



Teilbericht

Früherkennung des Zervixkarzinoms, hier:

- neue Technologien im
Rahmen des
Primärscreenings
- Qualitätssicherung

Unterausschuss
"Prävention" des Gemeinsamen
Bundesausschusses über die
Bewertung gemäß § 25 Abs.3 SGB V
in Verbindung mit § 135 Abs. 1 SGB V
der **Früherkennung des
Zervixkarzinoms**

Stand: 12.05.2007

© Unterausschuss „Prävention“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung 1
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung / Abstract	1
2	Abkürzungen und Glossar	4
3	Aufgabenstellung	5
4	Formaler Ablauf der Beratungen	6
4.1	Antragsstellung	6
4.2	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	6
4.3	Fragenkatalog	7
4.4	Eingegangene Stellungnahmen	7
4.5	Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuer wissenschaftlicher Literatur	9
4.6	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung	10
5	Allgemeiner Hintergrund	11
5.1	Epidemiologie	11
5.2	Früherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom	12
6	Methodik	13
6.1.1	Stellungnahmen	13
6.1.2	IARC-Handbuch	13
7	Unterthemen	14
7.1	Neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings	14
7.1.1	Stellungnahmen	14
7.1.2	Dünnschichtzytologie	14
7.1.3	HPV-Test	18
7.2	Qualitätssicherung	20
7.2.1	Stellungnahmen	20
7.2.2	Abstrichtechnik	21
7.2.3	Qualitätssicherung der Zervixzytologie	21
8	Evaluation der Teilnehmerate bei der Zervixkarzinom-Früherkennung	23
9	Anhang	24
9.1	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)	24
9.2	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger	32
9.3	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt	33
9.4	Fragenkatalog	34
9.5	Synopse der Stellungnahmen	36
9.6	Liste der in den Stellungnahmen zitierten Literatur	59
9.7	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	104

9.8	Begründung	105
9.9	Veröffentlichung von Beschlüssen im Bundesanzeiger	107
9.10	LBC-Update-Recherche	109
9.10.1	Suchstrategien, Filterkriterien zur Update-Recherche	109
9.10.2	Datenextraktionen Update-Recherche LBC	111
9.10.3	Bewertungen der TG zu per Handsuche identifizierten HTAs zur Dünnschichtzytologie	146
9.11	Bericht an die AG Zervixcarcinom-Screening: Abstrichentnahmetechnik: Darstellung und Bewertung der aktuellen Datenlage	200
9.12	Bericht an die AG Zervixcarcinom Screening: Übersicht zur aktuellen Situation der nationalen und internationalen Qualitätssicherung Zervix-Zytologie	209
9.13	Schreiben des Gemeinsamen Bundesausschusses an den Gemeinsamen Ausschuss Qualitätsvereinbarung	214
9.14	Gutachten des MDS "HPV-Test als Screening-Untersuchung"	217

1 Kurzzusammenfassung / Abstract

Ein Früherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom mittels Pap-Test existiert in Deutschland seit dem 1. Juli 1971. Gesetzlich krankenversicherte Frauen ab einem Alter von 20 Jahren haben in Deutschland die Möglichkeit, jährlich eine Früherkennungsuntersuchung mittels Papanicolaou-Abstrich durchführen zu lassen. Eine obere Altersgrenze existiert nicht, die untere Altersgrenze wurde am 1. Juli 1982 vom 30.-ten auf das abgeschlossene 20.-te Lebensjahr gesenkt.

Aufgrund der in der Regel langen Latenzzeit von 5-15 Jahren (im Durchschnitt 10 Jahre), von der Dysplasie bis zum invasiven Karzinom, ist es möglich, die Krankheit im präinvasiven Stadium zu entdecken und unter Erhaltung der Gebärmutter durch minimal invasive Eingriffe an der Zervix (bei Erhalt der Fortpflanzungsfähigkeit) zu behandeln. Fortgeschrittene, invasive Stadien erfordern die Entfernung des Organs unter Einschluss der Lymphabflusswege durch aufwändige und entsprechend risikobelastete operative Interventionen bzw. Behandlung durch radioaktive Strahlen.

Ziel des Screeningprogramms auf Zervixkarzinome ist die Senkung von Mortalität und Morbidität dieser Erkrankung durch eine frühe Entdeckung der asymptomatischen Vorstufen. Seit Einführung des Früherkennungsprogramms 1971 ist in Deutschland die Inzidenz und Mortalität deutlich gesunken. Der gleiche Effekt zeigt sich auch in anderen Ländern, die ein Früherkennungsprogramm haben. Der Nutzen eines Screeningprogrammes wird insofern als unstrittig angesehen. Jedoch ist in Deutschland die Inzidenz und Mortalität im Vergleich zu anderen westeuropäischen Ländern weiterhin relativ hoch.

Die Mehrzahl invasiver Karzinome tritt bei Frauen auf, die nicht an Früherkennungsprogrammen teilnehmen. Die wirksamste Maßnahme zur Senkung der Mortalität und Morbidität ist damit die Integration von bisher nicht teilnehmenden Frauen in das Früherkennungsprogramm. Die Effektivität eines Screeningprogrammes wird neben der Teilnahmerate zusätzlich durch die Qualität des Primärtests sowie des Follow-Ups der auffälligen Befunde bestimmt, dies ist umso mehr von Bedeutung, da auch bei Frauen, die am Screeningprogramm regelmäßig teilnehmen, invasive Zervixkarzinome auftreten.

Seit Einführung der Krebsfrüherkennung wurden neue Technologien entwickelt, die in der Öffentlichkeit verstärkt propagiert werden. Hierzu zählen die Dünnschichtzytologie und der HPV-Test im Primärscreening. Daher bestand Beratungsbedarf zu einer umfassenden Überprüfung des Programms. Es sollte geprüft werden, ob das Programm auf Früherkennung des Zervixkarzinoms dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, ob es Mängel aufweist und ob und inwieweit die Effektivität und Effizienz angesichts neuer Erkenntnisse verbessert werden kann.

Die Beratungen wurden in Themenkomplexe untergliedert. Zu jedem dieser Themen erfolgte eine separate Informationsgewinnung mit unterschiedlichen Methoden.

Neue Technologien

Ist die Einführung eines HPV-Testes in das primäre Screening derzeit geeignet, das Programm zu verbessern?

Ist die Einführung der Dünnschichtzytologie derzeit geeignet, das Programm zu verbessern?

Qualitätssicherung

Welche Abstrichtechnik ist für den PAP-Abstrich zu präferieren?

Welche Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Zervixzytologie existieren in Deutschland und welche werden national und international für erforderlich gehalten?

Teilnahmeraten

Wie ist das Teilnahmeverhalten in Deutschland und welche Maßnahmen haben sich als wirksam erwiesen, die Teilnahmerate zu erhöhen?

Altersgrenzen und Screeningintervall

Welche Altersgrenzen und welche Intervalle sind für ein Screening mittels PAP Test zu definieren?

Follow-up

Welche Empfehlungen existieren für die Abklärungsdiagnostik, gibt es Mängel bei deren Umsetzung und wie können diese beeinflusst werden?

Für die Themenkomplexe "neue Technologien" und "Qualitätssicherung" sind die Beratungen abgeschlossen und entsprechende Beschlüsse gefasst worden. Die Beratungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms sind mit diesen Beschlüssen noch nicht abgeschlossen. Für die weiteren Beratungen zur Organisation des Screenings sollen u. a. die Ergebnisse der vom G-BA in Auftrag gegebenen Studie zur Evaluation der Teilnahmerate bei der Zervixkarzinom-Früherkennung einbezogen werden. Die Ergebnisse liegen voraussichtlich Mitte 2007 vor.

Ergebnisse

Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien schreiben für die Früherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms keine bestimmte Untersuchungsmethode vor. In der Praxis ist die Abstrichuntersuchung mit konventioneller zytologischer Befundung gebräuchlich. Im Rahmen der Beratungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms wurde die Testgüte der konventionellen Zytologie mit der Testgüte der Dünnschichtzytologie (LBC) und des Tests auf Humane Papillomaviren (HPV) als primäre Screeningtestmethoden auf der Grundlage einer internationalen Recherche gemäß dem in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses festgelegten Bewertungsverfahren verglichen.

a) Aufgrund der Datenlage gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz, dass die klinische Effektivität der LBC der konventionellen Zytologie überlegen ist. Die erheblich höheren Kosten von LBC werden nicht durch eine bessere klinische Effektivität gerechtfertigt.

b) Der HPV-Test wird bereits zur Abklärung von auffälligen Pap-Befunden und nach operativer Sanierung von Zervixkarzinomen bzw. deren Vorstufen zu Lasten der GKV erbracht. Derzeit gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Zervixkarzinom-Inzidenz bzw. -Mortalität durch einen HPV-Test als primäre Früherkennungsuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Zytologie) gesenkt werden kann. Darüber hinaus bleiben weitere Fragen offen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm, das den HPV-Test umfasst, nicht sinnvoll ausgestaltet werden kann. Insbesondere ist die Frage des geeigneten Vorgehens bei unauffälliger Zytologie und positivem HPV-Test nicht ausreichend geklärt, eine Konstellation, die

in den der Bewertung zugrunde gelegten Studien bei bis zu 12% der untersuchten Frauen auftrat. Diese und weitere wichtige Fragen zum HPV-Test im Primärscreening sind Gegenstand großer derzeit laufender Studien in Europa.

Die Abstrichuntersuchung mittels konventioneller Zytologie ist zur Zeit der Goldstandard beim Zervixkarzinom-Screening. Eine Änderung des Primärtests kann derzeit nicht empfohlen werden.

Die Testgüte des PAP-Tests hängt wesentlich von der Abstrichtechnik und der Qualität der zytologischen Befundung ab. Die hohen Schwankungen der Sensitivität der Zervixzytologie (PAP-Test) werden unter anderem auf unterschiedliche Abstrichentnahmetechniken bzw. unterschiedliche Abstrichträger zurückgeführt. Die Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage und der diesbezüglichen Aussagen aus den eingegangenen Stellungnahmen ergibt eine Überlegenheit der Kombination von Spatel und Bürste im Vergleich zu anderen Abstrichentnahmetechniken (z. B. Watteträger, in Deutschland überwiegend verwendet). Im Sinne einer zügigen Umsetzung dieser Erkenntnisse zur Verbesserung der Qualität des PAP Tests empfahl der Unterausschuss Prävention, die Vorgaben der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien zur klinischen Untersuchung bei Frauen unter B. entsprechend zu konkretisieren und für den Regelfall bei der Abstrichentnahme die Verwendung von Spatel und Bürste vorzusehen. Am 12. Oktober 2005 trat eine Richtlinien-Änderung in Kraft, nach der der Abstrich mittels Bürste und Spatel vorgenommen werden soll, denn Studien der höchsten Evidenzstufe belegen, dass mit Bürste und Spatel qualitativ bessere Zervixabstriche gewonnen werden können.

Eine Empfehlung zur Erstellung einer Vereinbarung zur Qualitätssicherung der zytologischen Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms wurde an den „Gemeinsamen Ausschuss Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V weitergeleitet, da es keine bundesweit einheitlich und verbindlich umgesetzten entsprechenden Regelungen gibt.

2 Abkürzungen und Glossar

Abkürzung/ Bezeichnung	Erläuterung
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität (in der Medizin)
AG	Arbeitsgruppe
ASC	Atypical squamous cells
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance
BMG	Bundesministerium für Gesundheit ab 2006 (mit dem letzten Regierungswechsel)
BMGS	Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung bis Ende 2005
BUB-Richtlinie	Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
BV	Bundesverband
BVF	Bundesverband der Frauenärzte
CA	Karzinom
CAD	Computer Assisted Diagnosis
CIN (I bzw. II)	Cervical Intraepithelial Neoplasia
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGZ	Deutsche Gesellschaft für Zytologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GV	Geschlechtsverkehr
HC-2-Test	Hybrid capture 2 (Firmenbezeichnung)
HPV	Humane Papillomaviren
HR-HPV	Hochrisiko humane Papillomaviren
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessments
NPV	Negative-prädiktive value
KFU	Krebsfrüherkennungsuntersuchung
KI	Konfidenzintervall
KM6 (-Statistik)	Versichertenstatistik der GKV-Versicherten des BMGS
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LBC	Liquid Based Cytology
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände
NSC	National Screening Committee (Groß Britannien)
Pap-Test	Abstrichuntersuchung nach Papanicolaou; Synonyme: Pap-Abstrich, Papanicolaou-Abstrich, zytologischer Abstrich, Zytodiagnostik, zytologische Diagnostik
PCR-Methode	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PPV	engl.: positive predictive value, Positiver prädiktiver Wert
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
Sens.	Sensitivität, Wahrscheinlichkeit, dass eine tatsächlich erkrankte Frau vom Screening-Test entdeckt wird
Spez.	Spezifität, Wahrscheinlichkeit, dass eine tatsächlich gesunde Frau vom Screening-Test als solche erkannt wird
SGB	Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
STD	Sexually Transmitted Disease, sexuell übertragbare Krankheit
StS, STS MIQ	Stabsstelle Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses
TBS	The Bethesda System for reporting cervical or vaginal cytologic diagnoses
UA	Unterausschuss
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organisation
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland

3 Aufgabenstellung

In § 25 Abs. 3 SGB V werden die gesetzlichen Kriterien für die Früherkennung von Krankheiten vorgeschrieben. Nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.3 SGB V beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten.

Bei Aufnahme der Beratungen zur Überprüfung des bereits bestehenden Screeningprogramms zum Zervixkarzinom im Hinblick auf eine Anpassung und Änderung wurden die Richtlinien nach § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen) herangezogen. Diese Richtlinien legen den Ablauf der Beratungen fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Beurteilung der vorliegenden wissenschaftlichen Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor. Grundlage für die Bearbeitung sind allgemeine internationale Kriterien wie z.B. die NSC-Kriterien für die Bewertung von Screening-Programmen.

Demnach hat der G-BA Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind.

Dieser gesetzliche Auftrag umfasst auch die Überprüfung bereits bisher anerkannter (vergüteter) GKV-Leistungen dahingehend, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit weiterhin anerkannt wird.

