände und Fachgesellschaften.</p>

Nr.	Kommentar bzw. Änderungsvorschlag	Vorschlag zum Umgang mit dem Kommentar mit Begründung
86.	Die Interessenskonflikte des Dr. M. Arbyn, WIV-ISP, aus Belgien wurden nicht gelistet, der als Auftragnehmer nicht nur einen Evidenzbericht schrieb, sondern mit dem Leitlinienkoordinator zusammen, selbst während der Leitlinienentwicklung, in 2014 (Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis) und 2015 (HPV testing in the context of post-treatment follow up) publizierte.	Dies wird entsprechend ergänzt.
87.	Ehemalige Mandatsträger bzw. Mitarbeiter an der Leitlinie ohne ein Mandat ihrer Gesellschaften werden als Mandatsträger/Leitlinien-Autoren/-Co-Autoren geführt (U. Freitag, M. Steiner, K. Neis, M. Menton, W. Kühn, D. Schmidt für die DGZ).	Die genannten Personen waren bis zum Austritt von BVF, AGCPC, DGZ und AZÄD Mitte 2014 Mitglieder der LL Gruppe und haben sich auch aktiv an der LL Arbeit, z.B. im Rahmen der Abstimmungen bis über die 2. Konsensuskonferenz hinaus beteiligt, daher gebietet es die Transparenz, dass diese Personen auch entsprechend genannt werden. Die Neustrukturierung der LL Gruppe ab Mitte 2014 ist nachvollziehbar dargelegt.

9. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Der Umgang mit Interessenkonflikten orientierte sich an den Vorgaben der AWMF [143]. Das AWMF Formular zur Erklärung zu Interessenkonflikten wurde an alle beteiligten Autoren verschickt. Das Musterformular ist im Anhang enthalten. Alle an der inhaltlichen Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Mitarbeiter (Koordination, Moderation, Mandatsträger, externe Experten, Berater, internationale Gäste) legten eine schriftliche Erklärung (Formblatt) zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Bereits im Vorfeld wurde deutlich dargelegt, dass dies eine grundlegende Voraussetzung zur Mitarbeit an der Leitlinie ist. Die Experten handelten bei der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Die Darlegung der Interessenkonflikte kann in tabellarischer Form im Anhang eingesehen werden. Eine genaue Aufschlüsselung liegt der Leitlinienkoordination vor und kann dort angefordert werden.

Während des Kick-Off Meetings zu dieser Leitlinie wurde zunächst eine für alle Teilnehmer transparente Darstellung der Interessenkonflikte in Bezug zur Zervixkarzinom-Früherkennung unter Angabe der finanziellen Beträge gemäß dem Vorgehen der AGO Mamma vorgeschlagen (Kategorien A, B und C. A < 10.000 Euro, B 10. – 99.999 Euro, C über 100.000 Euro).

In einer Telefonkonferenz der AG-Leiter wurden die Angaben der Interessenkonflikte gesichtet und graduiert, allerdings konnte man sich nicht auf ein einheitliches Vorgehen einigen, daher wurde eine externe unabhängige Bewertung der Interessenkonflikte vorgeschlagen. Hierüber wurde in einer Online Abstimmung (Koordination: Dr. Follmann, OL) abgestimmt (Teilnahme 19/20 stimmberechtigten Mandatsträger). 15 votierten für eine externe Interessenkonflikt-Bewertung, 4 dagegen. Das Office des Leitlinienprogramms Onkologie hat das S3-Leitliniensekretariat gebeten, das weitere Verfahren einzuleiten.

Für die externe Bewertung der Interessenkonflikte dieser Leitlinie sollte eine unabhängige Institution beauftragt werden. Eine solche stellt die AG-Interessenkonflikte der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft dar (Sprecher: Prof. K. Lieb), Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz. Ein weiteres Mitglied dieser Arbeitsgemeinschaft ist Prof. Dr. med. David Klemperer, Hochschullehrer an der Hochschule Regensburg, der ebenfalls zur Thematik Interessenkonflikte mit den o.g. Personen publiziert und auch vom Office des Leitlinienprogramms Onkologie empfohlen wurde. Zum 10. Juli 2013 wurde vom LL-Sekretariat ein Schreiben an die AG Interessenkonflikte der AkdÄ mit der Bitte versandt, ein Gutachten mit externer Bewertung der Interessenkonflikte aller Mandatsträger und ihrer Stellvertreter der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ zu erstellen. Das Gutachten ist im Folgenden abgedruckt.

9.1. Gutachten zum Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der S3-Leitlinienkommission Zervixkarzinom-Prävention

D. Klemperer, K. Lieb, W.-D. Ludwig

Hintergründe

Die Leitlinienkommission zur Erstellung der S3-Leitlinie Zervixkarzinom hat ihre Arbeit zur Erstellung der Leitlinie bereits aufgenommen und im Verlauf der Arbeit nach den Regeln der AWMF die Interessenkonflikte ihrer Mitglieder in 7 Bereichen für den Zeitraum 2010 bis 2013 erfasst:

1. Arbeits- und Anstellungsverhältnis / Aufsichtsratsmitgliedschaft / Besitz einer Praxis oder Firma
2. Beratertätigkeit
3. Aktienbesitz (mit Ausnahme von Fondsanteilen, deren Investmenttätigkeit sich der direkten Kontrolle entzieht)
4. Honorare für Vorträge etc. .
5. Forschungsförderung
6. Expertengutachten
7. Sonstige Zuwendungen

Das Leitliniensekretariat hat versucht, nach Eingang die zugesandten Interessenkonflikterklärungen auf Vollständigkeit zu prüfen und gegebenenfalls fehlende Angaben zu erfragen. Zu jedem Bereich haben die Kommissionsmitglieder ihre geschätzten Honorare in die Gruppe A (< €10000), B (€10.000-100.000) bzw. C (>€100.000) eingruppiert.

Auf Empfehlung der Gutachter haben die Kommissionsmitglieder ergänzende Fragen zu Interessenkonflikten für den Zeitraum 2010 bis 2013 beantwortet:

1. Einkünfte im Zusammenhang mit der Zervixkarzinom-Früherkennung incl. Höhe und Anteil am Gesamteinkommen
2. Tätigkeit im Bereich HPV/Zytologie auf klinischer, Forschungs- oder Verbandsebene
3. Einschätzung der Auswirkungen von Leitlinienentscheidungen auf das (persönliche) Einkommen
4. Einschätzung der Zugehörigkeit zum „HPV“- oder „Zytologie“-Lager bzw. keinem von beidem
5. Publikationstätigkeit im Kontext der Fragestellung und Positionierung in diesen Publikationen

Am 26.7.2013 hat Herr Prof. Hillemanns, der Koordinator der S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, die Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft K. Lieb, D. Klemperer und W.D. Ludwig mit der externen Bewertung der Interessenkonflikte der Leitlinienautoren beauftragt, nachdem intern kein Konsens über den Umgang mit den vorliegenden Interessenkonflikten gefunden werden konnte.

Die Gutachter werden sich im Folgenden zunächst allgemein zu den Interessenkonflikten im genannten Kontext äußern und anschließend konkrete Empfehlungen abgeben.

Allgemeine Bewertung der Interessenkonflikt-Erklärungen

Interessenkonflikt bezeichnet eine Situation, in der eine Person einem erhöhten Risiko unterliegt, Sachverhalte verzerrt zu beurteilen [143]. Im Falle der Entwicklung von Leitlinien liegt das Konkurrieren folgender primärer und sekundärer Interessen zugrunde: das primäre Interesse besteht in der Entwicklung einer wissenschaftlich validen, am Patientennutzen orientierten Leitlinie; sekundäre Interessen beziehen sich auf materielle und nicht-materielle Interessen, die durch die Inhalte und Empfehlungen der Leitlinie berührt sein bzw. sie beeinflussen könnten.

Im konkreten Fall besteht das primäre Anliegen darin, die Morbidität und Mortalität am Zervixkarzinom zu senken bei gleichzeitiger Verhinderung von Überdiagnose und unnötigen Untersuchungen der Frauen.

Sekundäre materielle Interessen beziehen sich z.B. auf Einkommen im Zusammenhang mit der Durchführung von Abstrichen und der Untersuchung des Abstrichmaterials, nicht materiell sind z.B. wissenschaftlich-intellektuelle Interessen im Rahmen von Publikationen über das Themengebiet. Diese sekundären Interessen bzw. Eigeninteressen gehen unvermeidlich mit der jeweiligen Berufsausübung einher.

Zu den sekundären Interessen zählen auch Tätigkeiten in Verbindung mit Herstellern von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Diese Tätigkeiten sind zumeist für beide Seiten vorteilhaft, für den Arzt bzw. Wissenschaftler zumeist materiell aber auch psychologisch im Sinne von sozialer Anerkennung. Effekte – entstehend aus Dankbarkeit gegenüber Herstellern von Arzneimitteln und Medizinprodukten – sowie Gefühle der Reziprozität sind möglich. Zu betonen ist, dass es keine untere Grenze bezüglich des materiellen Vorteils gibt, der zu Reziprozität und Dankbarkeitseffekten führt.

Effekte infolge von Interessenkonflikten können darin bestehen, dass die betroffenen Personen die zur Diskussion stehende Technologie positiver beurteilen als Personen ohne den entsprechenden Interessenkonflikt – sie überschätzen den Nutzen der zur Diskussion stehenden Technologie und unterschätzen die Schadensrisiken, Unsicherheiten und Lücken im Wissen. Die zu dieser verzerrten Beurteilung führenden Mechanismen werden als „motivierte Evaluation“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um kognitive Prozesse, die der betroffenen Person nicht gegenwärtig sind, weil sie unbewusst ablaufen („bias blind spot“) [144].