Für die Entscheidung in Bezug auf die Früherkennungsuntersuchung auf ein Zervixkarzinom war die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2005, S. 16 998) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der VerfO bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser im Einklang stehen. Die Prüfung hat ergeben, dass keine weiteren Unterlagen einzubeziehen waren und keine veränderte Klassifizierung der entscheidungsrelevanten Unterlagen vorgenommen werden musste.

Die Nutzenbewertung wurde zunächst in einer Arbeitsgruppe (AG) des Unterausschusses „Familienplanung“ durchgeführt und seit dem 24.11.05 in einer sektorübergreifenden Themengruppe (TG) abgeschlossen.

4 Formaler Ablauf der Beratungen

4.1 Antragsstellung

Gemäß § 4 Abs. 1 der BUB-Richtlinien ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Unterausschuss zu stellen.

Diesen Antrag sowie einen Ergänzungsantrag hat der IKK Bundesverband mit Datum vom 03.11.2003 bzw. 20.11.2003 dem Ausschuss vorgelegt.

Es soll geprüft werden, ob das bestehende Früherkennungsprogramm dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, ob es Mängel aufweist und ob und inwieweit die Effektivität und Effizienz des Programms angesichts neuer Erkenntnisse verbessert werden kann.

(Anhang 9.1: Beratungsanträge)

Gemäß § 4 Abs. 1 der BUB-Richtlinien sind die Anträge schriftlich zu begründen. Die Begründung wurde mit dem Ergänzungsantrag am 20.11.2003 vorgelegt.

4.2 Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen

Gemäß § 6 der BUB-Richtlinien veröffentlicht der Unterausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit dieser Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind diese aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Das Beratungsthema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ wurde am 16.12.2003 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger veröffentlicht, daneben am 05.01.2004 im Deutschen Ärzteblatt.

(Anhang 9.2 und 9.3: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 235 (S. 25 579) vom 16.12.2003 und im Deutschen Ärzteblatt 101, Ausgabe 1-2 vom 05.01.2004, Seite A-67 / B-59 / C-59).

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, im Ärzteblatt und darüber hinaus im Internet (www.g-ba.de) erfahren die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen einen großen Verbreitungsgrad. Es obliegt den Dachverbänden der Ärztesgesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

4.3 Fragenkatalog

Zur Strukturierung des Themenkomplexes wurde ein Fragenkatalog entwickelt, um die für den UA relevanten Informationen systematisiert einzuholen.

Es wurde darum gebeten, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen belegt werden.

Der Fragenkatalog wurde auf der Grundlage der geltenden BUB-Richtlinie vom Unterausschuss am 11.11.2003 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 9.4: Fragenkatalog)

4.4 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind 21 Stellungnahmen eingegangen:

Nr	Institution	Datum der Stellungnahme
1.	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern Ergebnis der Jahressammelstatistik 1997 bis 2002; Screening-Anamnesen bei Zervix-Carcinomen von 2000 bis 2002. Dres. Crusius, Broschewitz, Marquardt. Prof. Büttner für die Verfasser	27.01.2004 und 05.02.2004 Mail)
2.	Cytec Germany GmbH ThinPrep-standardisierte Dünnschicht-Zytologie	02.02.2004
3.	mtm Laboratories AG	02.02.2004
4.	NorChip A.S. Medizintechnik Mr. Haima	03.02.2004 (E-Mail)
5.	Medical Vision Ltd. Medizintechnik Dr. Feilberg	05.02.2004 (E-Mail)
6.	Medite GmbH, Medizintechnik Herr Dr. M.Paul → Ankündigung der Stellungnahme → Stellungnahme	06.02.2004 27.02.2004
7	Universitätsklinikum Heidelberg Prof. Magnus von Knebel Doeberitz, Prof. Harald zur Hausen, Prof. Gisela Dallenbach-Hellweg	20.02.2004

4. Formaler Ablauf der Beratungen

8.	European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG), Prof. Weissenbacher	23.02.2004
9.	Institut für Pathologie Nordhorn, Dr. H. Neumann	25.02.2004
10.	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	25.02.2004
11.	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. Prof.Hense, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin Uni Münster. Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften: Ges. für Virologie (Prof. Klenk); Dt. Ges.f. Gyn. u. Geb.Hilfe (DGGG Prof. Dietrich); Ges. f. med. Biometrie, Epid. u. Informatik (GMDS, Prof. Wichmann) Dr. AG Epidemiol. (DAE, Prof. Hense)	25.02.2004 (E-Mail) 27.02.2004 (Post)
12.	Erline Belton, Balm in Gilead	26.02.2004 (Fax)
13.	Coalition of Labor Union Woman. Gloria Johnson, National President	26.02.2004 (Fax)
14.	Verband der Diagnostica Industrie VDGA, Herr Meyer-Lürßen	27.02.2004
15.	Gemeinsame Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Zytologie(DGZ);AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Dt. Ges. für Gyn. u. Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytol. tätige Ärzte Deutschlands AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauen) Prof. Freudenberg	27.02.2004 (E-Mail)
16.	Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. und Deutsche Ges. für Pathologie e.V., Prof. Schlake, Prof. Kreipe, Prof. Böcking	27.02.2004
17.	Digene Corporation, Susan Keese, USA	27.02.2004 (E-Mail)
18.	Technische Universität München, Institut für Pathologie und pathologische Anatomie, Prof. Schenck	29.02.2004
19.	Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie Uni Tübingen, Dr. Menton	02.03.2004
20.	Deutsche STD-Gesellschaft (Deutschsprachige Gesellschaft zur Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten) Prof. Gross (Vorsitzender)	07.04.2004
21.	Universitätsklinikum Düsseldorf Institut für Cytopathologie Univ.-Prof. Dr. med. A. Böcking	26.10.2004

(Anhang 9.5: Synopse der Stellungnahmen)

4.5 Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuer wissenschaftlicher Literatur

Alle erforderlichen Unterlagen wie Stellungnahmen und Literatur standen den Mitgliedern des Unterausschusses zur Verfügung. So hatten alle Mitglieder jederzeit Zugriff auf die Beratungsunterlagen.

Der Unterausschuss „Prävention“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. Mit dem In-Kraft-Treten der entsprechenden Regelung wurden Vertreter der Patientenseite in die Beratungen mit einbezogen. Nach In-Kraft-Setzung der neuen sektorenübergreifenden Verfahrensordnung am 01.10.2005 wurde die Arbeitsgruppe in eine sektorenübergreifende Themengruppe überführt.

Die Beratungen wurden in folgende Themenkomplexe untergliedert. Zu jedem dieser Themen erfolgte eine separate Informationsgewinnung mit unterschiedlichen Methoden.

Neue Technologien

Ist die Einführung eines HPV-Testes in das primäre Screening derzeit geeignet, das Programm zu verbessern?

Ist die Einführung der Dünnschichtzytologie derzeit geeignet, das Programm zu verbessern?

Qualitätssicherung

Welche Abstrichtechnik ist für den PAP-Abstrich zu präferieren?

Welche Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Zervixzytologie existieren in Deutschland und welche werden national und international für erforderlich gehalten?

Teilnahmeraten

Wie ist das Teilnahmeverhalten in Deutschland und welche Maßnahmen haben sich als wirksam erwiesen, die Teilnahmerate zu erhöhen?

Altersgrenzen und Screeningintervall

Welche Altersgrenzen und welche Intervalle sind für ein Screening mittels PAP Test zu definieren?

Follow-up

Welche Empfehlungen existieren für die Abklärungsdiagnostik, gibt es Mängel bei deren Umsetzung und wie können diese beeinflusst werden?

Für die Themenkomplexe "neue Technologien" und "Qualitätssicherung" sind die Beratungen abgeschlossen und entsprechende Beschlüsse gefasst worden. Die Beratungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms sind mit diesen Beschlüssen noch nicht abgeschlossen. Für die weiteren Beratungen zur Organisation des Screenings sollen u. a. die Ergebnisse der vom G-BA in Auftrag gegebenen Studie zur Evaluation der Teilnahmerate bei der Zervixkarzinom-Früherkennung einbezogen werden. Die Ergebnisse liegen voraussichtlich Mitte 2007 vor.

4.6 Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Ein Teil der Beschlussfassung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms fand am 19. Juli 2005 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss die Änderung der Abstrichentnahmetechnik zur Zytologie; (siehe Anhang 9.7). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 11.10.2005 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 9.9) bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 12.10.2005 in Kraft.

Am 18.04.2006 hat das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossen, das ZI mit der Durchführung einer Studie zur Evaluation der Teilnehmerate bei der Zervixkarzinom-Früherkennung zu beauftragen.

Die Beratungen und die Beschlussfassung zu neuen Technologien im Rahmen des Primärscreenings fanden am 19.12.2006 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über "Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms" wurde vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandet. Der Beschluss wurde am 19.04.2007 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 9.9) und am 11.05.07 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 20.04.07 in Kraft.

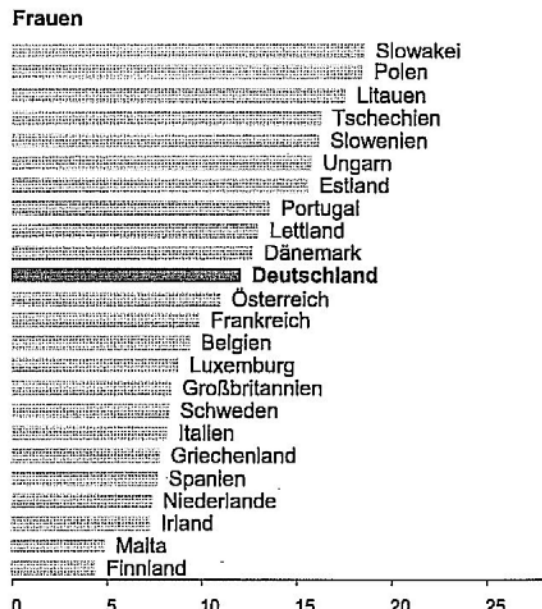
5 Allgemeiner Hintergrund

5.1 Epidemiologie

Nach der Veröffentlichung des RKI von 2006 erkrankten in Deutschland jährlich ca. 6 500 Frauen an invasiven Zervixkarzinomen. Die standardisierte (Europastandardbevölkerung) Morbiditätsrate lag 2002 bei 3/100.000 Frauen. Das entspricht einem Anteil von 3,2 % an allen Krebserkrankungen und 1,8% an allen Krebssterbefällen bei Frauen. Die Erkrankungshäufigkeit variiert hier sehr stark mit dem Alter. So wird im Alter zwischen 25 und 35 Jahren bei deutlich mehr Frauen, die an Krebs erkranken, die Diagnose Gebärmutterhalskrebs gestellt als bei Frauen ab 65 Jahren. Dem entspricht eine unterschiedliche Altershäufigkeit mit einem ersten Gipfel zwischen 35–55 Jahren, der dann von einem zweiten Anstieg der Häufigkeit ab etwa 60 abgelöst wird. In den 1970er Jahren war das Zervixkarzinom noch die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane. Derzeit steht es an 10. Stelle der Krebserkrankungen bei Frauen. Die für Deutschland geschätzten Erkrankungsraten liegen im EU-Vergleich auf einem mittleren Rang. Auch innerhalb Deutschlands bestehen erhebliche regionale Unterschiede in den Erkrankungsraten. Im europäischen Vergleich treten höhere Erkrankungsraten als in Deutschland vor allem in Osteuropa und in Dänemark auf. Am niedrigsten ist die Inzidenz in Finnland.

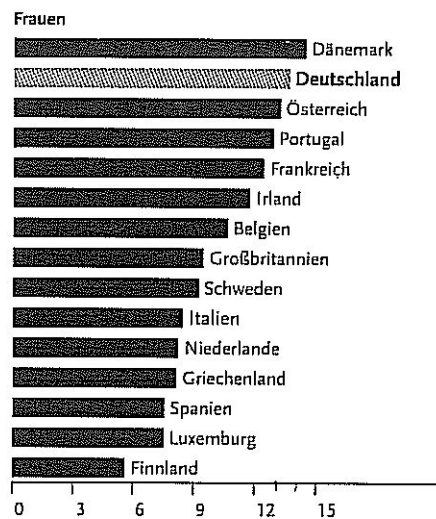
2004 hat das RKI diese Daten ebenfalls veröffentlicht, allerdings ohne Angaben zu den jetzt neu aufgeführten osteuropäischen Ländern. Hieraus erklärt sich die relative Verschiebung der deutschen Inzidenzraten im europäischen Vergleich vom hohen in den mittleren Bereich. Nach Angaben des RKI (2004 und 2006) lag die alterstandardisierte jährliche Erkrankungsrate in den Jahren 1998-2000 bei 13,8/100.000, in den Jahren 2001-2002 bei 13,3/100.000.

Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten in der Europäischen Union 2002
 Neuerkrankungen pro 100.000 (Weltstandard)
 Quelle: GLOBOCAN-Schätzung 2002, RKI-Schätzung für Deutschland 2002



(RKI 2006)

Altersstandardisierte Erkrankungshäufigkeit in der Europäischen Union 1998
Erkrankungen pro 100.000
Quelle: EUKAN 98, RKI-Schätzung für Deutschland 1998



(RKI 2004)

5.2 Früherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom

Ein Früherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom mittels Pap-Test existiert in Deutschland seit 01.07.1971. Gesetzlich krankenversicherte Frauen ab einem Alter von 20 Jahren haben in Deutschland die Möglichkeit, jährlich eine Früherkennungsuntersuchung mittels Papanicolaou-Abstrich durchführen zu lassen. Eine obere Altersgrenze existiert nicht, die untere Altersgrenze wurde 01.07.1982 vom 30.-ten auf das abgeschlossene 20.-te Lebensjahr gesenkt.

Aufgrund der in der Regel langen Latenzzeit von 5-15 Jahren (im Durchschnitt 10 Jahre), von der Dysplasie bis zum invasiven Karzinom, ist es möglich, die Krankheit im präinvasiven Stadium zu entdecken und unter Erhaltung der Gebärmutter durch minimal invasive Eingriffe an der Zervix (bei Erhalt der Fortpflanzungsfähigkeit) zu behandeln. Fortgeschrittene, invasive Stadien erfordern die Entfernung des Organs unter Einschluss der Lymphabflusswege durch aufwändige und entsprechend risikobelastete operative Interventionen bzw. Behandlung durch radioaktive Strahlen.

Ziel des Screeningprogramms auf Zervixkarzinome ist die Senkung von Mortalität und Morbidität dieser Erkrankung durch eine frühe Entdeckung der asymptomatischen Vorstufen. Seit Einführung des Früherkennungsprogramms 1971 ist in Deutschland die Inzidenz und Mortalität deutlich gesunken. Der Nutzen eines Screeningprogrammes wird insofern als unstrittig angesehen. Jedoch ist in Deutschland die Inzidenz und Mortalität im Vergleich zu anderen westeuropäischen Ländern weiterhin relativ hoch.

Die Mehrzahl invasiver Karzinome tritt bei Frauen auf, die nicht an Früherkennungsprogrammen teilnehmen. Die wirksamste Maßnahme zur Senkung der Mortalität und Morbidität ist damit die Integration von bisher nicht teilnehmenden Frauen in das Früherkennungsprogramm. Die Effektivität eines Screeningprogrammes wird neben der Teilnehmerate zusätzlich durch die Qualität des Primärtests sowie des Follow-Ups der auffälligen Befunde bestimmt, dies ist umso mehr von Bedeutung, da auch bei Frauen, die am Screeningprogramm regelmäßig teilnehmen, invasive Zervixkarzinome auftreten.

6 Methodik

Wie bereits dargestellt, wurde der Beratungsprozess in verschiedene Unterthemen gegliedert. Zu jedem dieser Themen erfolgte eine separate Informationsgewinnung. Die unterschiedlichen Methoden der Informationsgewinnung werden in den jeweiligen Kapiteln ausführlich beschrieben.

Weitere Angaben zu den Recherchen der Stabsstelle Methodik und Information des Gemeinsamen Bundesausschusses können in der Geschäftsstelle erbeten werden.

Stabsstelle Methodik und Information
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

6.1.1 Stellungnahmen

Die Stellungnahmen wurden von der AG/TG gesichtet und in einer Synopse zusammengefasst (siehe Anhang 9.5). Die Stellungnahmen wurden zur Identifizierung und Priorisierung der in der AG/TG zu behandelnden Fragestellungen herangezogen. Die Aussagen aus den Stellungnahmen zu den in der AG/TG beratenen Unterthemen werden in den jeweiligen Kapiteln kurz dargestellt. Die in den Stellungnahmen zu diesen Themen benannte Literatur ging in die Bewertung ein. Folgende in den Stellungnahmen genannten Themen wurden in der AG/TG nicht beraten: Risikofaktoren, zytologische Befundklassifikationen, fehlende Krebsregister, Leitlinie zum Follow-up, Biomarker (z. B. p16^{INK4a}), automatisierte Verfahren (CAD), HPV-Selbsttest, HPV-Triage.

Alle Stellungnahmen wurden den Ausschussmitgliedern in Kopie zugeschickt und waren neben den wissenschaftlichen Unterlagen Beratungsgrundlage für die Ausschusssitzungen.

6.1.2 IARC-Handbuch

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO hat Anfang 2005 ein Handbuch zum Zervixkarzinom-Screening veröffentlicht. In diesem werden die internationalen Erfahrungen und Fortschritte der letzten 20 Jahre beim Zervixkarzinom-Screening dargestellt. Die Autoren des Handbuchs beschreiben dieses als "an evidence-based critical evaluation of the efficacy and effectiveness of the modalities currently available for cervical cancer screening and of their relative appropriateness depending on resources available and competing priorities." Allerdings handelt es sich hier nicht um einen HTA-Bericht oder systematischen Review mit einer nachvollziehbar dargestellten Evidenzbewertung. Trotz dieser methodischen Schwäche ist das IARC-Handbuch eine gute Zusammenfassung des aktuellen Wissensstands sowie der internationalen Praxis des Zervixkarzinom-Screenings. Daher wurden die Ergebnisse und Empfehlungen des IARC-Handbuchs im Bericht bei den jeweiligen Unterthemen kurz dargestellt.

7 Unterthemen

7.1 Neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings

Die Abstrichuntersuchung nach Papanicolaou, der so genannte Pap-Test, ist derzeit der Primärtest beim Zervixkarzinom-Screening. Dabei handelt es sich um einen Abstrich vom Muttermund und dem Zervikalkanal, der speziell gefärbt im Labor nach auffälligen Zellen durchgemustert wird, die Dysplasien und damit potentiellen Krebsvorstufen oder bereits eindeutig malignen Zellen entsprechen. Ziel ist es, möglichst frühe Erkrankungsgrade zu erkennen. Zur Erreichung dieses Ziels benötigt man Screeningtests, die eine möglichst hohe Sensitivität besitzen, also möglichst wenige Erkrankungen übersehen, die andererseits jedoch auch eine möglichst hohe Spezifität aufweisen, also möglichst wenig gesunde Frauen fälschlicherweise als auffällig einstufen. Der Pap-Test zeigte in einer Metaanalyse von McCrory et al. 1999, eine Sensitivität von 51% (95% KI: 37%; 66%) und eine Spezifität von 98% (95% KI: 97%; 99%) zur Erkennung von Dysplasien \geq ASCUS/CIN I. In einer deutschen Studie (Petry et al. 2003) mit 7 908 Frauen wurde für den Pap-Test eine Sensitivität von 43,5% und eine Spezifität von 98,0% zur Erkennung von Dysplasien \geq CIN II ermittelt. Die diagnostische Validität des Pap-Tests wird in anderen Studien ähnlich bewertet. Gegenwärtig werden daher verschiedene neue Methoden hinsichtlich ihrer Eignung im Rahmen des primären Screenings diskutiert.

7.1.1 Stellungnahmen

In den meisten Stellungnahmen wird auf die schlechte Sensitivität des einmaligen Pap-Tests hingewiesen. Für die Sensitivität werden unterschiedliche Werte von 20 bis 95% genannt und nur teilweise ist angegeben, auf welchen Schwellenwert sich diese Werte beziehen. Außerdem wird kritisiert, dass es keine validen Daten zur kumulativen Sensitivität bei seriellen Untersuchungen gibt.

Als neue Technologien werden in einem Teil der Stellungnahmen u. a. Dünnschichtzytologie und verschiedene HPV-Tests (auch in Kombination mit Pap-Test) vorgeschlagen. Daneben gibt es Stellungnahmen, die von Dünnschichtzytologie und HPV-Tests abraten, weil diese Verfahren noch nicht abschließend beurteilbar sind bzw. weil beim HPV-Test die Spezifität zu gering ist und dadurch die Gefahr der Übertherapie besteht. Die genannte DNA-Bildzytometrie wurde im Rahmen des Unterthemas Follow-up beraten.

7.1.2 Dünnschichtzytologie

7.1.2.1 Grundlagen und Ist-Analyse

Die Dünnschichtzytologie (LBC = Liquid Based Cytology) ist eine neue Methode, mit der der Zervixabstrich für die zytologische Untersuchung präpariert wird. Im Unterschied zum konventionellen Pap-Abstrich wird dabei zunächst eine Zellsuspension des mithilfe eines speziellen Abstrichträgers gewonnenen Abstrichs hergestellt. Diese wird dann genutzt, um eine dünne Schicht von Zellen auf den Objektträger zu applizieren. Die Durchmusterung des gefärbten Präparates erfolgt auf die gleiche Weise wie beim konventionellen Pap-Test. LBC wird in Deutschland neben dem konventionellen Pap-Test von vielen Zytologie-Labors angeboten. Eine gesonderte Vergütung dieser Leistung über die GKV ist nicht möglich, daher wird dieser Test häufig als individuelle Gesundheitsleistung anstelle der konventionellen Zytologie angeboten.

7.1.2.2 Informationsgewinnung:

Durch eine Handsuche konnten 7 HTA-Berichte identifiziert werden. Diese wurden von der AG/TG narrativ ausgewertet.

Zusätzlich erfolgte eine Update-Recherche nach Primärstudien. Dieser Recherche lag ein von der AG/TG ausgewerteter umfassender HTA-Bericht zum untersuchten Thema aus dem Jahre 2004 zu Grunde (Karnon J, Peters J, Cilcott J, McGoogan E, Brewer N: Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. Health Technology Assessment 2004; 8: 20). Um neuere relevante Literatur zu erfassen, wurde die dort verwandte Recherchestrategie auf den Zeitraum von Januar 2002 – Februar 2005 übertragen. Die Suche erfolgte am 03.03.2005 in der bibliographischen Datenbank Medline (Dimdi). Die Recherchestrategie ist im Anhang, Kap. 9.10.1 ,hinterlegt. Die Auswertung der Primärstudien erfolgte anhand von Datenextraktionsbögen (siehe Anhang 9.10.2).

7.1.2.3 Datenlage

Die AG/TG hat 7 HTA-Berichte zu LBC gesichtet und bewertet (Broadstock 2000, Karnon et al. 2004, McCrory et al. 1999, Noorani et al 2003, Payne et al. 2000, Siebert et al. 2003, MSAC 2002). Teilweise wird in den HTA-Berichten Bezug genommen auf Aussagen eines anderen HTA-Berichts, der von der AG separat bewertet wurde. Da diese Aussagen wörtlich zitiert werden, können diskrepante Aussagen/Zahlenangaben vorkommen.

Die HTA-Berichte von Broadstock, MSAC, und Siebert et al. kommen zu dem Ergebnis, dass es aufgrund der schlechten Datenlage keine ausreichende Evidenz dafür gibt, dass die klinische Effektivität von LBC im Vergleich zum konventionellen Pap-Test besser ist.

Die Autoren des amerikanischen HTA-Berichts (McCrory et al. 1999) stellen fest, dass die Testgenauigkeit von LBC besser ist als die des Pap-Tests bei LSIL/CIN2-3 als Schwellenwertkombination. Allerdings wird diese Aussage wieder relativiert, da die Evidenz diesbezüglich als nicht ausreichend eingestuft wird, weil die eingeschlossenen Studien keinen verlässlichen Schätzer für die Spezifität angeben und hauptsächlich einen zytologischen Referenzstandard (Konsensuszytologie) verwenden, d. h. zur Überprüfung der Richtigkeit einer Diagnose wird kein weiterer Test durchgeführt, sondern ein unabhängiges Expertengremium legt in einem Konsensusverfahren die Diagnose fest. Um Sensitivität und Spezifität eines neuen Testverfahrens valide bestimmen zu können, ist es erforderlich, die ermittelten Diagnosen mit einer unabhängigen Methode, die nicht den gleichen Fehlerquellen unterworfen ist, zu überprüfen. Als von der Zytologie unabhängige Methode und "Goldstandard" der Verifikation gilt die Histologie. Ohne verlässlichen Schätzer für Spezifität und ohne unabhängigen Referenzstandard ist aus Sicht der Autoren eine Überschätzung der Testgenauigkeit von LBC wahrscheinlich.

Im Rahmen des kanadischen HTA (Noorani et al. 2003) wurde anhand von 11 Studien eine Metaanalyse zur Ermittlung von Sensitivitätsunterschieden durchgeführt. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass bei der Detektion von LSIL+ die LBC eine um 11% bessere Sensitivität hat. Dieser Unterschied konnte allerdings nur bei Studienpopulationen mit normalem Risiko nachgewiesen werden, bei Hochrisikopopulationen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Des

Weiteren wurden bei der Hälfte der Studien die Ergebnisse der negativ getesteten Frauen nicht mittels eines Referenztests überprüft. Ein Verification-Bias kann daher nicht ausgeschlossen werden. Bezüglich der Spezifität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In der Metaanalyse zeigte sich, dass der Anteil der nicht beurteilbaren Befunde reduziert werden kann durch die Nutzung der LBC.

Der britische HTA von Payne et al. 2000, konnte 11 Studien identifizieren, die die Sensitivität von Pap und LBC verglichen haben. Alle Studien zeigten unabhängig vom Schwellenwert eine höhere oder gleiche Sensitivität bei LBC. Jedoch waren die untersuchten Populationen häufig zu klein oder die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Außerdem wurden 26 so genannte "Split-Sample-Studies" analysiert. Bei dieser Studienform wird ein Abstrich entnommen um, sowohl einen Abstrich nach Pap als auch einen LBC-Abstrich anzufertigen. Die Autoren des HTA-Berichts argumentieren, dass diese Studien wegen der fehlenden oder inkonsistenten Anwendung eines Referenzstandards nur eine Annäherung hinsichtlich der möglichen Sensitivitätsunterschiede darstellen können. Aufgrund der unterschiedlichen Risikostruktur der Studienpopulationen der einzelnen Studien wurde bei diesem HTA keine Metaanalyse durchgeführt.

Obwohl sich die Datenlage kaum gebessert hat, erfolgte im aktualisierten britischen HTA-Bericht von Karnon et al. 2004 eine Metaanalyse. Wie beim kanadischen HTA-Bericht ergibt auch hier die Metaanalyse, dass die Sensitivität von LBC bei Studienpopulationen mit normalem Risiko statistisch signifikant besser ist. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen der Metaanalyse, dass durch LBC eine relative Sensitivitätssteigerung von 12% bezüglich der Entdeckung von Dysplasien \geq LSIL zu erwarten ist. Spezifitätsunterschiede werden in der Metaanalyse nicht berechnet. Aber auch hier schränken die Autoren die Aussage wieder ein, da die Qualität der Daten nicht ausreicht, um die Sensitivitätsunterschiede zwischen Pap-Test und LBC derzeit eindeutig bestimmen zu können.

Die gesundheitsökonomische Bewertung des HTA von Karnon et al. ergibt, dass bei der Anwendung von LBC statt dem Pap-Test und einem Screening-Intervall von 3 Jahren eine Kosteneffektivitätsratio von unter £10.000 (entspricht ca. € 14 650,- (Stand 26.05.2006)) pro gewonnenem Lebensjahr zu erwarten ist. Insgesamt muss dieses positive Ergebnis allerdings angezweifelt werden, da trotz mangelnder Evidenz hinsichtlich der Sensitivitätsunterschiede angenommen wurde, dass durch LBC die Sensitivität um 8,42% verbessert wird. Ebenso sind die Progressionsraten des Zervixkarzinoms als zu hoch anzusehen und der Rückgang der inadäquaten Abstriche kann nicht eindeutig durch die Einführung von LBC erklärt werden. Vermutlich ist dies die Folge von parallel eingeführten Qualitätssicherungsmaßnahmen bei der Abstrichentnahme sowie einer geänderte Definition der als inadäquat geltenden Abstriche.