Der Sachverhalt, dass Interessenkonflikte die Validität von Leitlinien beeinträchtigen und die Gesundheit von Patienten gefährden können, ist allgemein anerkannt und spiegelt sich in Empfehlungen wieder, denen sich auch die AWMF angeschlossen hat [145]. Eine Reihe von Beispielen in der Vergangenheit [146, 147] und in der Gegenwart [148] zeigt, dass Leitlinien zu unglaublichen Ergebnissen und Empfehlungen gelangen können, wenn Personen mit Interessenkonflikte maßgeblich daran beteiligt sind.

Die Beurteilung von Interessenkonflikten beruht auf der Wahrscheinlichkeit, mit der eine Beeinflussung zu erwarten ist. Dafür sind auf Grundlage psychologischer Forschung Kriterien im Sinne von Anhaltspunkten formuliert worden, aber naturgemäß keine präzisen Maße oder sicheren Regeln.

Zu den Ausgangspunkte zählen vor allem

1. die Höhe des finanziellen Benefits, am ehesten relativ zum Gesamteinkommen
2. die Dauer und Intensität der Beziehung zu pharmazeutischen Unternehmen oder Herstellern von Medizinprodukten
3. mögliche Schäden.

Im Falle der Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms ist zu bedenken, dass es dabei um die Verteilung eines Finanzvolumens von mehreren Hundertmillionen Euro unter den Fach- und Berufsgruppen geht. Von daher sind Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Berufsverbände Interessenkonflikten von einer schweren Ausprägung ausgesetzt.

Es sei noch einmal betont, dass Interessenkonflikte, auch solche im Zusammenhang mit pharmazeutischen Unternehmen und Standesinteressen, unvermeidlich sein können und nicht grundsätzlich negativ bewertet werden müssen. Im Zusammenhang mit der Erstellung von Leitlinien zählt einzig der Aspekt, dass Personen mit Interessenkonflikten, welche sich auf die Beurteilung von Sachverhalten auswirken können, bei der Erstellung von Leitlinien aus den genannten Gründen keine oder bestenfalls eine nachrangige Rolle spielen sollten. Zumindest sollten sie keine Rolle bei Entscheidungsprozessen spielen, wenngleich die Leitlinienkommission ihre Meinung anhören kann.

Wegen möglicher, für Patienten gefährlicher Konsequenzen, die von Empfehlungen ausgehen kann, die auf verzerrten Bewertungen beruhen, ist bei Methoden zur Identifikation von Interessenkonflikten mehr die Sensitivität als die Spezifität zu betonen – vorrangig ist es, keine Personen mit Interessenkonflikt zu übersehen.

Empfehlungen

1. Die Gutachter begrüßen ausdrücklich die Strategie der Leitlinienkommission, die Bewertung von Interessenkonflikten und die Frage des etwaigen Ausschlusses bestimmter Kommissionsmitglieder aufgrund von Interessenkonflikten an eine externe und in der Frage unabhängige Kommission zu delegieren. Dadurch kann besser als bisher sichergestellt werden, dass die Kommissionsmitglieder, die naturgemäß einen blinden Fleck für das Verzerrungsrisiko aufgrund eigener Interessenkonflikte haben, nicht zu Fehlentscheidungen bzgl. der Besetzung ihrer Leitlinienkommission kommen. Die Gutachter empfehlen der Leitlinienkommission der AWMF, dieses Vorgehen auch bei der Erstellung anderer Leitlinien zu praktizieren.
2. In Anlehnung an Empfehlung 1) sollte in Zukunft beachtet werden, dass die Organisation und Beauftragung der externen Begutachtung von Interessenkonflikten durch die übergeordnete Struktur (hier: durch das Leitlinienprogramm Onkologie der DKG/AWMF/DKH) und nicht den jeweiligen Leiter der Leitlinienkommission erfolgt. Ansonsten ist die objektive Begutachtung der Interessenkonflikte des Leiters der Leitlinienkommission erschwert.
3. Die Gutachter betonen, dass in Zukunft die Interessenkonflikte und damit die Zusammensetzung der Kommission vor Aufnahme ihrer Arbeit evaluiert bzw. festgelegt werden sollte, damit nicht im Nachhinein Mitglieder ausgeschlossen werden müssen, die bereits viel (ehrenamtliche) Arbeit in die Leitlinie gesteckt haben. Dies ist ggf. auch bei der Festlegung des Prozedere bei der hier zu begutachtenden Leitlinie zu berücksichtigen.
4. Die Gutachter möchten sich darüber hinaus zu der Annahme protektiver Faktoren bei der Leitlinienerstellung äußern. Innerhalb der Leitlinienarbeit, aber auch immer wieder innerhalb der AWMF, wird die Meinung vertreten, eine multidisziplinäre Zusammensetzung der Kommission wirke protektiv im Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Inhalte. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, dass gegensätzliche Interessen(konflikte) im Sinne des „Zwei-Zügel-Prinzips“ für unverzerrte Ergebnisse sorgen. Dem ist entgegenzuhalten, dass in der Realität – im Bild bleibend – derjenige die Richtung bestimmt, der stärker zieht. Interessenkonflikte heben sich in der Regel nicht einfach gegenseitig auf. In der Zusammensetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses etwa geben aus diesem Grund im Streitfall die

unabhängigen Mitglieder die Richtung an. Sehr positiv bewerten die Gutachter die unabhängige Evidenzaufarbeitung, die tatsächlich als protektiver Faktor gegen Verzerrungen anzusehen ist. Vom strukturierten, formalen Konsensverfahren ist anzunehmen, dass es ebenfalls protektiv wirksam ist. Untersuchungen dazu sind uns allerdings nicht bekannt. In jedem Fall sollten eindeutige Regeln bestehen zur Benennung und Darstellung der Interessenkonflikte, die das Konsensverfahren beeinflusst haben könnten.

5. Die Gutachter sehen insbesondere in der Bewertung von Interessenkonflikten bei der Zusammensetzung folgender Arbeitsgruppen (in absteigender Dringlichkeit) Handlungsbedarf, da hier das Risiko von verzerrten Empfehlungen aufgrund von Interessenkonflikten und die daraus resultierenden potentiellen Schäden für die Versorgung als besonders hoch eingeschätzt wird:
 - a. Arbeitsgruppe 7 (Sekundärprävention – HPV). AG-Leiter: Petry; Weitere beteiligte Mandatsträger: Klug, Iftner, Steiner, Menton; weitere beteiligte Vertreter: keine
 - b. Arbeitsgruppe 6 (Sekundärprävention – Zytologie). AG-Leiter: Neumann; Weitere beteiligte Mandatsträger: Hillemanns, Siebert, Ikenberg, Klug; Weitere beteiligte Stellvertreter: Schmidt, V. Schneider, Jordan
 - c. Arbeitsgruppe 12 (Versorgungsstrukturen). AG-Leiter: Klug; Weitere beteiligte Mandatsträger: Beckmann, Frieze, Neis, Menton; weitere beteiligte Vertreter: Freitag
 - d. Arbeitsgruppe 9 (Biomarker). AG-Leiter: Löning; Weitere beteiligte Mandatsträger: Münstedt, Neis, Ikenberg, Steiner; weitere beteiligte Vertreter: Schmidt

6. Die Gutachter geben im Folgenden allgemeine Empfehlungen zur Leitung der Leitlinienkommission sowie zur Zusammensetzung der unter 5) genannten Arbeitsgruppen ab, die es der AWMF ermöglichen sollten, die geeignete Besetzung der jeweiligen Positionen anhand der abgegebenen Interessenkonflikterklärungen der Kommissionsmitglieder festzulegen. (Anm. LL-Sekretariat: Die Entwicklung der Leitlinien erfolgt auf Initiative der Fachgesellschaften. Entsprechend obliegt den durch die Fachgesellschaften initiierten Leitliniengruppen die Besetzung von Arbeitsgruppen für die inhaltliche Arbeit, nicht der AWMF.)
Die Empfehlungen orientieren sich an den Empfehlungen des Institutes of Medicine [145] in den USA und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [149]:
 - a. Kommissionsmitglieder, die in den letzten 3 Jahren Interessenkonflikte in Bezug auf die zu bewertende diagnostische oder therapeutische Strategie aufweisen, müssen von der Leitlinienarbeit ausgeschlossen werden. Da dies für die meisten Kommissionsmitglieder zutreffen würde, sollten folgende Mindestregeln gelten:
 - b. Der Leiter der Leitlinienkommission und die Leiter der Arbeitsgruppen 7, 6, 9 und 12 müssen in den letzten 3 Jahren (mindestens aber für die Zeit der Leitlinienarbeit) frei von Interessenkonflikten im Bereich

- Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Aktienbesitz sein (insbesondere, wenn die Verbindung eine langjährige ist, wie z.B. die Mitgliedschaft in einem „speakers' bureau“, und nicht auf sporadische Aktivitäten begrenzt ist). Darüber hinaus darf ihr persönliches Einkommen nicht von der Leitlinienentscheidung abhängig sein, und sie dürfen nicht berufspolitisch aktiv sein, wenn sich die Leitlinienentscheidung auf die vertretene Berufsgruppe relevant auswirken würde.
- c. Die Zahl der Mitglieder einer Arbeitsgruppe mit entsprechenden Interessenkonflikten soll die Hälfte (besser: ein Drittel) nicht übersteigen
 - d. Die Mitglieder einer Arbeitsgruppe mit entsprechenden Interessenkonflikten dürfen bei spezifischen Entscheidungen der Stellungnahme nicht Texte vorformulieren oder mitentscheiden, wenn die Entscheidung durch ihre Interessenkonflikte berührt wird.
7. Die Gutachter empfehlen, dass die Leitlinienkommission in der Leitlinie explizit darstellt, welches die Eigeninteressen der Fachgesellschaften und Berufsverbände sind und wie sie mit den Interessenkonflikten der Kommissionsmitglieder umgegangen ist. Dazu gehört eine explizite Erläuterung, wie die Mitglieder für die Leitlinienerstellung ausgesucht und wie sie an der Erstellung beteiligt wurden und von wem und wie etwaige Interessenkonflikte bewertet wurden. Sollten die o.g. Regeln nicht eingehalten werden können und ein Ausschluss von Mitgliedern mit erhöhtem Risiko einer verzerrten Bewertung durch Interessenkonflikte aufgrund der bereits begonnenen Arbeit nicht möglich sein, sollte zumindest folgendes Vorgehen gewählt werden: Bei den kritischen Bewertungen der Arbeitsgruppen 7, 6, 9 und 12 muss bei jeder einzelnen Bewertung explizit dargestellt und diskutiert werden, welche Interessenkonflikte bei den Arbeitsgruppenmitgliedern vorlagen und wie diese potentiell zu Verzerrungen geführt haben könnten.