Die Update-Recherche ergab 142 Dokumente. Nach einem 1. Screening verblieben 27 Studien, von diesen Studien wurden die Volltexte einem 2. Screening unterzogen (Ausschlusskriterien siehe 9.10.1). Insgesamt wurden die Daten von 7 Studien extrahiert (Bergeron et al. 2003; Ferreccio et al. 2003; Harkness et al. 2003; Sass MA. 2004; Schorge et al. 2002; Mattosinho de Castro Ferraz Mda et al. 2004; Coste et al. 2003). 4 Studien können aus methodischen Mängeln insbesondere, da kein durchgängiger Referenzstandard und/oder keine Verblindung der Befundung vorlag, nicht in die Bewertung aufgenommen werden. Eine Studie (Mattosinho de Castro Ferraz Mda et al. 2004) verwendete einen geeigneten Referenzstandard und führte zumindest eine verblindete Überprüfung der Zytologieergebnisse durch. Hier zeigt sich, dass die beiden untersuchten Methoden (UCM/LBC versus konventionellem

Pap-Test) in einem Hochrisikokollektiv gleichwertig sind. Eine weitere Studie (Schorge et al. 2002) untersucht die Testgüte von LBC (ThinPrep) und konventionellem Pap-Test ausschließlich hinsichtlich der Detektion von eher seltenen Adenokarzinomen in einer Hochrisikopopulation. Es wurde festgestellt, dass die Sensitivität und der positive prädiktive Wert bei LBC besser ist. Diese Studie hat jedoch methodische Mängel, so dass die Ergebnisse vorsichtig bewertet werden müssen. Coste et al. 2003 konnten in einer prospektiven, nicht kontrollierten Beobachtungsstudie zeigen, dass bei Pap mehr zufrieden stellende Abstriche vorlagen und Sensitivität als auch Spezifität entweder gleich gut oder besser waren als bei LBC. Allerdings handelt es sich hier um eine sogenannte "Split-sample"-Studie. Dieses Studiendesign benachteiligt eventuell die LBC.

Die Ergebnisse der Primärstudienanalyse werden bestätigt durch einen 2006 erschienenen hochwertigen systematischen Review (Davey et. al. 2006) mit eingeschlossener Metaanalyse. Dieser Review hat Studien aus zwei repräsentativen Datenbanken von 1966 - 2004 berücksichtigt und belegt, dass es derzeit kaum Studien von hoher Qualität gibt (Zusammenfassung vgl. Anhang). Aus den vorliegenden Studien ziehen die Autoren den Schluss, dass LBC nicht besser als die konventionelle Zytologie ist und die Anzahl unbefriedigender Abstriche bei LBC nicht geringer ist. Aus Sicht der Autoren besteht ein Bedarf an hochwertigen kontrollierten randomisierten Studien. Die Studien sollten die Kolposkopie, Biopsie und Histologie als Referenzstandard einbeziehen, wenn einer der Befunde pathologisch ist und die untersuchenden Ärzte sollten das Ergebnis der Zytologie nicht kennen. Außerdem sollte die Kosteneffektivität in die Untersuchungen einbezogen werden.

Das IARC-Handbuch berichtet, dass es zahlreiche Studien gibt, die LBC und die konventionelle Zytologie hinsichtlich Detektionsraten, Sensitivität und Spezifität sowie Zeitaufwand für die Befundung und Abstrichqualität verglichen haben. Die Studien kommen bezüglich dem Zeitaufwand für die Befundung und der Abstrichqualität weitgehend zu übereinstimmenden Ergebnissen. Demnach ist die Befundung bei LBC weniger zeitaufwendig und die Abstrichqualität besser. Ob sich die Testgenauigkeit von LBC und der konventionellen Zytologie unterscheiden, ist derzeit noch nicht geklärt, da insbesondere vergleichende Studien mit einem geeigneten Studiendesign fehlen. Dennoch wurden in den USA ThinPrep und SurePath von der amerikanischen "Food and Drug Administration" zugelassen und dort werden inzwischen über 80% der Screeningtests hiermit durchgeführt. Schottland hat aufgrund einer Pilotstudie 2002 die Einführung von ThinPrep beschlossen. 2003 folgte die Empfehlung von NICE, dass für die Screening-Programme in England und Wales primär LBC verwendet werden sollte. In anderen Ländern haben Health Technology Assessments allerdings noch nicht zu einer Anerkennung von LBC geführt.

7.1.2.4 Bewertung der Evidenz:

In den von der AG/TG bewerteten HTA's wird darauf hingewiesen, dass derzeit keine RCT's vorliegen, die Outcomeparameter wie die Inzidenz invasiver Zervixkarzinome oder Mortalität zugrunde legen. Auch in der Update-Recherche der AG/TG konnten keine RCT's identifiziert werden. Außerdem gibt es nur wenige Studien, die einen Goldstandard (Kolposkopie ggf. einschließlich Biopsie oder Expertenkonsensuszytologie) bei allen Probanden in einer Screeningpopulation anwenden, i. d. R. werden nur auffällige Befunde überprüft. Zur Bewertung der LBC gibt es systematische Übersichtsarbeiten, die jedoch gemäß § 18 Abs. 2 der Verfo

höchstens Studien der Evidenzklasse IIb (z. B. Kohortenstudien) umfassen. Für die Aussagen des IARC-Berichts ist keine eindeutige Klassifizierung möglich.

7.1.2.5 Fazit

Die HTA-Berichte kommen alle zu dem Ergebnis, dass es aufgrund der schlechten Datenlage keine ausreichende Evidenz gibt, um die klinische Effektivität von LBC im Vergleich zum konventionellen Pap-Test bewerten zu können. Die Autoren des kanadischen und des aktualisierten englischen HTA-Berichts führen trotz der schlechten Datenlage Metaanalysen durch, und kommen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität von LBC bei Populationen mit normalem Risiko im Vergleich zum Pap-Test um 11% - 12% besser ist zur Entdeckung von Dysplasien \geq LSIL. Die Spezifitätsunterschiede waren statistisch nicht signifikant bzw. wurden im englischen HTA-Bericht nicht ermittelt. Aufgrund der schlechten Datenlage werden diese Ergebnisse von den Autoren der HTA-Berichte sehr kritisch bewertet, so dass auch diese HTA-Berichte keine ausreichende Evidenz dafür liefern können, dass die klinische Effektivität von LBC im Vergleich zum konventionellen Pap-Test besser ist. Auch durch aktuelle Primärstudien wird die Datenlage nicht verbessert. Somit können die erheblich höheren Kosten von LBC nicht aufgrund einer besseren klinischen Effektivität gerechtfertigt werden. Die AG/TG kann daher die Einführung von LBC anstelle des konventionellen Pap-Tests zur Verbesserung der Testgüte des Primärtest zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfehlen.

7.1.3 HPV-Test

7.1.3.1 Ist- Analyse

In Deutschland ist eine Testung auf kanzerogene HPV-Viren im Rahmen des primären Screenings derzeit nicht Bestandteil des Leistungskataloges der GKV (bei der Abklärung von auffälligen Pap-Befunden und nach operativer Sanierung von Zervixkarzinomen bzw. deren Vorstufen wird diese Leistung zu Lasten der GKV erbracht, diese sogenannte HPV-Triage ist hier nicht Gegenstand der Bewertung).

7.1.3.2 Informationsgewinnung

Im März 2004 erfolgte eine systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken: HTA, DARE, NHS EED Cochrane Library, NLM PubMed, AnimAlt-ZEBET, Cancerlit, CCMed, DAHTA-Datenbank, DIQ-Literatur, Ethmed, GEROLIT, MEDIKAT, MEDLINE, Medline Alert, Oldmedline, Ärzteblatt-Verlagsdatenbank, Sprinter-Verlagsdatenbank, Springer PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, German Medical Science, German Medical Science Meetings, XTOXLINE, Virtuelle Videothek für Medizin, Embase (EM74), und Embase Alert. Außerdem erfolgte eine systematische Literaturrecherche bei folgenden HTA-Institutionen: EPTA, INAHTA, ÄZQ, ITA, ASERNIP-S, MSAC, FinOHTA, ANAES, CEDIT, NCCHTA, NICE, AETMIS, AHFMR, CCOHTA, CHSPR, CTFPHC, NZHTA, SBU, MTU-FSIOS/SNHTA, CAHTA/AATM, AHRQ, HTAC, ICSI TEC, VA TAP (Suchstrategie siehe 9.14). Für eine Umfeldrecherche wurde Frau Dr. Klug (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Information, Klinikum der Universität Mainz), Herr Prof. Iftner (Institut für Medizinische Virologie, Forschungssektion Experimentelle Virologie, Tübingen), Herr Prof. Magnus von Knebel Doeberitz (Institut für Molekulare Pathologie, Universität Heidelberg) und die Firma MTM Laboratories AG (Heidelberg)

kontaktiert und um die Zusendung weiterer Materialien gebeten. Als Information im Sinne einer Umfeldrecherche wurden außerdem die Stellungnahmen herangezogen.

7.1.3.3 Datenlage

Eine persistierende Infektion mit kanzerogenen HPV-Viren gilt als das auslösende Agens eines Zervixkarzinoms. Ohne eine solche Infektion ist die Entstehung eines Zervixkarzinoms gemäß derzeitiger Datenlage extrem unwahrscheinlich. Es existiert keine wirksame kausale Therapie der HPV-Infektion.

Alle derzeit marktgängigen HPV-Tests weisen virale DNA im Plattenepithel der Zervix uteri nach. Von den mehr als 75 bisher isolierten HPV Typen infizieren mehr als 30 verschiedene Typen den Genitaltrakt; 15 gelten derzeit als Hochrisiko-Typen. Es gibt zwei Testverfahren, den HC-2-Test sowie die PCR-Methode, die angewandt werden. Während der HC-2-Test Gruppen ausgewählter Virusvarianten erkennt, dient die PCR-Methode der exakten Typisierung.

Die Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening (allein oder in Kombination mit der Zytologie) wurde durch ein G-2-Gutachten des MDS bewertet (siehe 9.14). Nach dem Fazit dieses Gutachtens ist derzeit nicht ausreichend belegt, dass durch die Verwendung des HPV-Tests im Rahmen des Primärscreenings die diagnostischen Eigenschaften des Programms verbessert werden.

In allen 6 Studien, die im Gutachten bewertet wurden, ist die Sensitivität des HPV-Tests deutlich besser als die des Pap-Tests. Gleichzeitig ist in allen Studien die Spezifität des HPV-Tests schlechter als die des Pap-Tests. Daraus folgt, dass beim HPV-Test der negative prädiktive Wert und beim Pap-Test der positive prädiktive Wert besser ist. In der Praxis würde das beispielsweise bedeuten, dass bei 10 000 Frauen und einer Prävalenz von 1,4% durch den HPV-Test 60 Frauen mit vorhandener Dysplasie mehr entdeckt werden als beim Pap-Test, aber gleichzeitig werden ca. 800 zusätzliche falsch-positive Befunde gestellt, mit der damit verbunden physischen und psychischen Belastung der betroffenen Frauen durch die erforderliche Abklärungsdiagnostik.

Die Autoren des Gutachtens weisen aber darauf hin, dass bei fast allen Studien (eine Ausnahme) Verzerrungen der Testgütekriterien zu erwarten sind, da der Referenztest nicht bei allen Probanden, sondern nur bei der vergleichsweise kleinen Gruppe der Testpositiven angewendet wurde. Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung der Testsensitivität. Derzeit gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Zervixkarzinom-Inzidenz bzw. -Mortalität durch die Einführung eines HPV-Tests in das Früherkennungsprogramm gesenkt werden kann.

Darüber hinaus sind viele Fragen noch offen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm, das den HPV-Test umfasst, nicht ausgestaltet werden kann. Insbesondere ist die Frage des Vorgehens bei unauffälliger Zytologie und positivem HPV-Test nicht geklärt, eine Konstellation, die in den eingeschlossenen Studien bei bis zu 12% der untersuchten Frauen vorkam. Diese und weitere wichtige Fragen zum HPV-Test im Primärscreening sind Gegenstand großer derzeit laufender Studien in Europa.

Das IARC-Handbuch kommt bei der Bewertung des HPV-Tests im Primärscreening zu den gleichen Ergebnissen wie das MDS-Gutachten. Die Autoren des IARC-Berichts betonen, dass die Ergebnisse zu HPV aufgrund methodischer Mängel vorsichtig interpretiert werden müssen. Des Weiteren nennen die Autoren die hohen Kosten des HPV-Tests als wichtigen Grund gegen einen weit verbreiteten Einsatz

von HPV im Zervixkarzinom-Screening. Derzeit gibt es nur wenige Anbieter von HPV-Tests. Durch die Verwendung des HPV-Tests im Screening wird es wahrscheinlich mehr Anbieter geben. Die Autoren des IARC-Handbuchs befürchten, dass im Zuge des Wettbewerbs um einen kostengünstigen Test die Qualitätskontrollen vernachlässigt bzw. reduziert werden könnten. Zudem ist unklar wie Frauen auf einen positiven HPV-Test reagieren, denn ein positiver HPV-Test bedeutet zunächst nur, dass eine Frau eine sexuell übertragbare Erkrankung hat.

Im IARC-Handbuch werden die Empfehlungen der "American Cancer Society" und des "American College of Obstetricians and Gynecologists" zitiert, die vorsehen, dass das Screeningintervall bei Frauen über 30 Jahren von einem Jahr auf drei Jahre verlängert werden kann, wenn zusätzlich zur Zytologie ein HPV-Test durchgeführt wird. Die Autoren kritisieren jedoch, dass diese Empfehlung auf einer modellbasierten Studie von Goldie et al. 2004 basiert.

7.1.3.4 Bewertung der Evidenz:

Alle 6 Studien (Literaturrecherche bis März 2004) die für das G-2-Gutachten des MDS verwendet wurden sind sog. Phase-3-Diagnostestudien (Definition nach Köbberling). Die untersuchten Frauen (HPV- und Pap-Test sowie Referenzverfahren z. B. Kolposkopie und Histologie) sollen dabei eine repräsentative Stichprobe für die Screening-Population in Deutschland darstellen. Damit entsprechen die vorliegenden Studien gemäß der Klassifizierung nach § 18 Abs. 2 der VerFO der Evidenzstufe III.

7.1.3.5 Fazit

Derzeit kann der HPV-Test (alleine oder in Kombination mit der Zytologie) im Rahmen des Primärscreenings für das Zervixkarzinom Früherkennungsprogramm grundsätzlich nicht empfohlen werden. Die Ergebnisse großer europaweit laufender Studien zur Beantwortung essentieller Fragen zu diesem Thema sind abzuwarten.

7.2 Qualitätssicherung

Die Testgüte des Pap-Tests hängt wesentlich von der Abstrichtechnik und der Qualität der zytologischen Befundung ab.

7.2.1 Stellungnahmen

Mehrere Stellungnehmende nennen als Grund für die schlechte Sensitivität des Pap-Tests Mängel bei der Abstrichtechnik. Dabei wird mehrfach darauf hingewiesen, dass 75% der Fehler durch eine insuffiziente Entnahme und 25% durch eine insuffiziente zytologische Beurteilung begründet sind. Als Verbesserung werden eine Änderung der Abstrichtechnik (Verbot von Wattestäbchen und stattdessen Spatel/Bürste, Cervex-brush) als auch Qualitätssicherungsmaßnahmen für die zytologische Untersuchung und Anstrichentnahme (Fixierung, Nachtestung, Dokumentation und Evaluation, Audits, Referenzzentren, qualifizierte Zytoassistentinnen; Fortbildung, Rezertifizierung, Benchmarking, bundeseinheitliche Richtlinie) gefordert.

7.2.2 Abstrichtechnik

7.2.2.1 Ist Analyse

Der Zervixabstrich wurde bisher in Deutschland überwiegend mit Hilfe eines Watteträgers vorgenommen (Petry KU, Menton S, Menton M et al. Br J Cancer 2003). Am 12. Oktober 2005 trat die Richtlinien-Änderung in Kraft, nach der der Abstrich mittels Bürste und Spatel vorgenommen werden soll.

7.2.2.2 Informationsgewinnung:

Es wurde eine systematische Recherche durchgeführt (Suchstrategie siehe 9.10.1). Im Sinne der Evidenztreppe wurde eine Metaanalyse der Cochrane-Gruppe als das Dokument mit der besten vorliegenden Evidenz identifiziert. Diese Metaanalyse wurde prioritär der Beurteilung zugrunde gelegt. Zur Aktualisierung der in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien führte die AG zusätzlich eine systematische Update-Recherche (Suchstrategie siehe unter 9.10) durch, deren Ergebnisse nach Studientyp und untersuchtem Fragenkomplex getrennt bewertet und narrativ dargestellt wurden (siehe Anhang 9.10.2). Zusätzlich wurden per Handsuche identifizierte internationale und nationale Leitlinien berücksichtigt.

7.2.2.3 Datenlage

Die AG/TG hat die Evidenz und Empfehlungen hinsichtlich der Abstrichentnahmetechnik recherchiert und bewertet. Die Präsenz endozervikaler Zellen im Abstrich kann als valider Qualitätsindikator für die Abstrichentnahme gewertet werden. Die Verwendung einer Kombination aus „extended Tip“-Spatel und endozervikaler Bürste führt signifikant häufiger zur Gewinnung endozervikaler Zellen als andere Abstrichtechniken.

7.2.2.4 Bewertung der Evidenz

Die o. g. Empfehlungen zur Abnahmetechnik basieren auf einer Metaanalyse, die 36 randomisierte und 6 nicht randomisierte Studien (Recherche bis Juli 1997) einschließt sowie 4 RCT's und zwei klinische Studien, die nach dem Juli 1997 publiziert wurden. Für die Empfehlung zur Änderung der Abnahmetechnik liegt gemäß der Klassifizierung nach § 18 Abs. 2 der VerfO Abs.1 die Evidenzstufe I vor.

7.2.2.5 Fazit

Für den Regelfall sollte die Entnahme des Pap-Abstrichs mit Hilfe von Spatel und Bürste empfohlen werden (vgl. Anhang Beschluss zur Richtlinien-Änderung).

7.2.3 Qualitätssicherung der Zervixzytologie

7.2.3.1 Ist Analyse

Derzeit existieren in Deutschland keine bundesweit einheitlich umgesetzten Regelungen für die Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Regelungen zur Strukturqualität der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich einer einmaligen Eingangsprüfung durch eine Vereinbarung nach § 135 Abs. 2 SGB V bestehen hingegen seit 1992.

7.2.3.2 Informationsgewinnung

Die zugrundegelegten Dokumente wurden per Handsuche identifiziert sowie (insbesondere bei für den deutschen Versorgungskontext relevanten Unterlagen) durch telefonische und persönliche Nachfragen bei Institutionen, die mit Fragen der Qualitätssicherung ambulanter medizinischer Leistungen befasst sind (Kassenärztliche Vereinigungen, Landesärztekammern). Zusätzlich wurden Hinweise aus den Stellungnahmen verwertet. Ziel dieser Literatursuche und Bewertung war es, einen Überblick über Stellenwert und Inhalte von national und international für erforderlich gehaltenen Qualitätssicherungs-Maßnahmen zu erhalten. Eine zusammenfassende Darstellung der gewonnenen Informationen findet sich im Anhang, Kap. 9.11.

7.2.3.3 Datenlage

Die Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Zervixzytologie (1993) wurden bisher nicht bundeseinheitlich durch die Landesärztekammern umgesetzt. Auf regionaler Ebene existieren in einzelnen KV-Bereichen (z. B. in den neuen Bundesländern) seit mehreren Jahren Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Zervix-Zytologie. International existieren teilweise seit Jahrzehnten erprobte Regelungen, auf europäischer Ebene wird derzeit eine einheitliche Empfehlung erarbeitet.

Zur Frage von Rescreeningverfahren bei negativen Präparaten (Nachuntersuchung eines Anteils negativer Präparate zu Zwecken der internen Qualitätssicherung bzw. mit dem Ziel der Verminderung falsch-negativer Befunde) wird international eine wissenschaftliche Diskussion geführt, eine systematische Bewertung durch die AG/TG erfolgte zu dieser Frage nicht.

7.2.3.4 Bewertung der Evidenz

Eine Bewertung der Evidenz der eingeschlossenen Leitlinien, Empfehlungen bzw. gesetzlichen Regelungen erfolgte nicht.

7.2.3.5 Fazit

Im Rahmen einer Umstrukturierung des bestehenden Früherkennungsprogramms für das Zervixkarzinom empfiehlt die AG/TG die Erstellung bundesweit einheitlicher Richtlinien zur Qualitätssicherung der Zervix-Zytologie. Eckpunkte, die bei der Erstellung einer solchen Vereinbarung Berücksichtigung finden sollten, wurden anhand der bearbeiteten nationalen und internationalen Empfehlungen formuliert. Eine Empfehlung zur Erstellung einer entsprechenden Vereinbarung an den Gemeinsamen Ausschuss Qualitätssicherung der KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen gem. §135 Abs. 2 SGB V wurde unter Nennung dieser Eckpunkte durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Februar 2005 weitergeleitet (vgl. 9.13). Derzeit wird dort eine entsprechende Vereinbarung erstellt.

8 Evaluation der Teilnehmerate bei der Zervixkarzinom-Früherkennung

Im Zuge der Beratungen des UA Prävention und der TG zum Thema "Früherkennung des Zervixkarzinoms" wurden Änderungen der Untersuchungsintervalle des in den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien vorgesehenen Früherkennungsprogramms diskutiert; jedoch bleibt jeder Versuch die potenziellen Auswirkungen zu bewerten spekulativ, da über das Teilnahmeverhalten über einen mehrjährigen Zeitraum keine zuverlässigen Daten vorliegen. Die hierzu vorliegenden Studien erlauben derartige Aussagen aufgrund starker Verzerrungen nicht. Die publizierten Daten zur Teilnehmerate schwanken zwischen 36,5% (RKI Bundesgesundheitssurvey 1997, jährliche Teilnehmerate, Zit: Kahl H, Hölling H, Kamtsiuris P 1999) und 80% (Schenck, v. Karsa 2001, 3-jährige Teilnehmerate).

Aus diesem Grund hat das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18.04.2006 beschlossen, das ZI mit der "Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom über ein, zwei und drei Jahre auf der Basis von Abrechnungsdaten" zu beauftragen. Ergebnisse liegen voraussichtlich Mitte 2007 vor.

9 Anhang

9.1 Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

 **IKK Bundesverband**

IKK-Bundesverband · Postf. 10 01 52 · 51401 Bergisch Gladbach

Herrn
Karl Jung
Vorsitzender des
Bundesausschusses
Ärzte und Krankenkassen
Herbert-Lewin-Straße 3

50931 Köln

Bundesausschuß der Ärzte
und Krankenkassen

Eing. 07. NOV. 2003

Original
Kopie
an

K. Jung, B. Metzinger
Hr./e Gesprächspartner

Dr. Dominik Dietz

Tel.: (0 22 04) 44-1 14
Fax: (0 22 04) 44-66 1 14
E-Mail: dominik.dietz@bv.ikk.de

Geschäftszeichen:
A 2.5 (7)/de

3. November 2003

**Krebsfrüherkennungsuntersuchungs-Richtlinie;
hier: Antrag auf Überarbeitung der Cervixcarzinom-Früherkennung**

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Jung,

hiermit stellen wir den Antrag auf Überprüfung der in der Krebsfrüherkennungsuntersuchungs-Richtlinie geregelten vertragsärztlichen Leistungen der Cervixcarzinom-Früherkennung im dafür zuständigen Arbeitsausschuss "Prävention" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Die Überprüfung bezieht sich zum einen auf das derzeit in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie enthaltene Verfahren der Cervixcarzinom-Früherkennung mittels Pap-Abstrich und die diesbezüglichen Untersuchungsintervalle, zum anderen auf die neue Methode des HPV-Tests.

Mit freundlichen Grüßen
Abteilung Verträge



Dr. Bernd Metzinger

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen	
Eing. 26. NOV. 2003	
Ordnung Nr.	<i>K. Jung</i>
Kopie Nr.	Vorsitzender: <i>Pg. Schaffholzer</i>

IKK-Bundesverband · Postf. 10 01 52 · 51401 Bergisch Gladbach

Herrn
Karl Jung
Vorsitzender des Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
Herbert- Lewin-Str. 3

50931 Köln

Ihr/e Gesprächspartner/in

Dr. Dominik Dietz

Tel.: (0 22 04) 44-1 14
Fax: (0 22 04) 44-66 1 14
E-Mail: dominik.dietz@bv.ikk.de

Geschäftszeichen:
A 2.5 (7)

20. November 2003

**Antrag auf Überarbeitung der Cervixkarzinom-Früherkennung vom 3. November 2003;
hier: Ergänzende Angaben**

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Jung,

mit unserem Schreiben vom 3. November 2003 haben wir die Überprüfung der in den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien geregelten vertragsärztlichen Leistungen der Cervixkarzinom-Früherkennung im dafür zuständigen Arbeitsausschuss "Prävention" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (BAÄK) beantragt. Die Überprüfung bezieht sich zum einen auf das derzeit in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie enthaltene Verfahren der Cervixkarzinom-Früherkennung mittels Pap-Abstrich und die diesbezüglichen Untersuchungsintervalle, zum anderen auf die neue Methode des HPV-Tests.

Hintergrund dieser erforderlichen Überarbeitung der herkömmlichen Cervixkarzinom-Früherkennung mittels Pap-Abstrich ist u.a., dass Deutschland zwar eines der europäischen Länder ist, das die meisten Abstriche im Laufe eines Frauenlebens vorsieht (jährliche Früherkennung ab dem Alter von 20 Jahren), aber hinsichtlich der Mortalitätsrate des Cervixkarzinoms (D: 5,5/100.000) schlechter abschneidet als beispielsweise die Niederlande (Mortalitätsrate NL: 2,7/100.000), die nur 7 Abstriche im Laufe eines Frauenlebens vorsehen (30-60 Jahre, Screening alle 5 Jahre). Da verschiedene Faktoren eines Screeningprogramms (z.B. Teilnehmerate und -historie, Qualität der Untersuchung) den Nutzen eines Früherkennungsprogramms beeinflussen, sollen i.R. der Beratungen zunächst Fragen der möglichen Programmgestaltung (Organisation, Altersgrenzen, Screeningintervalle), der Qualitätssicherung in der Zytologie, sowie der Dokumentation und Datenerfas-

Seite 1 von 2
ba_ueberarb_erg_031118.doc

Friedrich-Ebert-Straße
(TechnologiePark)
51429 Bergisch Gladbach
IKK: 1 09 900 019
BBNR: 3791 2580

Telefon (0 22 04) 44-0
Telefax (0 22 04) 44-1 85
E-Mail ikk-bundesverband@bv.ikk.de
Internet www.ikk.de

Kölner Bank von 1867
Postbank Köln

Konto-Nr. 29 317 003
Konto-Nr. 1 923 00-507

BLZ 371 600 87
BLZ 370 100 50



sung diskutiert und bewertet werden. Im Anschluss soll das Vorgehen bei auffälligem Befund (Kolposkopie etc.) bewertet werden sowie die Eignung neuer Techniken wie des HPV-Tests. Insbesondere der HPV-Test wird derzeit massiv und öffentlichkeitswirksam als ein/das Screeningverfahren für die Cervixkarzinomfrüherkennung dargestellt, so dass eine Bewertung durch den BAÄK erforderlich ist. Eine diesbezügliche aktuelle Stellungnahme des Medizinischen Diensts der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) zur Bewertung des HPV-Tests als Screeninguntersuchung i.R. der Cervixkarzinomfrüherkennung liegt als **Anlage** bei. Abschließendes Ziel der Beratungen ist die Gestaltung eines evidenzbasierten und effizienten Cervixkarzinomfrüherkennungsprogramms.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und verbleiben

mit freundlichen Grüßen
Abteilung Verträge

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernd Metzinger'.

Dr. Bernd Metzinger

Anlage: Stellungnahme zur Bewertung des aktuellen Sachstands zum HPV-Screening im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms

Anlage



**Stellungnahme
zur Bewertung des aktuellen Sachstands zum HPV-Screening
im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms**

Dr. med. Dagmar Hutzler,
Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Stand: August 2003

Seit geraumer Zeit wird ein Screening auf HPV (humane Papillomviren) durch Initiativen u.a. seitens der Herstellerfirma des Tests sowie unter Einbeziehung prominenter Frauen öffentlichkeitswirksam gemacht.