9.2. Umgang mit den dargelegten und extern bewerteten Interessenkonflikten der Mitglieder der Leitliniengruppe.

Angesichts des gesundheitspolitischen Spannungsfeldes um eine etwaige Änderung der Zervixkarzinom-Vorsorge und der Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe wurden weitreichende protektive Maßnahmen schon vor Einholung des AkdÄ-Gutachtens ergriffen.

So wurde die S3-Leitlinie von zwei Koordinatoren Prof. Dr. Peter Hillemanns und Prof. Dr. Klaus Friese geleitet. Letzterer wurde auf Wunsch des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF), Präsident Dr. Christian Albring, in Absprache mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) gebeten, als 2. Koordinator der S3 Leitlinie zu fungieren.

Im Gegensatz zum üblichen Vorgehen in anderen Leitlinien wurde diese S3-Leitlinie von zwei unabhängigen Moderatoren betreut, Frau Dr. Monika Nothacker (Stv. Leiterin, AWMF Institut für Medizinisches Wissensmanagement) und Herr Dr. Markus Follmann MPH MSc (Leitlinienprogramm Onkologie), um potentiellen Verzerrungen und Differenzen in der Leitlinienarbeit entgegenzuwirken.

Es wurde von der Leitliniengruppe, unterstützt von den Leitlinienmoderatoren, beschlossen, dass die Evidenzaufarbeitung für die Kernfragen der Leitlinie durch zwei externe Institute erfolgen sollte. Um direkte und indirekte Einflussnahmen 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 gut beleumundeter Methodiker beauftragt, der bisher keine Involvierung in dieser Thematik aufwies (Prof. 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 auch an der Europäischen Leitlinie mitgewirkt hat.

Nachdem die Bewertung der offengelegten Interessenkonflikte durch Mitglieder der Leitliniengruppe nicht zu einer konsensfähigen Lösung führte, wurde eine externe Kommission mit dieser Aufgabe beauftragt. Die allgemeinen und für diese Leitlinie spezifischen Empfehlungen aus dem Gutachten von K. Lieb, D. Klemperer und W.-D. Ludwig für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Umgang mit Interessenkonflikten (siehe oben) wurde dann innerhalb der S3-Leitlinienkommission Zervixkarzinom-Prävention diskutiert und die abgeleiteten Konsequenzen konsentiert. Die S3-Leitliniengruppe hatte das Gutachten mit Datum vom 11. November 2013 erhalten. Die wesentlichen Statements und Empfehlungen werden im Folgenden zusammengefasst und das konsentierte Vorgehen der S3 LL-Gruppe anschließend wiedergegeben.

- A.) Die Gutachter begrüßen ausdrücklich die Strategie der Leitlinienkommission, die Bewertung von Interessenkonflikten und die Frage des etwaigen Ausschlusses bestimmter Kommissionsmitglieder aufgrund von Interessenkonflikten an eine externe und in der Frage unabhängige Kommission zu delegieren.
- B.) Die Gutachter betonen, dass in Zukunft die Interessenkonflikte und damit die Zusammensetzung der Kommission vor Aufnahme ihrer Arbeit evaluiert bzw. festgelegt werden sollte, damit nicht im Nachhinein Mitglieder ausgeschlossen werden müssen, die bereits viel (ehrenamtliche) Arbeit in die Leitlinie gesteckt haben. Dies ist ggf. auch bei der Festlegung des Prozedere bei der hier zu begutachtenden Leitlinie zu berücksichtigen.
(Anmerkung des LL-Sekretariats: Die S3 LL-Gruppe hatte den formalen Prozess der Aufnahme von LL-Mitgliedern und deren Zuordnung zu Arbeitsgruppen schon abgeschlossen und mit der LL-Arbeit, z.B. der Konsentierung von PICO-Fragen, begonnen.)
 - i. Sehr positiv bewerten die Gutachter die unabhängige Evidenzaufarbeitung, die tatsächlich als protektiver Faktor gegen Verzerrungen anzusehen ist. Vom strukturierten, formalen Konsensverfahren ist anzunehmen, dass es ebenfalls protektiv wirksam ist. Untersuchungen dazu sind uns allerdings nicht bekannt. In jedem Fall sollten eindeutige Regeln bestehen zur Benennung und Darstellung der Interessenkonflikte, die das Konsensverfahren beeinflusst haben könnten.
- C.) Die Gutachter sehen insbesondere in der Bewertung von Interessenkonflikten bei der Zusammensetzung folgender Arbeitsgruppen Handlungsbedarf: Arbeitsgruppe 4.2 (Sekundärprävention – HPV), Arbeitsgruppe 4.1 (Sekundärprävention – Zytologie), Arbeitsgruppe 7 (Versorgungsstrukturen), Arbeitsgruppe 5 (Biomarker im Screening).
- D.) Die Gutachter geben im Folgenden allgemeine Empfehlungen zur Leitung der Leitliniengruppe sowie zur Zusammensetzung der unter o.g. genannten Arbeitsgruppen ab. Sollten die o.g. Regeln nicht eingehalten werden können und ein Ausschluss von Mitgliedern mit erhöhtem Risiko einer verzerrten Bewertung durch

Interessenkonflikte aufgrund der bereits begonnenen Arbeit nicht möglich sein, sollte zumindest folgendes Vorgehen gewählt werden: Bei den kritischen Bewertungen der Arbeitsgruppen 4.1, 4.2, 5 und 7 muss bei jeder einzelnen Bewertung explizit dargestellt und diskutiert werden, welche Interessenkonflikte bei den Arbeitsgruppenmitgliedern vorlagen und wie diese potentiell zu Verzerrungen geführt haben könnten.

Entscheidungen der Leitliniengruppe

Die S3-Leitliniengruppe hat am 5.11.2013 in der 1. Konsensuskonferenz in Beisein der beiden Vertreter der AG-Interessenkonflikte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Profs. Lieb und Klemperer konstatiert, dass nach dem Gutachten der AkdÄ nur 3 Mandatsträger der Leitliniengruppe frei von potentiellen Interessenkonflikten sind. Ein LL-Mitglied hatte schon vor dem Gutachten sein Mandat aufgrund von Interessenkonflikten zurückgezogen. Eine LL-Arbeit mit nur 3 Personen ist nicht möglich. 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. Daher wurde folgende Vorgehensweise unter Moderation durch Fr. Dr. Nothacker beschlossen und konsentiert:

Kapitelbezogene Offenlegung und Darstellung der Interessenkonflikte der jeweiligen Autoren, v.a. bei den als kritisch eingestuften Kapiteln 4.1 HPV Screening, 4.2 Zytologisches Screening, 5 Biomarker und 7 Versorgungsstrukturen (Abstimmung: dafür 22; dagegen 0; Enthaltung 0)

Erstellung einer der Leitlinie vorangestellten Präambel, in der die Problematik der Interessenkonflikte - insbesondere die Berufsgruppen-bezogenen - in dieser Leitlinie dargestellt wird (Abstimmung: dafür 22; dagegen 0; Enthaltung 0)

Festlegung über folgendes Management zur Bewältigung der Interessenkonflikte bei der LL-Arbeit und Erstellung:

- Das LL-Programm Onkologie zusammengesetzt aus Vertretern von AWMF, DKG und DKH bestätigte die AWMF Regelwerk konforme Zusammensetzung der LL-Gruppe in einem Schlichtungstreffen am 9.4.2013 in der Geschäftsstelle Bonn der Deutschen Krebshilfe
- Evidenzbewertung der zentralen LL-Fragen durch externe Methodiker
- Strukturierte Konsensfindung durch *zwei* Moderatoren, Dr. M. Nothacker und Dr. M. Follmann
- Präsentation der Evidenzaufarbeitung von den Kernfragen der Leitlinie und Moderation der Diskussion durch *zwei* externe Methodiker
- Öffentliche Konsultation mit Online-Veröffentlichung der S3-Leitlinie und internationale Kommentierung - als strukturierter Prozess analog zum Vorgehen bei der US-amerikanischen LL zur Erzielung einer größtmöglichen Objektivität

(Abstimmung: dafür 22; dagegen 0; Enthaltung 0)

Einschaltung der AG Interessenkonflikte der AkdÄ bei Dissens der Leitliniengruppe in einzelnen Abstimmungen. Keine anonymen Abstimmungen. (Abstimmung: dafür 19; dagegen 1; Enthaltung 2)

Diese oben genannten Empfehlungen und Maßnahmen wurden entsprechend umgesetzt.