Auch Institutionen im Gesundheitswesen werden zunehmend mit der Frage eines Screening auf HPV im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms befasst. Aus diesem Grunde hat auf Anregung von Vertretern der Spitzenverbände der Krankenkassen im Arbeitsausschuss „Prävention“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen der MDS den gegenwärtigen Sachstand zu diesem Thema recherchiert und auf dieser Basis die nachfolgende Kurzbewertung zum HPV-Screening vorgenommen. Diese wurde abgestimmt mit Vertretern maßgeblicher wissenschaftlicher Fachgesellschaften.

MEDIZINISCHER HINTERGRUND

Infektionen mit HPV sind häufig: über 80 % aller Frauen sind im Laufe ihres Lebens damit infiziert. Die Übertragung erfolgt überwiegend auf sexuellem Wege. Bei 80-90 % aller Infektionen kommt es im Laufe von Wochen oder Monaten zu spontaner Rückbildung. Bestimmte HPV-Typen sind krebsauslösend (onkogen) und spielen bei der Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen eine Rolle. Diese sog.

Hochrisikotypen („high risk HPV“) finden sich zu jedem Zeitpunkt bei etwa 10 % der weiblichen Bevölkerung im geschlechtsreifen Alter. Auch die überwiegende Zahl dieser Infektionen heilt spontan und dauerhaft ab. Die Infektion selbst ist nicht therapierbar.

Das Zervixkarzinom ist in Deutschland ein eher seltener Krebs der Frau geworden. Pro Jahr finden sich knapp 7000 Fälle von Zervixkarzinom, etwa 150 000 Krebsvorstufen (CIN III) und etwa 1,5 Millionen Infektionen mit Hochrisiko-HPV.

Ziel der Krebsfrüherkennung ist die Entdeckung und Eliminierung der Vorstufen des Zervixkarzinoms. Es wird damit nach Läsionen und nicht nach Infektionen gesucht. Nur in einer geringen Zahl von Infektionen mit Hochrisikotypen des HPV kommt es zur Ausbildung der Krebsvorstufen. Die Entwicklung eines Zervixkarzinoms aus den Vorstufen dauert mindestens 7 bis 10 Jahre. Die Vorstufen lassen sich mit einer Serie von Abstrichen über mehrere Jahre zu 95 % erfassen.

ABSTRICH UND KOSTEN

Grundlage der gegenwärtigen Früherkennung des Zervixkarzinoms im Rahmen der für die vertragsärztliche Versorgung maßgeblichen Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Früherkennung von Krebserkrankungen ist der Abstrich von Portio und Zervix uteri und seine zytologische Untersuchung unter qualitätsgesicherten Kriterien.

Dieser Abstrich ist einfach in der Durchführung, auch für die sich gesund führende Frau zumutbar, beliebig oft wiederholbar, praktisch ohne Nebenwirkungen, und kostengünstig. Seine Spezifität ist extrem hoch, d.h. unnötige histologische Klärungen werden von erfahrenen Zytologen nur selten ausgelöst. Die Kosten pro Abstrich betragen € 8.60 (Ziffer 4951 und 7103 EBM). Die Kosten für den HPV-Test mit zwei Sonden betragen dagegen € 35.25 (Ziffern 4805 2x und 7103). Für die von Befürwortern des primären HPV-Screenings geforderte zweimalige HPV-Testung im Abstand von einem Jahr ergeben sich somit Kosten in Höhe von ca. 8 (acht) konventionellen Abstrichen.

DIE PROBLEMATIK EINES HPV-SCREENING

Ein Test auf onkogene Viren wird gerne als „Krebstest“ verstanden. Durch die weite Verbreitung onkogener HPV-Viren in der weiblichen Bevölkerung sinkt die Spezifität des Tests, wenn man ihn als „Krebstest“ betrachtet, auf extrem niedrige Werte.

Problematisch ist, dass die Sensitivität des HPV-Nachweises zwar hoch ist; bei eher seltenen Erkrankungen wie dem Zervixkarzinom ist jedoch die Spezifität und damit die Rate der falsch positiven Befunde zumindest genauso wichtig wie die Sensitivität. Die Spezifität hingegen ist beim HPV-Test schlecht. Bei den durch ein primäres HPV-Screening bei Frauen über 30 Jahre jährlich zu diagnostizierenden fast 1 Millionen Frauen mit high risk HPV besteht in ca. 90 % der Fälle eine vorübergehende Infektion, die ohne Bedeutung ist, sich spontan rückbildet und ohne Screening nicht bemerkt und erfasst wird. Bei weniger als einem Prozent der Frauen mit positivem Test kommt es im Laufe ihres Lebens zur Ausbildung eines Zervixkarzinoms.

Es ist davon auszugehen, dass die psychische Belastung gesunder Frauen durch die Diagnose einer „Hochrisikoinfektion mit krebserregenden Viren“ erhebliche Verunsicherung sowie Überdiagnostik bzw. -therapie auslösen würde. Darüber hinaus würde die millionenfache Diagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankung zu erheblichen Partnerproblemen führen.

Bei der Beurteilung neuer Methoden ist immer auch die Indikation zu berücksichtigen: Eine Methode, die zur Abklärung von Verdachtsbefunden beiträgt oder im Verdachtsfall zur Risikoabschätzung beitragen kann, muss nicht gleichzeitig auch als Screening-Methode in einem Vorsorge- bzw. Früherkennungsprogramm geeignet sein. Eine Testung auf HPV ist nur bei morphologisch unklaren Befunden (Gruppe „IIw“ und III) sinnvoll. Darüber wurde in einer Konsensus-Konferenz vom September 2001 Einigkeit erzielt (Wright). Auch die deutsche Literatur bestätigt diese Indikation (Böhmer). Damit entfällt die bisher akzeptierte Indikation für eine HPV-Testung bei der Gruppe IIID. Zusätzlich zu den bereits oben genannten Kosten des HPV-Tests müssten noch die Kosten zur Abklärung falscher Alarme berücksichtigt werden, wenn die HPV-Diagnostik als Screeningmethode eingesetzt würde.

Auch wenn der HPV-Test von einigen Autoren als mögliches Screeninginstrument diskutiert wird, **wird von den maßgeblichen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften ein primäres HPV-Screening gegenwärtig nicht empfohlen**, da die Methode als Screening-Verfahren nicht geeignet ist und den Zervixabstrich mit zytologischer Untersuchung nicht ersetzen kann. Dies wird bereits in der „Aktualisierten Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum Einsatz der Human-Papillom-Virus (HPV)-Diagnostik im Rahmen der Krebsvorsorge“ vom 24. Februar 2001 ausdrücklich festgestellt. Bei einer Konsensusveranstaltung der Europäischen Kommission in Wien 1999 wurde für die Früherkennung des Zervixkarzinoms weiterhin der Zervixabstrich als Methode der Wahl bestätigt. Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) hält ein primäres HPV-Screening derzeit für nicht indiziert. Selbst Befürworter eines primären HPV-Screenings halten eine Einführung der Methode im augenblicklichen Stadium für verfrüht (Schneider A, Petry).

In den USA ist ein primäres HPV-Screening für Frauen über 30 Jahre durch die FDA im März 2003 zugelassen worden. Dazu ist anzumerken, dass es die Aufgabe der FDA ist, die Sicherheit und Effektivität einer Methode zu überprüfen. Ob ein Test unter Berücksichtigung klinischer und epidemiologischer Information Sinn macht, entscheidet im Bereich der Prävention die U.S. Preventive Services Task Force. Sie kommt in ihren aktuellen Empfehlungen zum Screening auf Zervixkarzinom vom 23. Januar 2003 zu dem Schluss, dass für die Anwendung der HPV-Testung als primäres Screening die vorliegende Evidenz nicht ausreichend ist. Weitere Studien bleiben abzuwarten.

Die Ablehnung eines HPV-Screening wird insbesondere wie folgt begründet: Der augenblickliche HPV-Status einer Frau ist hochgradig variabel, und ein einmaliger HPV-Test reflektiert nur sehr bedingt das Risikopotenzial. Die Suche nach Infektionen an Stelle von Läsionen sowie die mangelnde Spezifität führen zu einer hohen Rate an falsch positiven Ergebnissen, wodurch es zu unnötiger Beunruhigung und psychischen Belastungen bei den betroffenen Frauen kommt. Hinzu kommen die hohen Kosten durch unnötige Folgediagnostik bei einer millionenfach diagnostizierten sexuell übertragbaren Infektion ohne therapeutische Konsequenzen.

ZUSAMMENFASSEND gibt es derzeit keine ausreichende Datengrundlage zum routinemäßigen Einsatz der HPV-Diagnostik im Rahmen des Primärscreenings auf Vorstufen des Zervixkarzinoms. Nach Sichtung der einschlägigen aktuellen Fachliteratur und unter Einbeziehung von Vertretern der Fachgesellschaften besteht daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Anlass, die Aufnahme eines HPV-Screening im Rahmen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien in Betracht zu ziehen. Die Indikation zur HPV-Bestimmung im Rahmen der Abklärung auffälliger Befunde sollte auf morphologisch unklare Befunde beschränkt werden (Gruppe IIV, III). Eine Testung bei Vorliegen der Gruppe IIID ist nicht mehr länger indiziert.

Literatur:

Advisory Committee on Cancer Prevention, Recommendations on Cancer Screening in the European Union. *European Journal of Cancer* 1999, vol. 36, pp. 1473-1478

Böhmer G. et al., Der DNS-Nachweis humaner Papillomviren mittels hybrid capture ist als sekundäre Screeningmethode bei rezidivierenden atypischen Abstrichen der Befundklasse Pap. III D ungeeignet. *Zentralbl. Gynäkol.* 2002; 124: 111–15

Davey D.D., Armenti C.A., HPV primary screening for cervical cancer: more pain than protection. *Diagnostic Cytopathology* 2000; 22: 333-335

Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Aktualisierte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum Einsatz der Human-Papillom-Virus (HPV)-Diagnostik im Rahmen der Krebsvorsorge, Frankfurt/M., 24.02.2001

Herrington C.S., Does HPV testing have a role in primary cervical screening? *Cytopathology* 2001; 12: 71-74

Kühn W, Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? *FRAUENARZT* 2003; 44: 60-67

Petry KU 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: 1570-77.

Schenck U., Zytologisches Vorsorgeprogramm – Durch neue Methoden ernsthaft herausgefordert? *Geburtsh. Frauenheilk.* 2000; 60: M125-127

Schneider A et al: Früherkennung des Zervixkarzinoms: Zytologie oder HPV Test ? *Gynäkologe* 2002; 35: 181-192.

Schneider V., Zervixabstrich noch zeitgemäß? *Frauenheilkunde plus* 4, 2001; Nr. 1: 30-33

Solomon D et al: Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: The ALTS study group. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 397-402.

Tempfer C., Leodolter S., Kainz C., Aktuelle Wertigkeit der HPV-Testung in der klinischen Praxis. *Geburtsh. Frauenheilk.* 2002; 62: 543-549

Tidy J., Forgotten implications of HPV positivity for the majority of females: a clinical perspective. *Cytopathology* 2002; 13: 263-266

Task Force Recommends Regular Cervical Cancer Screening but Supports Less Frequent Screening for Some Women. Press Release, January 22, 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/news/press/pr2003/cervcanpr.htm>

U.S. Preventive Services Task Force, Screening for Cervical Cancer. AHRQ Publication No. 03-515A; January 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervicalcan/cervcanrr.htm>

Wright TD et al: 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287: 2120-2129.

9.2 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Bekanntmachung [1511 A]
**des Bundesausschusses
der Ärzte und Krankenkassen
über ein Beratungsthema
zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 3. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 13 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Arbeitsausschusses „Prävention“ wird folgendes Thema beraten:

„Früherkennung des Zervixcarcinoms“

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen und den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe und Patientenorganisationen sowie gegebenenfalls von Spitzorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind auf der Basis eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen, möglichst in elektronischer Form als Word-Dokument an bundesausschuss@arge-koa.de.

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Bundesausschusses per E-Mail oder unter folgender Anschrift:

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Prävention“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 3. Dezember 2003

Bundesausschuss der
Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

9.3 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

2. Aufnahme von Leistungen der Homöopathie in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab

Der Erweiterte Bewertungsausschuss ist der Auffassung, dass über die Aufnahme eines Kapitels IV (Homöopathie) in den EBM eine Entscheidung erst nach der Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Homöopathie zu treffen ist.

Interpretationsbeschluss des Arbeitsausschusses des Bewertungsausschusses

Der Arbeitsausschuss des Bewertungsausschusses hat in seiner 240. Sitzung am 16. Dezember 2003 den nachfolgend veröffentlichten Interpretationsbeschluss Nr. 60 gefasst.

Der Interpretationsbeschluss wurde als Ergänzung zur Beschlussfassung des Erweiterten Bewertungsausschusses aus der ersten Sitzung vom 19. Dezember 2002 erforderlich. Der Erweiterte Bewertungsausschuss hatte mit seinem Beschluss in Teil B unter 1.1 festgelegt, dass nach Abschaffung der Praxisbudgets im EBM der anerkannte Leistungsbedarf der abrechnenden Vertragsärzte je Arztgruppe im 3. und 4. Quartal 2003 gegenüber dem Leistungsbedarf des 3. und 4. Quartals 2002 um nicht mehr als 5 Prozent ansteigen darf.

Durch die zwischenzeitlich erfolgten Änderungen des EBM zur Berechnung kurativer koloskopischer Untersuchungen kann es allein durch die Höherbewertung der entsprechenden Leistungen auch ohne eine Zunahme der Leistungshäufigkeiten zu einem prozentualen Ansteigen des Leistungsbedarfs um mehr als 5 Prozent bei bestimmten Arztgruppen kommen. Deswegen hat der Arbeitsausschuss mit dem Interpretationsbeschluss Nr. 60 festgelegt, dass für die Vergleichszeiträume identische Punktzahlen zur Ermittlung der Leistungsbedarfssteigerungen zu verwenden sind.

Interpretationsbeschluss Nr. 60 zum:

Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses, Teil B, 1.1, aus der 1. Sitzung vom 19. Dezember 2002

„Bei der Berechnung der Veränderungsrate sind auch für das Ausgangsquartal die Leistungsbewertungen in der sachlichen Zuordnung zugrunde zu legen, die im Abrechnungsquartal gelten. Zwischenzeitlich neu in den EBM aufgenommene Leistungen bleiben bei der Berechnung unberücksichtigt.“ □

Bekanntmachung

des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ein Beratungsthema zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 3. 12. 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 SGB V darüber, ob eine neue Methode ambulant zulasten der GKV verordnet werden darf. Der vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Arbeitsausschusses „Prävention“ wird folgendes Thema beraten:

„Früherkennung des Zervixcarcinoms“

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgebenden Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen und den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis

Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie gegebenenfalls von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind auf der Basis eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung als Word-Dokument möglichst in elektronischer Form einzureichen an bundesausschuss@arge-koa.de.

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Bundesausschusses per E-Mail oder unter folgender Anschrift:

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Geschäftsführung

Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Siegburg, den 3. 12. 2003

Bundesausschuss der
Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

Richtlinien

der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum EDV-Einsatz zum Zwecke der Arztabrechnung

in der Fassung vom 4. Dezember 2003

Der Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2003 aufgrund von § 295 Abs. 4 i. V. m. § 75 Abs. 7 SGB V die nachstehenden Richtlinien über den Einsatz von EDV-Systemen zum Zwecke der Abrechnung beschlossen.

Geltungsbereich:

Nachfolgende Richtlinien gelten für alle an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte, ärztlich geleiteten Einrichtungen und medizinischen Versorgungszentren, ermächtigte Ärzte, Psychologische Psychotherapeuten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten sowie die in Notfällen in Anspruch genommenen Krankenhäuser.

Diese werden im Folgenden lediglich mit dem Wort „Vertragsärzte“ bezeichnet.

1. Nach § 295 Absatz 4 SGB V haben alle Vertragsärzte ab dem 1. 7. 2004 zum Zwecke der Abrechnung ein seitens der KBV zertifiziertes Praxisverwaltungssystem einzusetzen.

§ 42 BMV-Ä, § 35 EKV bleiben unberührt.

2. Die Vertragsärzte können ihre Kassenärztliche Vereinigung längstens bis zum Beginn der flächendeckenden Einführung der Gesundheitskarte nach § 291 a SGB V beauftragen, das maschinelle Einlesen der Abrechnung durchzuführen.

Diese Richtlinien treten am 1. 1. 2004 in Kraft. □

9.4 Fragenkatalog

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss „Prävention“

Fragenkatalog zum Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“

Epidemiologie

1. Wie ist die Prävalenz, die Inzidenz und die Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms? (Wenn möglich stratifiziert nach Altersgruppen, z.B. in 5-Jahres Schritten)
2. Gibt es Risikofaktoren, die die Inzidenz bzw. den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?

Ist-Analyse und Zielsetzung

3. Gibt es Mängel in der derzeitigen Früherkennung und weiteren Abklärung? Wenn ja, welche?
4. Welches Ziel soll mit einem optimierten Screeningprogramm erreicht werden? (z.B. Senkung der Mortalität in der Ziel-/Gesamt-/Risikobevölkerung um x%)

Screening-Testverfahren

5. Welche Testverfahren sind allein bzw. in Kombination für eine Früherkennung des Zervixkarzinoms im Rahmen eines Screeningprogramms für welche Zielpopulationen (ggf. Risikogruppen) geeignet?
6. Welche Grenzwerte dieser diagnostischen Testmethoden gelten für bestimmte Stadien und wie sind sie konsentiert (cut off)?
7. Wie ist die Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte) und Reproduzierbarkeit dieser Testmethoden zu bewerten?
8. Welche zytologischen Befundklassifikationen werden in Deutschland verwendet und welches/welche sind (aus welchen Gründen) zu präferieren?
9. Welche negativen Auswirkungen sind bei welchen Testmethoden in welcher Häufigkeit hinsichtlich veranlasster Folgediagnostik und Therapie zu erwarten?

Organisation des Screenings / Testintervalle

10. Für welche Zielpopulation (Alters-/Risikogruppe) empfehlen Sie ein Screening mit den unter Frage 5 genannten Testmethoden?
11. Welche Screeningintervalle empfehlen Sie für welche Zielpopulation?
12. Welche Teilnahmerate der Zielpopulation muss für die Sicherstellung des Erfolges eines Screeningprogramms erreicht werden?
13. Sind zum Erhalt oder zur Steigerung der Teilnahmerate in der Ziel- / Risikopopulation besondere Maßnahmen notwendig und welche wären das? Wie beurteilen Sie in diesem Zusammenhang die Wertigkeit eines Einadungssystems?

Abklärungsdiagnostik

14. Mit welchen Methoden werden die bei dem von Ihnen vorgeschlagenen Screening (Frage 5) erhobenen auffälligen Befunde weiter abgeklärt? Gibt es ein standardisiertes, konsentiertes Vorgehen?

Qualitätssicherung

15. Welche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität sowohl fall-als auch programmbezogen) halten Sie bei der von Ihnen vorgeschlagenen Screeningmethode für erforderlich?
16. Welche Qualitätsvorgaben sind bei der weiteren Abklärung auffälliger Befunde zu stellen? (Zentren?)

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

17. Wie hoch sind die Screeningkosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdecktem Karzinom? Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr?
18. Wie hoch sind die Kosten der Abklärungsdiagnostik bis zur Diagnosestellung?

Ergänzung

19. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

9.5 Synopse der Stellungnahmen

I. Epidemiologie		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	Keine komplette Stellungnahme, Inzidenzrate 12/100 000/Jahr, Inz: 7 000/Jahr, 3-5% der Frauen im Alter von 25-40 Jahren sind von Krebsvorstufen betroffen.
2	Cytyc Gemany GmbH: Dossier und Appendix (mit Literatur) zum Fragenkatalog	Inz. weltweit 450 000, Mort. Weltweit 250 000, Inzidenzrate D 11.5/100 000/Jahr (2 000, höher als in europ. Ländern u. US), Rohe Inzidenzrate 12/100 000/Jahr, weltstandardisiert 11,5/100 000/Jahr, Mort. 2,3/100 000/Jahr bei 20-bis 44 -Jährigen(1995-98, in UK u. US höher), Prävalenzrate Europa 122,7/100 000/Jahr, D 137,5/100 000/Jahr (EUROPREVAL study), Risikofaktoren: v. a. onkogene HPV-Infektion, zusätzl. Sexualanamnese, Muliparität, andere Genitalinfektionen, Rauchen. Inz.: 7 000 Neuerkrankungen pro Jahr, 25% bei Frauen jünger als 43, Mort.:2 100/Jahr in Deutschland, mehr als 50% bei Frauen ab 65.
3	mtm Laboratories AG	Inz: 6 000/Jahr, Mort: 2 000/Jahr, Inzidenzrate 12/100 000/Jahr, Ziel: Integration eines möglichst objektiven zusätzlichen Parameters.
4	NorChip A.S. Medizintechnik	Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog.
5	Medical Vision Ltd. Medizintechnik	Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog. Hinweis auf m-RNA-HPV- Test, keine Literatur, keine weiteren Angaben.
6	Medite GmbH, Medizintechnik	Keine Stellungnahme, lediglich Lit.-Zitate zu den eigenen Produkten. Flüssigkeitsbasierte Abstriche werden als standardisierte Plattform für HPV und DANN-Bildzytometrie bezeichnet. Prof. Böcking (Universität Düsseldorf) leitet QS für PrepStain-SurePath Anwender.
7	Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg	Inz: 7 000/Jahr, Mort: 2 000/Jahr, Inzidenzrate < 12/100 000/Jahr, Risikofaktoren: persistierende Infektionen der Basalzellen des Epithels durch HR-HPVs, im Alter von 18-35 Jahren bis zu 30% mit onkogenen HPV-Typen infiziert, die kumulative Inzidenz dieser akuten Infektionen, die

6. Anhang

		für die Früherkennung keine Rolle spielen, liegt bei über 50%, nur 10% von diesen gehen in eine aberrante HR-HPV-Infektion mit Expression der viralen Onkogene E6 und E7 über, die eigentlich optimaler als HR-HPV gemessen werden müsste.
8	ESIDOG (Europ. Ges. für Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe)	Saarland-Daten, Mortalitätsrate im Durchschnitt 3,57/100 000/Jahr (1997-99), Hinweis auf fehlende Belege, dass sinkende Inzidenz auf das Screening zurückzuführen ist. Risikofaktoren: Persistenz von HR-HPV-DANN + Multiparität, Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Nikotinabusus, > 30 J., Immundefizit.
9	Dr. H. Neumann	Risikofaktoren: HPV u. Kofaktoren.
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	In USA: 10 500 Frauen/ Jahr erhalten die Diagnose Zervixkarzinom, 3 900 / Jahr sterben am Zervixkarzinom
11	GfV(Virologie) DGGG(Dt. Ges. f. Gyn.und Geb.hilfe) GMDS(Epidem.) DAE(Epidem.)	GKR-, Saarland-, und Globocan 2000-Daten: Inz: 7 000/Jahr, höchste Inzidenzraten in Europa mit Norwegen und Dänemark, Alterspezifische Inzidenzraten nach o. g. Quellen, standardisiert 7,7-11,5/100 000/Jahr, Altersspezifische Mortalitätsraten nach o. g. Quellen, standardisiert, stat. Bundesamt: 2,3-3,5/100 000/Jahr Risikofaktoren: persist. Infektion mit HPV, Prävalenz HR-HPV-Infekt in D altersabhängig 6,4 – 7,9%, erhöhtes Risiko für persistierende Infektion genetisch oder bei Immundefekt – außerdem: Sexualanamnese, Geburtenzahl, Rauchen, andere Genitalinfekte.
12	Balm in Gilead,USA	Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap Sensitivität, primäres Risiko: HR-HPV-Infektion.
13	Coalition of Labor Union Women	Keine Stellungnahme, Empfehlung für HPV Test und Hinweis auf mangelnde Inanspruchnahme des Pap-Testes.
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie)	Inzidenzrate:10.2/100 000/Jahr, Mortalitätsrate:4,0/100 000/Jahr (2002), Risikofaktoren: HPV (RR 50 bis > 250), Rauchen, Geburtenzahl (RR 1,5 – 3).
15	DGZ (Dt. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte	Prävalenz: 30-40/100 000, Inz. 7 000/Jahr, erster Altersgipfel 40-50 LJ, zweiter 65-75 LJ, 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten 66% bzw. 59%, Inzidenzrate:14,3/100 000/Jahr, Mortalitätsrate:3,6/100 000/Jahr, differenzierte Angaben zu Inzidenzen in

		<p>Altersgruppen.</p> <p>Hinweis, dass D im europ. Vergleich im oberen Drittel liegt.</p> <p>Höhere Inz. Treten nur in 3 anderen Ländern auf, allerdings auch deutlich höhere Ausgangswerte in D vor Screening.</p> <p>Risikofaktoren: onkogene HPV, andere Genitalinfekte, Rauchen, Sexualverhalten.</p>
16	Berufsverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie	<p>Inzidenzrate 12/100 000/Jahr, 6 754 Erkrankungsfälle/Jahr, 3 251 Sterbefälle/Jahr (Globocan 2000),</p> <p>Verlust an Lebensjahren: 9 Jahre.</p> <p>Risikofaktoren: HPV, immunolog. Faktoren, Kontrazeptiva, hohe Geburtenzahl, Rauchen, STD, z. B. Chlamydia trachomatis (WHO 2003).</p> <p>5% der Cervix-Ca kommen bei Frauen im Alter von 20-29 vor (keine Quellenangabe).</p>
17	Digene Corporation, Susan Keese, USA	<p>Inzidenzrate:18,9/100 000/Jahr, Mort.:9,1 (Daten aus Globocan 2000), differenzierte Angaben auch in absoluten Zahlen für verschiedene Länder. Hinweis, dass die Raten für D oberhalb des europäischen Durchschnitts und deutlich über den USA Daten liegen.</p> <p>Risikofaktoren: HPV-Infektion.</p>
18	Prof. Schenck, TU München	Keine Stellungnahme, dringender Hinweis auf Ausbildungsnotwendigkeit der Zytologieassistentinnen.
19	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte.
20	Deutsche STD-Gesellschaft	<p>keine Stellungnahme anhand des Fragenkatalogs, Fokussierung auf HPV als sexuell übertragbare Erkrankung</p> <p>Männlicher Sexualpartner als Überträger der Virusinfektion,</p> <p>Risikofaktor: Zahl der Sexualpartner im Leben.</p>
21	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema

II. Ist-Analyse und Zielsetzung		
1	Ärztammer Mecklenburg-Vorpommern	<p>Teilnahmerate MekPom 1997-2002: 54%, 0,4% IIID, 0,13%IVa+IVb.</p> <p>58% der invasiven Carzinome traten bei Nicht-Teilnehmerinnen auf.</p> <p>Bis zu 20% der invasiven Ca traten bei regelmäßig gescreenten Frauen auf.</p> <p>Ziel: Steigerung der Teilnahmerate.</p> <p>Verbesserung der Arbeit bei Gyn und Zytologen, Verringerung der Rate der Screeningversager.</p>
2	Cytic Germany GmbH	<p>Kolposkopie und HPV lediglich als additive Methoden erwähnt (nicht als Screening postuliert).</p> <p>Ausführungen beziehen sich auf Überlegenheit des ThinPrep-Pap-Tests im Vergleich zum konventionellen PapSmear: repräsentativere Zellproben, Prozedur von Entnahme und Präparation einfacher, Vollständigkeit des Gewinns an Zellen (nach PapSmear-Präparation nur 20% screenfähig), Reduktion nicht auswertbarer Präparate, damit weniger Beunruhigung der Frauen, geringere Recall-Rate, verbesserte Reproduzierbarkeit, höhere Sensitivität, Falsch-negativ-Raten von PapSmear von 10-50% (unadäquate Entnahme und Präparation), höherer PPV.</p> <p>Zielsetzung: Reduktion Inz., Morb. u. Mort., Verbesserung Lebensqualität der Screening-Frauen.</p>
3	mtm Laboratories AG	<p>Niedrige Teilnahmeraten, mehr als 50% aller Frauen nehmen nie oder nur sporadisch teil, in dieser Gruppe tritt die überwiegende Zahl der Zervixkarzinome auf.</p> <p>Fehlende QS Zyto</p> <p>Pap-Test hat hohe Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Raten.</p> <p>Falsch-positive Befunde führen zu hohen Belastungen.</p> <p>Häufig keine bioptische Klärung vor Konisation,</p> <p>mangelnde Reproduzierbarkeit des Pap.</p> <p>Ziel: Integration eines möglichst objektiven zusätzlichen Parameters, wie z.B. p16INK4a.</p>
4	NorChip A. S. Medizintechnik	<p>(Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog).</p> <p>Empfehlung: Entscheidung über Neuorganisation eines Screenings in D sollte bis zum Vorliegen der</p>