Nach der 2. Konsensuskonferenz wurde dennoch in einem Schreiben vom 12.05.2014 von Dr. C. Albring, dem Präsidenten des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) der Ausstieg des Berufsverbands der Frauenärzte, der Deutschen Gesellschaft für Zytologie, der Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland und der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie aus der Leitliniengruppe erklärt. Begründet wurde dies u.a. damit, „dass die Erstellung dieser Leitlinie weder ergebnisoffen, noch mit der gebotenen Neutralität, Unabhängigkeit und Professionalität vollzogen wird.“

9.3. Kritische Bewertung der jeweiligen Statements und Empfehlungen der Arbeitsgruppen 6, 7, 9 und 12 hinsichtlich des Verzerrungspotentials durch die Interessenkonflikte.

Wie im Gutachten empfohlen, soll bei den einzelnen Statements und Empfehlungen der Arbeitsgruppen 6, 7, 9 und 12 explizit dargestellt und diskutiert werden, welche Interessenkonflikte bei den Arbeitsgruppenmitgliedern vorlagen und wie diese potentiell zu Verzerrungen geführt haben könnten.

Kapitel 6. Sekundärprävention – Zytologie.

Potentielle Interessenkonflikte der Autoren dieses Kapitels:

D. Schmidt: Ärztliche Leitung Institut für Pathologie synlab MVZ Pathologie Mannheim GmbH. Beratertätigkeit: mtm labs / Heidelberg; jetzt: Roche Tissue Diagnostics / Mannheim.

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

P. Hillemanns: Beratertätigkeit 2010 Qiagen, Aqua-Institut (Konisation); 2010-2012 Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung). Vortragshonorar GSK, Abbott, Roche, SPMSD, Amedes. Forschungsförderung der Klinik für Frauenheilkunde der MHH: GSK, Abbott, Photocure, Jöster-Stiftung.

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

Kritische Bewertung, wie die Interessenkonflikte der AG-Mitglieder potentiell zu Verzerrungen der Aussagen geführt haben können:

DS und HI sind als Zytologen, PH als Gynäkologe, und SJK als Beraterin einer Zytologie-Firma tätig. Die Statements und Empfehlungen zu den Qualitätsmerkmalen eines guten zytologischen Abstrichs 6.1-3 sind allgemeine technische Aussagen zur Qualitätssicherung in der gynäkologischen Zytologie mit geringem Verzerrungspotential durch die dargelegten Interessenkonflikte.

Das Statement 6.4 zur Dünnschicht- versus konventioneller Zytologie und die Empfehlung 6.5. könnten einem Verzerrungspotential unterworfen sein, basieren jedoch auf der Evidenzanalyse von mehreren Metaanalysen zu diesem Thema und entsprechen Aussagen internationaler/europäischer Leitlinien.

Die Statements und Empfehlungen zur Computer-basierten Zytologie könnten einem Verzerrungspotential unterworfen sein (HI setzt die Technik ein, DS nicht, PH/SJK

machen keine Zytologie). Zu berücksichtigen ist, dass diese Empfehlungen auf der de novo Evidenzanalyse des externen Methodikers M. Arbyn zu diesem Thema basieren und dass diese Aussagen internationaler/europäischer Leitlinien bzw. dem gegenwärtigen FDA Zulassungsstatus entsprechen.

Kapitel 7. Sekundärprävention – HPV

Potentielle Interessenkonflikte der Autoren dieses Kapitels:

K.U. Petry: Beratertätigkeit Becton Dickinson, Roche Diagnostics. Vortragshonorar: Becton Dickinson, Roche Diagnostics, GSK und Qiagen. Forschungsförderung: Personenbezogene Zuwendungen als GSK Principal Investigator; Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung.

M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung Abbott.

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

P. Hillemanns: Beratertätigkeit 2010 Qiagen, 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 J. Hädicke: Keine angegeben

T. Iftner: Beratertätigkeit Siemens Healthcare Diagnostics. Vortragshonorar: Hologic GmbH, Roche Diagnostics, Greiner Bio One und Becton Dickinson
Forschungsförderung: Roche Diagnostics und Hologic: an Universitätsklinikum Tübingen. Patente: Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne.

Kritische Bewertung, wie die Interessenkonflikte der AG-Mitglieder potentiell zu Verzerrungen der Aussagen geführt haben können:

KUP, MJ, PH, TI sind/waren als Berater oder Vortragende für Firmen, die HPV-Tests vertreibtätig, SK als Beraterin einer Zytologie-Firma tätig, und alle in HPV-Studien involviert.

Insgesamt ergibt sich für die Gruppe daraus ein Risiko für Verzerrungen zugunsten des HPV-basierten Verfahrens allgemein sowie zugunsten einzelner HPV-Testverfahren. Die konsensbasierten Empfehlungen 7.1-2 zur Selektion und Qualität von im Screening eingesetzten HPV-Testverfahren können eine sehr hohe kommerzielle Auswirkung haben, da hierdurch bestimmte Hersteller von Diagnostika eine Marktzulassung für das organisierte Screening in Deutschland, ggfs. nach einer Ausschreibung durch G-BA/IQWiG, quasi als Monopolstellung erhalten können. Daher besteht ein hohes Potential für Interessenkonflikte. In der Abstimmung haben sich daher die Mandatsträger des DKFZ und der Gesellschaft für Virologie e.V. wegen Interessenkonflikten bei der Abstimmung enthalten. Auf der anderen Seite verlangt die Etablierung von Kriterien für eine Bewertung von geeigneten HPV-Tests eine sehr hohe Detailkenntnis, die ohne Expertenerfahrung kaum erzielbar ist. Entsprechend detailliert und konservativ, über die Kriterien der FDA hinausgehend, wurden daher die Empfehlung 7.1. abgefasst und konsentiert. Verbunden mit der Empfehlung, dass eine regelmäßige unabhängige Re-Evaluierung aller HPV- Testverfahren, die die oben genannten Kriterien erfüllen, erfolgen sollte.

Die für das zukünftige organisierte Screening entscheidenden Statements zu HPV-Test und Zytologie in bestimmten Screeningintervallen 7.3-5. wurden dem LL-Review von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2014 mitsamt der GRADE-Bewertung übernommen. Der Evidenzbericht von Kleijnen et al. wurde auch von dem 2. externen Methodiker M. Arbyn kritisch gegengelesen. Die Endpunkte wurden a priori von der Leitliniengruppe als wichtigste Parameter für die Effizienz eines Screeningprogramms definiert. Da hier große potentielle Verzerrungen durch die sekundäre Interessen der AG-Mitglieder vermutet werden könnten, erfolgte die direkte Übernahme aus dem Evidenzbericht von Kleijnen et al. Die Statements sind fast deckungsgleich mit den Aussagen des IQWiG und anderer europäischer/internationaler Leitlinien. Statement 7.6. weist auf die potentiellen Risiken einer HPV-basierten Screeningstrategie hin.

Kapitel 9. Sekundärprävention – Biomarker.

Potentielle Interessenkonflikte der Autoren dieses Kapitels:

T. Löning: Beratertätigkeit Zytologielabor Dr. Kühler-Obbarius, Hamburg.
Vortragshonorar: Endokrinologikum, Hamburg. Expertengutachten: MTM-Studie, Wolves-Studie (Sanofi-Pasteur).

H. Ikenberg: Gesellschafter MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt.
Beratertätigkeit: Abbott, B&D, Genprobe, Hologic, MTM, Roche. Vortragshonorar inkl. Reisekostenerstattung: Abbott, B&D, MTM, Hologic.

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.

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.

N. Wentzensen: Keine angegeben.

D. Schmidt: Ärztliche Leitung Institut für Pathologie synlab MVZ Pathologie Mannheim GmbH. Beratertätigkeit: mtm labs / Heidelberg; jetzt: Roche Diagnostics.

Kritische Bewertung, wie die Interessenkonflikte der AG-Mitglieder potentiell zu Verzerrungen der Aussagen geführt haben können:

TL, HI, KN, DS sind zytologisch tätig und wenden HPV-Tests/Biomarker in ihren Labors an. KN, MS, DS waren/sind im Vorstand eines Fachverbands. TL, HI, KN, DS sind/waren Berater bei Firmen mit Aktivitäten im Biomarker-Bereich. Die konsensbasierten Statements und Empfehlungen 9.1-4 zum Screening mit Biomarkern können eine sehr hohe kommerzielle Auswirkung haben, da hierdurch bestimmte Hersteller von Diagnostika eine Marktzulassung für das organisierte Screening in Deutschland, ggfs. nach einer Ausschreibung durch G-BA/IQWiG, quasi als Monopolstellung erhalten können. Daher besteht ein hohes Potential für Interessenkonflikte. Schon vor der Einholung des AkdÄ Gutachtens hatte daher ein AG-Mitglied mit erheblicher finanzieller Involvierung im Biomarkerbereich sein Mandat freiwillig zurückgezogen. Alle vier Statements und Empfehlungen 9.1-4 wurden aus der de novo Evidenzanalyse von M. Arbyn übernommen, die aufgrund mangelnder Evidenz keine positive Empfehlung für den gegenwärtigen Einsatz der Biomarker als primären Screeningtest abgab.

Kapitel 12. Versorgungsstrukturen

Potentielle Interessenkonflikte der Autoren dieses Kapitels:

M. Jentschke: Vortragshonorar und Reisekostenunterstützung: Abbott

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®).

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

K. Friese: Aktienbesitz Roche.

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

Kritische Bewertung, wie die Interessenkonflikten der AG-Mitglieder potentiell zu Verzerrungen der Aussagen geführt haben können:

MWB, KF sind/waren im Vorstand eines gynäkologischen Fachverbands. MJ, MWB, SJK, KF, PH sind/waren Berater oder Aktienbesitzer von Firmen mit Bezug zu HPV/Zytologie. MJ, MWB, KF, PH sind Gynäkologen und wären von Umstrukturierungen in der Krebsvorsorge betroffen.

Die Statements 12.1-2 zur Teilnehmerate und sozialen Akzeptanz der Krebsfrüherkennungsuntersuchung in Deutschland sind faktenentlehnt deskriptiv. Die daraus abgeleiteten Empfehlungen zum organisierten Screening 12.3-4 bergen hohes Potential für Interessenkonflikte. Zum einen reduzieren verlängerte Screeningintervalle die pekuniären Einnahmen aus der ambulanten Versorgung und erhöhen auf der anderen Seite den Aufwand aufgrund der organisatorischen Auflagen. Und das trifft auf beide diskutierten diagnostischen Screeningverfahren (Zytologie, HPV) zu, wobei das Intervall beim HPV-Test noch mehr verlängert werden könnte. Nichtsdestotrotz wurde dem organisierten Screening mit einer schwachen „kann“ Empfehlung der Vorzug gegenüber dem bisherigen opportunistischen Screening gegeben. Dies ähnelt Empfehlungen der europäischen Leitlinie, die z.B. den Einsatz des HPV-Tests nur im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms befürworten.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 5.1 PRISMA Diagramm: Leitlinienrecherche bei G-I-N (http://www.g-i-n.net)	24
Abbildung 5.2 PRISMA Diagramm: Leitlinienrecherche in Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	26
Abbildung 5.3 Prisma flow chart for the retrieval of studies	47
Abbildung 5.4 Prisma flow chart for the retrieval of studies	121
Abbildung 6.1 Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.....	127

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	11
Tabelle 3.2 Externe Experten (ohne Stimmrecht)	13
Tabelle 4.1 Arbeitsgruppeneinteilung zu Beginn der Leitlinienarbeit	15
Tabelle 4.2 Arbeitsgruppeneinteilung ab 05/2014	16
Tabelle 4.3 Zusammenfassung aller Schlüsselfragen mit geplanter Art der Evidenzaufarbeitung	17
Tabelle 5.1 Vollständige Bewertung aller adaptierten Leitlinien mittels DELBI	28
Tabelle 5.2 Übersicht über die aus Quelleitlinien adaptierten Empfehlungen	28
Tabelle 5.3 PICO Frage zum Kapitel "Dünnschicht- vs. Konventionelle Zytologie"	34
Tabelle 5.4 Study characteristics of included studies	35
Tabelle 5.5 Quadas evaluation.....	39
Tabelle 5.6 Cochrane tool for Risk of Bias assessment (RCT's)	40
Tabelle 5.7 Überblick über die Vergleichsstudien zwischen Dünnschicht- und konventioneller Zytologie mit GRADE Ausgangs-Evidenzniveau	40
Tabelle 5.8 Items up- or downgrading quality of evidence	41
Tabelle 5.9 PICO Fragen zum Kapitel "	43
Tabelle 5.10 PICO Fragen zum Kapitel "Biomarker im Screening"	45
Tabelle 5.11 Population and study characteristics of included studies.....	48
Tabelle 5.12 Test characteristics of the included studies.....	53
Tabelle 5.13 Gold standard and outcome characteristics.....	55
Tabelle 5.14 Evaluation of the quality of each included study according to the QUADAS-2 check list[33].	60
Tabelle 5.15 Items up- or downgrading quality of evidence.....	61

Tabelle 5.16 GRADE evidence profile	62
Tabelle 5.17 Pooled relative sensitivity and specificity of mRNA testing compared to HPV-DNA testing to detect CIN2+ and CIN3+	62
Tabelle 5.18 Pooled relative sensitivity and specificity (95% CI) of mRNA testing compared to LBC testing at cut-off ASC-US and LSIL, to detect CIN2+ and CIN3+	63
Tabelle 5.19 PICO Fragen zum Thema "Differentialdiagnostik"	64
Tabelle 5.20 List of all included studies for triage of ASC-US. Studies in bold, are studies that were not yet included in a previously published meta-analysis [34].	65
Tabelle 5.21 List of all included studies for triage of LSIL. Studies in bold, are studies that were not yet included in a previously published meta-analysis[34].	71
Tabelle 5.22 List of included studies for triage of ASC-H	74
Tabelle 5.23 List of included studies for triage of AGC	75
Tabelle 5.24 Items up- or downgrading quality of evidence	76
Tabelle 5.25 GRADE evidence profile	77
Tabelle 5.26 Study characteristics of the included studies	80
Tabelle 5.27 Quadas evaluation	82
Tabelle 5.28 Items up- or downgrading quality of evidence	82
Tabelle 5.29 GRADE evidence profile	83
Tabelle 5.30 PICO Fragen zum Thema "Versorgungsstrukturen"	86
Tabelle 5.31 PICO Fragen zum Thema "Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge"	88
Tabelle 5.32 Population & study characteristics	91
Tabelle 5.33 Test, triage & follow-up characteristics	94
Tabelle 5.34 Summary of the quality of included studies, according to the Cochrane tool for risk of Bias	96
Tabelle 5.35 Amstar evaluation of the systematic review of Racey et al., 2013 [62]	97
Tabelle 5.36 GRADE evidence profile for participation and compliance	99
Tabelle 5.37 Items up- or downgrading quality of evidence	101
Tabelle 5.38 GRADE evidence profile for sensitivity and specificity	102
Tabelle 5.39 summary of findings for sensitivity and specificity	103
Tabelle 5.40 PICO Fragen zum Thema "Nachbetreuung"	104
Tabelle 5.41 Study characteristics of included reports	106
Tabelle 5.42 Test characteristics, and duration of follow-up of included studies	110

Tabelle 5.43 Items up- or downgrading quality of evidence.....	112
Tabelle 5.44 Items up- or downgrading quality of evidence.....	114
Tabelle 5.45 Items up- or downgrading quality of evidence.....	115
Tabelle 5.46 GRADE evidence profile.....	115
Tabelle 5.47 Pooled relative sensitivity and specificity of mRNA testing compared to HPV-DNA testing to detect CIN2+ and CIN3+.....	116
Tabelle 5.48 Pooled relative sensitivity and specificity (95% CI) of mRNA testing compared to LBC testing at cut-off ASC-US and LSIL, to detect CIN2+ and CIN3+.....	116
Tabelle 5.49 PICO Fragen zum Thema "Computer-unterstützte Zytologie".....	117
Tabelle 5.50 Items up- or downgrading quality of evidence.....	119
Tabelle 5.51 PICO Frage zum Thema "Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge"	120
Tabelle 6.1: verwendete Empfehlungsgrade	126
Tabelle 6.2 Treffen der Gesamtleitliniengruppe.....	128
Tabelle 6.3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	129
Tabelle 7.1 PubMed (26. November 2015).....	132
Tabelle 7.2 Cochrane (26. Oktober 2015).....	132
Tabelle 7.3 Nationale Organisationen/Trefferzahlen	133
Tabelle 7.4 Internationale Organisationen/Trefferzahlen.....	133
Tabelle 8.1 Kommentare zur Konsultationsfassung der Leitlinie und Reaktionen der Leitliniengruppe	139
Tabelle 13.1 Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen.....	240
Tabelle 13.2: Screeningalgorithmus für Frauen zwischen 25 und 30 Jahren	256
Tabelle 13.3 Screeningalgorithmus für Frauen über 30 Jahre	257

12. Literatur

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)(S3/52-S3/61).
4. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Leitlinien-Bewertung (DELBI) 2015 [17.11.2015]; Abgerufen von: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung>.
5. 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.
6. Arbyn, M., C. Bergeron, P. Klinkhamer, et al., Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol, 2008. **111**(1): p. 167-77.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. Monsonego, J., M.G. Hudgens, L. Zerat, 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, et al., Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 2009. **151**(4): p. 264-269.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Arbyn, M., J. Roelens, C. Simoens, et al., Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013. **3**.
39. 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.
40. Cuzick, J., P. Sasieni, P. Davies, et al., A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technology Assessment*, 1999. **3**(14): p. 204.
41. Wentzensen, N., C. Bergeron, F. Cas, et al., Triage of women with ASCUS and LSIL cytology. *Cancer Cytopathology*, 2007. **111**(1): p. 58-66.
42. Wentzensen, N. und M. von Knebel Doeberitz, Biomarkers in Cervical Cancer Screening. *Disease Markers*, 2007. **23**(4): p. 315-330.
43. 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.
44. Zuna, R.E., S.S. Wang, D.L. Rosenthal, et al., Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer Cytopathology*, 2005. **105**(5): p. 253-262.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. Arbyn, M., P. Martin-Hirsch, F. Buntinx, et al., Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009. **13**(4): p. 648-659.
49. 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.
50. 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 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2006. **7**(7): p. 547-55.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Hulstaert, F., M. Arbyn, M. Huybrechts, et al., Cervical cancer screening and HPV. 2006: Belgian Health Care Knowledge Centre.
60. Arbyn, M., M. Rebolj, I.M. De Kok, et al., The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(15): p. 2671-8.
61. 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.
62. Racey, C.S., D.R. Withrow, und D. Gesink, Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can.J.Public Health*, 2013. **104**(2): p. e159-e166.
63. 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.
64. 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-*
65. 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.
66. 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.

67. 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.
68. Piana, L., F.X. Leandri, R.L. Le, et al., HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening. Results of a pilot programme in [Bouches-du-Rhone]. *Bull.Cancer*, 2011. **98**(7): p. 723-731.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Higgins, J.P., D.G. Altman, P.C. Gotzsche, et al., The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2011. **343**: p. d5928.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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. 108-113.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. Nobbenhuis, 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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 - Google Scholar): p. 587-592.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Abgerufen von: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
99. 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>.
100. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Abgerufen von: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>].
101. 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.
102. Haedicke, J. und T. Iftner, A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol*, 2016. **76 Suppl 1**: p. S40-8.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Rebolj, M., E. Lynge, D. Ejegod, et al., Comparison of three human papillomavirus DNA assays and one mRNA assay in women with abnormal cytology. *Gynecol Oncol*, 2014. **135**(3): p. 474-80.
108. Blatt, A.J., R. Kennedy, R.D. Luff, et al., Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol*, 2015. **123**(5): p. 282-8.
109. 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.