6. Anhang

		<p>Studienergebnisse zu Prelect HPV Proofer verschoben werden. HPV-Test ist ungeeignet für Primärscreening, da Spezifität zu niedrig.</p>
5	Medical Vision Ltd.	(Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog). Hinweis auf m-RNA HPV Test, keine Literatur, keine weiteren Angaben
6	Medite GmbH, Medzintechnik	Keine Stellungnahme, lediglich Lit.-Zitate zu den eigenen Produkten.
7	<p>Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg</p>	<p>Großer Teil der älteren Frauen suchen Gynäkologen nicht mehr regelmäßig auf und sind für opportunistisches Screening nicht erreichbar</p> <p>Fehlende QS-Zyto</p> <p>Viele kleine Labors</p> <p>Pap-Test hat hohe Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Raten, schlechte Reproduzierbarkeit. Für Pap kein Cut-off-point, etwa 4% der Abstriche werden als auffällig beurteilt, nur 0,1% sind tatsächlich HSIL.</p> <p>Falsch pos. Befunde führen zu iatrogenen Schädigung.</p> <p>Biopsische Klärung vor Konisation wird nicht routinemäßig durchgeführt, daher Übertherapien mit Schädigung (sekundäre Kosten!)</p> <p>Ziel: Test auf Dysplasie, Automatisierung der Analysen, höhere Teilnehmerate, geringerer Aufwand für Abklärungsdiagnostik.</p> <p>Veränderungen des Programms sollten mit so wenig wie möglich strukturellen Veränderungen einhergehen (negative Einflüsse auf Compliance).</p>
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb)	<p>Niedrige Pap-Sensitivität in D unter Routine Bedingungen.</p> <p>Keine QS Zyto trotz jahrzehntelanger Forderungen.</p> <p>Opportunistisches Screening.</p> <p>Fehlendes Krebsregister.</p> <p>Keine reliablen Daten zur Teilnahme.</p> <p>Keine Leitlinie zum Follow-up.</p> <p>Ziel: guter Test zum Nachweis viraler DNA, neuer Screening-Algorithmus, 80% Teilnehmerate, Verminderung der Karzinom-Inzidenz um mehr als 50%.</p>
9	Dr. H. Neumann	<p>Niedrige Teilnehmerate.</p> <p>Schlechte Abstrichtechnik, Watteträger immer noch Standard.</p>

		<p>Fehlende QS Zyto und Abstrichentnahme, Zuverlässigkeit Fixierung.</p> <p>Fehlende qualifizierte Zytoassistentinnen (Schließung der Zytoschulen)</p> <p>Mängel beim Follow up (Fehlende Kolposkopiekenntnisse, keine differenzierte Kolposkopie, zu wenige Biopsien vor Konisation mit Folge des Verlustes großer Cervixanteile u. nachfolgender Frühgeburtlichkeit.</p> <p>Ziele:</p> <p>Zervix-Ca in Früh- bzw. präinvasiven Vorstadien erkennen.</p> <p>Teilnahmeraten auf 80-90% steigern (z.B. Einladung, Erinnerung).</p> <p>Verbesserung der Abnahmetechnik (Bürsten!).</p> <p>Inzidenz und Mortalität um 50% senken.</p>
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	<p>Bei Frauen die regelmäßig einen Pap-Abstrich durchführen lassen, können 51-85% aller Zervixkarzinome entdeckt werden.</p> <p>HPV-Test: Laut einer Studie an über 11 000 Frauen beträgt die Sensitivität 97%.</p>
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb.) GMDS(Epidem.) DAE(Epidem.)	<p>Hohe Inzidenz/Mortalität bei hochfrequentem Screening-Angebot;</p> <p>Sensitivität einmaligen Pap-Abstrichs im Routinescreening in Deutschland bei 20-43,5%,</p> <p>Grund: Mangel an QS Zyto-Maßnahmen. Verweis auf Niederländische Regelungen:</p> <p>dort Nachtestung von 4%,</p> <p>pro Labor nicht mehr als 2,5% aller Diagnosen Pap IIW bzw IIID-Äquivalent</p> <p>Abnahme-und Befundungsfehler</p> <p>Niedrige Teilnehmerate besonders schwächere soziale Schichten und Frauen die nicht mehr regelmäßig Gynäkologen aufsuchen (ältere Frauen)</p> <p>Ziel: Teilnehmerate mindestens 80%, Einladungssystem</p> <p>Kolposkopie u. Biopsie sind in D nicht Routine beim Follow-up.</p> <p>Fehlende Zentren zur Abklärung unklarer Befunde.</p> <p>Bei 66,4% konisierter Frauen unauffälliges Konisat (Cave Übertherapie, hier HPV Triage sinnvoll)</p> <p>Ziel: Halbierung der jetzigen Inzidenz/Mortalitätsraten, 80% Teilnehmerate,</p> <p>Strukturen zur Dokumentation und Evaluation müssen aufgebaut werden</p>

		<p>Verbesserung QS und QM Zytologie, Senkung von falsch-negativen Befunden. Problematik Überdiagnosen und Übertherapien.</p>
12	Balm in Gilead, USA, Erline Belton	<p>einmalige Pap-Sensitivität nur 50-60% für Krebszellen. Liquid-based Sensitivität 50-85% Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap Sensitivität.</p>
13	Coalition of Labor Union Women	-
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie) Herr Meyer-Lürßen	<p>einmalige Pap Sensitivität für CIN2+ in D ist niedrig (43,5%), keine validen Daten zur kumulativen Sensitivität bei serieller Untersuchung. Hohe Mortalität bei hoher Screeningfrequenz Niedrige Teilnehmerate (nur 50% gehen zur Vorsorgeuntersuchung). Triage mit HPV PCR zur Abklärungsdiagnostik. Zu wenige Kolposkopien, keine Abrechnungsmögl. für Kolposkopien. Ziele: Senkung der Ca-Inzidenz (keine Zahlenangabe), möglichst 80% Teilnehmerate.</p>
15	DGZ (D. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte	<p>Niedrige Teilnehmeraten, Ziel: 80% in 2 Jahren. Kolposkopie nicht Bestandteil der Vorsorge, nicht vergütet. Ziel: Kolp. aufnehmen, gesondert vergüten. Mängel bei Abstrichtechnik (zwei Drittel Abnahmefehler, ein Drittel Laborfehler), sollte durch Fortbildungsmaßnahmen verbessert werden. Fehlen von ausreichender Zahl Dysplasiezentren. Keine Daten zur Ergebnisqualität in D, da nicht evaluiert. Ziel: Bis 2010 Inz. auf 11.4 senken (=20% Reduktion), regionale Varianz in Inzidenz und Mortalität ausgleichen</p>
16	Berufsverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie	<p>Programmsensitivität der Vorsorgezytologie für Diagnose eines CA, Cis, schwere Dysplasie ca. 50%. (75% insuffiziente Entnahme, 25% insuffiziente Beurteilung bei Zytologen). Programmspezifität zu niedrig bei 97%. PPV bei zytologischen IIID-Befunden für Vorhersage histologischer >=CINIII-Befunde zu niedrig bei 13-22%. PPV bei zytologischen IVa/b-Befunden für histologische >= CINIII-Befunde mit 54% zu niedrig. Negativer prädiktiver Wert bei zytologisch I/II-Befund mit 89,6% zu niedrig.</p>

		<p>Bei 46% der Gewebeentnahmen durch Konisation bzw. Biopsie wird histologisch kein maligner Befund nachgewiesen (DÄB 1989), bei 10% der gescreenten Frauen wird ein potentiell bösartiger Befund nicht entdeckt.</p> <p>Reproduzierbarkeit zytologischer Diagnostik unzureichend (62,5-90,4%).</p> <p>Rate der technisch unzureichenden Abstriche (10%) und der damit verbundenen zytologischen Wiederholungsuntersuchungen mit mindestens 10% zu hoch.</p> <p>Pap-Sensitivität in D nicht akzeptabel: ca. 50% (75% Sampling-Fehler, 25% Screening-Fehler), Pap-Spezifität 97%, Pap-PPV für IIID: 13-22%, für IVa/b: 54% - zu niedrig!</p> <p>NPV bei Normalbefund: 89,6%.</p> <p>Reproduzierbarkeit unbefriedigend, technisch mangelhafte Abstriche 10%.</p> <p>Keine Kontrollabstriche bei fehlenden endozervikalen Zellen im Abstrich.</p> <p>Ziel: Senkung von Inzidenz und Mortalität um die Hälfte.</p>
17	Digene Corp.	<p>Pap Sensitivität in D ist niedrig (40-46%), Pap ist eine subjektive Methode, erfordert Erfahrung und Standardisierung</p> <p>Verbesserungsmöglichkeit durch Kombination HPV/Pap</p>
18	Prof. Schenck, TU München	-
19	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	<p>Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen,</p> <p>ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte</p> <p>Versorgungsstandard in D ist hoch (Facharztstandard). Dennoch besonders schlechte PAap-qualität in D bei zu niedriger Vergütung.</p> <p>Ziel: QS Maßnahmen Zyto und bessere Vergütung, Evaluation und Benchmarking. Teilnehmeratensteigerung durch Remindersystem (Einladung der Nicht-Teilnehmer) alle 2 Jahre.</p>
19	Deutsche STD-Gesellschaft	<p>Bislang völlig vernachlässigter Aspekt: Übertragung der HPV-Infektion bei GV, Regression von CIN nachweisbar durch Kondomschutz!</p>
20	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	<p>keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema</p>

III. Screening-Testverfahren		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	-
2	Cytoc Germany GmbH	<p>Detaillierte Beschreibung der Einführung der Dünnschichtzyto, insbes. H. a. komb. Anwendung mit computerisierten Systemen, v. a. Anerkennung des TIS ((Thin Prep Imaging System) durch FDA 6/2003.</p> <p>Kolposkopie (ggf. m. Biopsie u. Histo) als additionelle Methode bei abnormen Pap-Test-Ergebnissen. HPV-DNA erwähnt bei Risiko-Pat., als Primärscreening noch in Diskussion.</p> <p>Vorteile der LBC u. hier insbes. von ThinPrep (i. Vergl. Zu anderen LBC-Methoden) in extenso beschrieben (s. hierzu auch andere Kapitel d. Fragenkatalogs), immer wieder Bezugnahme auf FDA-Anerkennung, auch auf Anwendung in europ. Ländern!</p> <p>Konventioneller Pap und ThinPrepPapTest als Screening-Test-Methoden angeführt.</p> <p>Befundklassifikation: Bethesda (TBS) im Vergleich zu anderen Systemen in Vordergrund gestellt, insbes. i. Hinblick auf Vereinheitlichung der unterschiedl. bis dato (1988) bestehenden Konfusionen durch die Klassifizierungen; aber auch Nachteile von Bethesda beschrieben, H.a. modifizierte Version.</p>
3	mtm LaboratoriesAG	<p>Spezifität einzelner Pap-Abstrich 95%, Sensitivität 20-95%, 50% realistisch, niedrige Reproduzierbarkeit.</p> <p>HPV nicht geeignet, da zu niedrige Spezifität, zu hohe HPV-Prävalenz mit häufigen Regressionen eines HPV-Infektes. Psychische Belastung bei vielen Frauen, die mit nicht behandelbaren, krebserregenden Viren infiziert sind, höherer Aufwand für die Follow-up-Diagnostik.</p>
4	NorChip A. S. Medizintechnik	<p>PreTect HPV-Proofer = Test auf onkogene HP-RNA. Studienergebnisse dazu: höhere Spezifität als bei HPV DNA-Test.</p> <p>Z. Zt. läuft eine Vergleichsstudie HC2 von Digene/PreTect HPV-Proofer von NorChip – Ergebnisse bis Mai/Juni 2004 zu erwarten.</p>
5	Medical Vision Ltd.	(Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog). Hinweis auf m-RNA HPV Test, keine Literatur.
6	Medite GmbH, Medizintechni	-
7	Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg	<p>Dünnschicht ist nicht abschließend beurteilbar (laufende Studien).</p> <p>HPV zur Triage von nicht eindeutigen Pap Befunden sinnvoll.</p> <p>Automatisierte Pap-Systeme „vermutlich“ günstig.</p> <p>HPV im Primärscreening derzeit nicht zu empfehlen.</p>

		<p>Neue Biomarker vielversprechend, aber noch nicht abschließend beurteilbar: Bspw p16INK4a</p> <p>Erste Daten zeigen Nachweis p16INK4a -Überexpression; ist HPV und Pap im Screening überlegen, Datenlage jedoch noch nicht ausreichend.</p> <p>Zielpopulation:sexuell aktive Frauen.</p> <p>Flächendeckendes Screening ab 20 Jahren in einjährigem Intervall.</p>
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb)	<p>Hpv-HC-2 Test (Digene) und Pap für alle Frauen ab 30 alle 3 Jahre (Frauen von 20-29 jährlich Pap).</p> <p>Rate an persist. HPV-pos. Befunden (ab 30) ist genauso hoch wie die Rate path. Pap-Tests.</p> <p>Alternativ: Primär nur HPV, reflexiv Pap, alle 3 Jahre ab 30.</p> <p>Bei HPV-pos Befund und neg. Pap Wiederholung nach 12 Monaten, dann PPV über 40%</p> <p>Befundklassifikation</p> <p>Langfristig europaweit einheitl. System anstreben, Umstellung in D auf Bethesda würde jedoch aktuell keinen Vorteil bringen.</p> <p>Selbstabstrich auf HPV bietet besondere Chancen.</p>
9	Dr. H. Neumann (Pathologe, niedergelassen, Zytolabor, FIAC, Mitglied AG Zytopathologie,DDGP)	<p>Zytol. Screening, Dünnschichtzyto, HPV, DNA-Zytometrie (jeweils ohne Konkretisierung Zielgruppe)</p> <p>“Expertenkolposkopie“ – zur Abklärung pos. Befunde anderer Screeningverfahren (Zyto)</p> <p>Zuverlässigkeit, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit der Zyto stark schwankend.</p