110. de Sanjose, S., W.G. Quint, L. Alemany, et al., Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(11): p. 1048-56.
111. Pirog, E.C., B. Lloveras, A. Molijn, et al., HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*, 2014. **27**(12): p. 1559-67.
112. Castellsague, X., M. Diaz, S. de Sanjose, et al., Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(5): p. 303-15.
113. 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.
114. Delere, Y., C. Renschmidt, 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.
115. Semlitsch, T., W.A. Blank, I.B. Kopp, et al., Evaluating Guidelines: A Review of Key Quality Criteria. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. **112**(27-28): p. 471-8.
116. Bulk, S., O. Visser, L. Rozendaal, et al., Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer*, 2005. **113**(6): p. 1005-9.
117. Marquardt, K., M. Stubbe, und U. Broschewitz, [Cervical cancer in Mecklenburg-Western Pomerania. Tumor stage, histological tumor type, age and screening participation of 985 patients]. *Pathologe*, 2016. **37**(1): p. 78-83.
118. van Hanegem, N., L.M. Barroilhet, M.R. Nucci, et al., Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol*, 2012. **124**(1): p. 72-7.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung. IQWiG-Berichte, 2014. **222**.
120. Cancer Research UK. Cervical cancer incidence statistics. Abgerufen von: www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence#heading-One.
121. Robert Koch Institut und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Krebs in Deutschland 2011/2012. 10 ed. 2015, Berlin: Robert Koch Institut, Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.,.
122. Griesser, H., K. Marquardt, B. Jordan, et al., Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 2013(11): p. 1042-1048.
123. Griesser, H., K. Marquardt, B. Jordan, et al., Das Prozedere bei auffälligen Befunden
- Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 2015. **56**(1): p. 10-13.
124. 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.
125. Kurman, R.J. und e. al., WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 2014, Lyon: International Research of Cancer.
126. Coupe, V.M., J. Berkhof, N.W. Bulkman, et al., Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer*, 2008. **98**(3): p. 646-51.
127. Kjaer, S.K., G. Breugelmans, C. Munk, et al., Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*, 2008. **123**(8): p. 1864-70.
128. Beckmann, M.W., J. Quaas, A. Bischofberger, et al., Establishment of the Certification System "Gynaecological Dysplasia" in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014. **74**(9): p. 860-867.
129. Weymayr, C., Krebsfrüherkennung: Vom Insistieren zum Informieren. *Dtsch Arztebl International*, 2016. **113**(7): p. A 276-A 280.
130. Siebers, A.G., A.L. Verbeek, L.F. Massuger, et al., Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16**(3): p. 1069-74.
131. Mehaseb, M.K. und J.A. Latimer, Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int*, 2012. **2012**: p. 676032.
132. Marquardt, K., I. Kossowski, und R. Pfandzelter, Jahresstatistik Zervix-Zytologie. *Frauenarzt*, 2015. **56**(11): p. 954-956.
133. Dudding, N. und J. Crossley, Sensitivity and specificity of HPV testing: what are the facts? *Cytopathology*, 2013. **24**(5): p. 283-8.

134. Won, K.H., J.Y. Lee, H.Y. Cho, et al., Impact of age on the false negative rate of human papillomavirus DNA test in patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol Sci*, 2015. **58**(2): p. 117-23.
135. 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.
136. Katki, H.A., W.K. Kinney, B. Fetterman, et al., Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(7): p. 663-72.
137. Tao, X., C.C. Griffith, X. Zhou, et al., History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. *Cancer Cytopathol*, 2015. **123**(7): p. 421-7.
138. Zheng, B., Z. Li, C.C. Griffith, et al., Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory. *Cancer Cytopathol*, 2015. **123**(7): p. 428-34.
139. Sundstrom, K., A. Ploner, L.A. Dahlstrom, et al., Prospective study of HPV16 viral load and risk of in situ and invasive squamous cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013. **22**(1): p. 150-8.
140. 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.
141. FDA: Neue Kritik an Zulassungsverfahren für Medikamente und Medizinprodukte. 2014; Abgerufen von: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/57298>.
142. 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.
143. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. *GMS Mitteilungen aus der AWMF*, 2010. **7**: p. 1860-4269. .
144. Felser, G. und D. Klemperer, Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten, in *Interessenkonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*, K. Lieb, D. Klemperer, und W.D. Ludwig, Editors. 2011, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 28-45.
145. Institute of Medicine, *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. 2009, Washington D.C.
146. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und Berufsverband der Ärzte für Orthopädie, *S1-Leitlinie Gonarthrose*. 2002.
147. Schott, G., C. Dunnweber, B. Muhlbauer, et al., Does the pharmaceutical industry influence guidelines?: two examples from Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(35-36): p. 575-83.
148. Lenzer, J., Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ*, 2013. **346**: p. f3830.
149. Lieb, K., *Regeln zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Mitgliedern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*. 2012.

13. Anlagen

Tabelle 13.1 Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Arbyn	WIV-ISP: Brüssel, Belgien						VALGENT study (BD, BioGreiner, Roche, Cepheid)		
Beckmann	Universitätsklinikum Erlangen	Uni-Klinikum Erlangen	DGGG, DKG, FIGO, Nationaler Krebsplan	Beratertätigkeit nur für die Entwicklung neuer bzw. noch nicht zugelassener Produkte, keine Tätigkeit im Rahmen derzeit käuflich erwerblicher Produkte: Advisory Boards bzw. Expertentreffen für GSK, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Roche, Amgen, TRM	Institut für Frauengesundheit (IFG®) GmbH	Diverse Vorträge, nicht von relevanten Firmen bezahlt.	Teilnahme an zahlreichen Studien, keine Leitlinienrelevante Thematik	35 Gutachten für Gerichtsprozesse	

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
				Oncology, Siemens					
Birnie	Kleijnen Systematic Reviews Ltd								
Dannecker	Klinikum der Universität München	Klinikum der Universität München		Ehrenamtliches Mitglied der GSK-Impfakademie (keine Honorierung); Gelegentliche Honorierung im Rahmen eines Advisoryboard-Meetings bei entsprechender Gegenleistung (z.B. Vortrag)		Im Bereich der für Früherkennung des Zervixkarzinoms keine Honorare; für Vorträge ausschließlich im Bereich HPV-Impfung: ca. 19.000 € (Brutto über 3 Jahre) durch GlaxoSmithKline			
Fehr	Frauenklinik Kantonsspital Frauenfeld								
Follmann	Bereichsleiter Leitlinien und EbM der Deutschen								

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
	Krebsgesellschaft								
Freitag	Niedergelassener Frauenarzt	Mitglied des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V. Beisitzer im Vorstand / Mitglied der AG Impfen Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Cytologie und Cervixpathologie der DGGG Geschäftsführer des Institutes für Prävention und Gesundheitsförderung Mecklenburg-Vorpommern GmbH	BVF Meck.-Pom.Vors. BVF Deutschl Beisitzer	Advisory-Board-Meeting HPV – Impfung, Sanofi Pasteur MSD 11./12. Juni 2010 Aufwandsentschädigung 2.000 Euro 05. November 2010 Aufwandsentschädigung 2.000 Euro		2010 HPV-Impfung, Sanofi Pasteur MSD			2010 Einladung zur Eurogin, Monte Carlo, Sanofi Pasteur MSD 2012 Einladung zur Eurogin, Lissabon, Sanofi Pasteur MSD
Friedrich	HELIOS Klinikum Krefeld		im Vorstand BLFG			Pfizer, Astra, Roche und Amgen	Pfizer und Roche		

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Friese	Land Bayern	Klinikum der Universität München	DGGG Vorsitzen der 2011-2		Roche				
Gebhardt	Förderverein Frauenklinik, Universitätstraße 21/23 91054 Erlangen								
Gingelmaier	Klinikum der Universität München	Klinikum der Universität München		Abbott GmbH&Co KG; MSD Sharp&Dohme GmbH		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			Böhringer Ingelheim Pharma GmbH; Bristol-Myers Squibb GmbH; Dt. AIDS Gesellschaft

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Grimm	Medizinische Universität Wien					Roche	MEDA Pharma		
Hädicke	Universitätsklinikum Tübingen	Forschungsmanagerin							
Heubner	Land NRW, Universitätsfrauenklinik Essen				Nur Fonds	2012: 1000 € von Roche Vortrag "Avastin beim Ovarialkarzinom"		3x Gutachten bzgl. Operativer Verfahren für das Gericht, je ~ 800 €	
Hillemanns	Medizinische Hochschule Hannover	Medizinische Hochschule Hannover		2010: Qiagen (HPV); Aqua-Institut (Konisation) 2010-2012: Photocure (Photodynamische Therapie, Forschung)		2010: GSK (HPV-Impfung); 2010-2011: Abbott (HPV); 2010-2012: Roche (Ovarialkarzinom, HPV); 2010-2012: SPMSD (HPV-Impfung); 2012: Amedes (Kolposkopie, Impfung)	Klinik für Frauenheilkunde der MHH; 2010-2012: GSK (HPV-Impfung); 2010: Abbott (HPV Multiplex-PCR); 2010-2012: Photocure (Photodynamische Therapie); 2010-2012: Jöster-Stiftung (Begutachtung über Dt.	Externes Review des Vorberichts zum IQWiG BerichtsNr. 106 (Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms) im Auftrag des IQWiG	

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
							Krebshilfe: Genotypisierung bei CxCa)		
Horn	Universitätsklinikum Leipzig AÖR Department für Diagnostik Institut für Pathologie					Vortragshonorare für Vorträge von der Fa. Roche	BMBF, derzeit keine Industriemittel		Reisekostenunterstützung der Fa. Roche und Dako
Iftner	Universitätsklinikum Tübingen	Universität Tübingen		Siemens Healthcare Diagnostics		Hologic GmbH, Roche Diagnostics GmbH, Greiner Bio One und Becton Dickinson	Roche Diagnostics GmbH; Hologic GmbH; an das Universitätsklinikum Tübingen		Patente: Lizenz. Patentinhaber ist Fa. Greiner BioOne
Ikenberg	Selbständig	Gesellschafter und stv. Geschäftsführer MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt		Meist einmalige themenbezogene AdBoards bzw. Stellungnahmen : Abbott 2011, B&D 2011/12, Genprobe 2011/12,		Inkl. Reisekostenerstattung: Abbott 2010/11/12, B&D 2011/12, MTM 2010/11/12 Inkl. Reisekosteners			

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
				Hologic 2010/11/12, MTM 2010/11, Roche 2010/12		tattung: Hologic 2010/11/12			
Jordan	Selbständig	2010-2011 ZPZ Köln, Zytologie-Labor auf Honorarbasis; Vorsitzender AZÄD; Mitglied des Aufsichtsrates der Geno Gyn Rheinland (ohne Honorar).	AZÄD Vorsitzender	Keine Beratertätigkeit für Firmen oder Industrie		Vorträge vor Gynäkologen ohne Honorar			
Kaufmann	Charité-Universitätsmedizin Berlin	Charité, Berlin		GlaxoSmithKline: Advisory Board Impfakademie Deutschland; Advisory Board GSK Biologicals International		GlaxoSmithKline und Roche	GlaxoSmithKline Biologicals		

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Kimmig	Universität Duisburg	Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe					1.01.2010-31.12.2010 im Rahmen der Klinischen Studie mit V 501 nach Protokoll 01 "FUTURE III" von der Firma MSD		
Kleijnen	Kleijnen Systematic Reviews Ltd								
Klug	Freistaat Sachsen/ Technische Universität Dresden	Uniklinikum Dresden		Rhein Saar-Studie einer randomisierten Studie zum Vergleich konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie in Deutschland: Beratung der Cytyc/ Hologic bei der Planung und Durchführung der Rhein Saar-Studie					

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
				(letztmalig 2010; Honorar 2010: 8.500 €)					
Kühn	Selbständig	2011 Charité Berlin, danach privatärztlich tätig; im Vorstand Dt. Ges. Zytologie	AG CPC, stellv. Vors.	Gelegentlich beratende Tätigkeit bei der LaserMedizinG mbH in Berlin, Fabeckstr.		??		Ja für Gerichte, Versicherungen und Schlichtungsstelle Hannover	
Langer	Deutsche Krebsgesellschaft								
Lier	Universitätsklinikum Tübingen	Universitätsklinikum Tübingen							
Löning	Albertinen-Diakoniewerk			Zytologielabor, Frau Dr. Kühler-Obbarius, HH		Endokrinologikum, HH		MTM-Studie, Wolves-Studie (Sanofi-Pasteur)	

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Mehnert	Universitätsklinikum Leipzig	Angestelltenverhältnisse UKE und UKL				Kategorie A	Krebshilfe (Kat. C); Stifterverband; BMG; José-Carreras-Leukämie-Stiftung	Kat. A	
Menton	Selbständig	Cytologisches Labor Prof. Dr. Michael Menton, Reutlingen	AG CPC, Vors.	Aqua Institut (Qualitätsmarken Konisation) 3x;		Vorträge bei AG-CPC, DGZ, u.a. AQUA-Institut; Klinikum Chemnitz (2012); Theresienkrkhs. Mannheim (2011) Klinikum Fürth (2010)			
Münstedt	Land Hessen							Landesärztekammer Hessen, Gutachter-Schlichtungsstelle	

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Neis	Selbständig	Vorstand der AZÄD Zytologisches und Molekularbiologisches Privatlabor, Saarbücken	AZÄD, im Vorstand			Reisekostenerstattung, Honorar für 3 Vorträge zu Dünnschichtzytologie, HPV-Diagnose und Molekularbiologie; Fa. Hologic; Fa. Roche			
Nothacker	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der AWMF								
Pawlita	DKFZ								

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Petry	Stadt Wolfsburg	Klinikum Wolfsburg		Becton Dickinson (< 500 €) und Roche Diagnostics		Becton Dickinson (< 1.000 €), Roche Diagnostics, GSK (< 500 €) und Qiagen (< 500 €)	Personenbezogene Zuwendungen: GSK Principal Investigator (< 1.000 €); Zuwendungen Drittmittel für die Institution Frauenklinik Wolfsburg: GSK, Abbott und Photocure; Zuwendungen/ Studienfinanzierung für die Institution Klinikum Wolfsburg: Sanofi-Pasteur-MSD Impfung		
Reich	Med. - Uni - Graz					Roche, GSK, Sanofi Pasteur und Hologic			
Schäfer	Charite	Beteiligung FB + E (Frühgeburtsvermeidung)							

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Schmidt	Niedergelassener Pathologe	Institut für Pathologie und Zytologie, Mannheim	Vorstand Dt. Ges. Zytologie	mtm labs / Heidelberg; Jetzt: Roche Tissue Diagnostics / Mannheim		Reisekosten			
Schneider, A.	Charité Berlin	Charite, Berlin		Karl Storz; GSK; Sanofi Pasteur		Karl Storz, GSK und Sanofi Pasteur	Karl Storz, GSK und Sanofi Pasteur		
Schneider, V.	Bis 31.1.2012 Laborleiter, seitdem Ruhestand.	Leiter, Labor für Zytodiagnostik PD Dr. Volker Schneider, Freiburg; Dt.G.Zytologie Ehrenmitglied; Vorstand Zytologieschule Mannheim	Dt.G.Zytologie						
Seifert	DKFZ	Wissenschaftliche Mitarbeiterin							

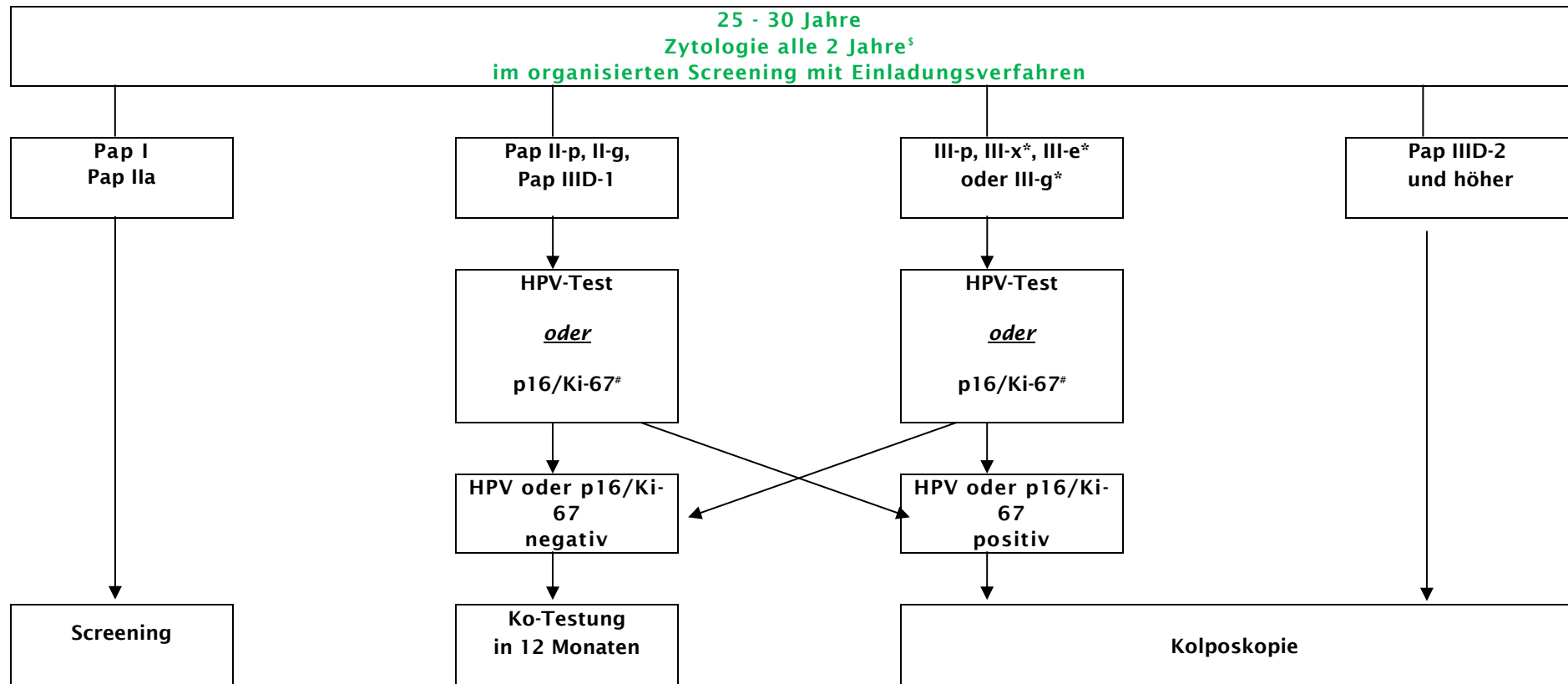
Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Siebert		Universität UMIT, Hall i.T. Angestellter von Oncotyrol - Center for Personalized Cancer Medicine				300 €: Vortrag Krebekongress Berlin 2012	Oncotyrol - Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck: dort Forschung im Bereich Krebsfrüherkennung, gefördert durch FFG Österreich (öffentlicher Förderer)	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.	
Steiner	Selbständig (Frauenarztpraxis / Zytologische Labor)		BVF 3. Vors.			2010: 2 Impfvorträge GSK			
Sroczyński	UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics			Sachverständigen- tätigkeit: IQWiG. für den IQWiG Bericht.Nr-106 Projekt S10-01			Mitwirkung im Projekt Oncotyrol 2.4.2.Zervixkarzinomscreening als UMIT- und teilweise	Sroczyński G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidselburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel	

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
	and Technology						Oncotyrol-Angestellte (2010-2012). Keine direkte Zuwendung. Die Forschungsförderung durch die Österr. Forschungsförderungsgesellschaft und Tiroler Zukunftsstiftung/Standortagentur Tirol (SAT) ging an die Oncotyrol GmbH.	J, Hillemanns P, Petry KU, Krämer A, Siebert U. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis.	
Weis	Klinik für Tumorbiologie Freiburg	Abteilungsleiter				Teva, Novartis, Roche (Kat. A)			

Name	Arbeitgeber	1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis/ Aufsichtsratsmitgliedschaft	Berufspolitisch aktiv	2) Beratertätigkeit	3) Aktienbesitz	4) Honorare für Vorträge etc.	5) Forschungsförderung	6) Expertengutachten	7) sonstige Zuwendungen
Wieland	Uniklinik Köln					2010: Fa. Biomerieux 1 x 500 €; 2011: Fa. Roche 1 x 1000 €; 2012: keine Firmen-Honorare	Fa. Biomerieux (2010 und 2011) und Fa. Gen-Probe (2010 bis 2012): jeweils Bereitstellung von Testkits und Analysegeräten zu Evaluation von HPV-mRNA-Assays		
Wolff	Kleijnen Systematic Reviews Ltd								

13.1. Abklärungsszenarien in Abhängigkeit der Screeningstrategie

Tabelle 13.2: Screeningalgorithmus für Frauen zwischen 25 und 30 Jahren

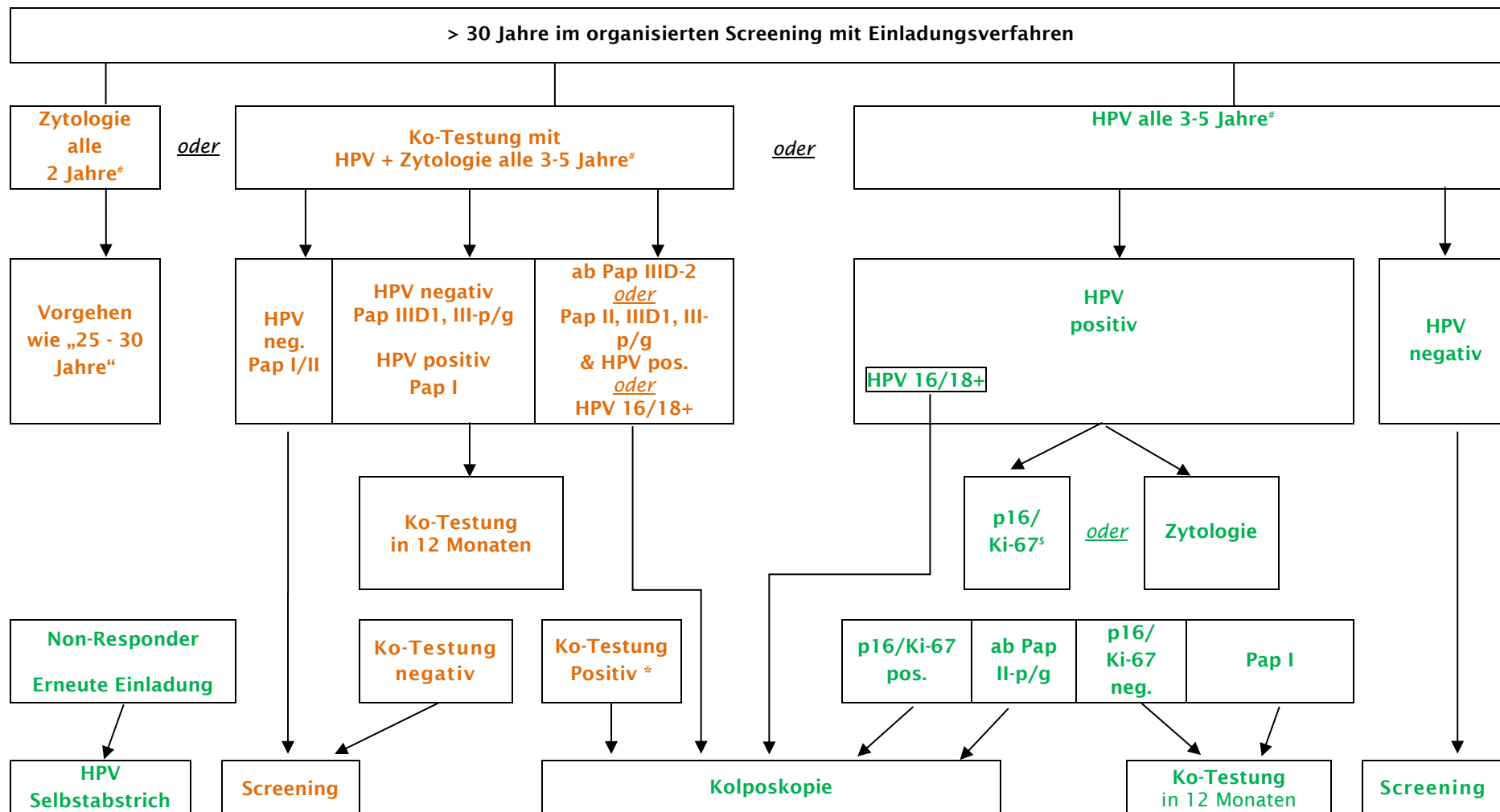


§ Beibehaltung der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung (→ Steigerung der Compliance)

* Bei Befunden der Gruppe III-x*, III-e* und III-g sollte eine endometriumsspezifische Abklärung zum Ausschluss einer endometrialen Neoplasie erfolgen (Vaginalsonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio etc.).

Geringere Evidenz als HPV Test

Tabelle 13.3 Screeningalgorithmus für Frauen über 30 Jahre



Beibehaltung der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung (→ Steigerung der Compliance)

* ≥Pap II-p u./o. HPV positiv; \$ Geringere Evidenz als Zytologie

13.2. Formblatt zur Offenlegung möglicher Interessenskonflikte im Rahmen der Arbeit an der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms

Grundsätze zur Offenlegung von Interessenskonflikten

Allgemeine Grundsätze: Prinzip der ausführlichen Offenlegung:
Anlehnung an ASCO Prinzipien (JCO 21(12), 2003; JCO 24(3), 2006)

Aufbewahrung der Original-Unterlagen: Leitliniensekretariat

Wer muß offen legen: Mandatsträger, Stellvertreter

Bereich der Offenlegung: Für die Leitlinienarbeit relevante Zusammenarbeit / Verbindung mit Industrieunternehmen / privaten oder öffentlichen Geldgebern mit kommerziellen bzw. finanziellen Interessen im Bereich Zervixkarzinomfrüherkennung

Gegenstand: Jeder potentielle Interessenskonflikt, der über die Erstattung von Minimalbeträgen (100 €) hinausgeht.

Bereiche:

- Arbeits- und Anstellungsverhältnis / Aufsichtsratsmitgliedschaft / Besitz einer Praxis oder Firma
- Beratertätigkeit
- Aktienbesitz (mit der Ausnahme von Fondsanteilen, deren Investmenttätigkeit sich der direkten Kontrolle entzieht)
- Honorare für Vorträge etc.
- Forschungsförderung
- Expertengutachten
- sonstige Zuwendungen

Kategorie Gesamtzusammenfassung:

- A: < 10,000 €.
- B: 10,000 - 99,999 €.
- C: > 100,000 €.

**S3 Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms
Formblatt zur Offenlegung von Interessenskonflikten**

Bitte Original ausgefüllt und unterschrieben an:

S3 Leitliniensekretariat

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - OE
6410 -

Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover schicken

oder faxen: 0511 / 532-6145

oder mailen: (Gyn.LL-Sekretariat@mh-hannover.de)

Name: -----

Funktion: -----

Arbeitgeber: -----

Öffentlicher Dienst: ja / nein

Mögliche Interessenskonflikte:

Hiermit lege ich folgende Zusammenarbeiten / Verbindungen mit Industrieunternehmen / privaten oder öffentlichen Geldgebern mit kommerziellen bzw. finanziellen Interessen im Bereich Zervixkarzinomfrüherkennung offen.

Zeitraum, für den die Offenlegung gilt: 1. Jan. 2010 bis 31. Dez. 2012

Bereiche (jeweils Nennung der Firma und Kategorie für den Zuwendungsbetrag **pro Jahr**):

1) Arbeits- und Anstellungsverhältnis / Aufsichtsratsmitgliedschaft / Besitz einer Praxis oder Firma:

2) Beratertätigkeit :

3) Aktienbesitz (mit der Ausnahme von Fondsanteilen, deren Investmenttätigkeit sich der direkten Kontrolle entzieht):

4) Honorare für Vorträge etc.:

5) Forschungsförderung:

6) Expertengutachten:

7) sonstige Zuwendungen:

Folgende Kategorien für Zuwendungsbeträge sollten hierbei unterschieden werden:

- A. < 10,000 €
- B. 10,000 - 99,999 €
- C. > 100,000 €

Hiermit versichere ich, dass die o.g. Angaben wahrheitsgemäß nach bestem Wissen und Gewissen unter Berücksichtigung der Grundsätze zur Offenlegung von Interessenskonflikten der S3 Leitlinienkommission gemacht habe.

Ort, Datum:

Unterschrift: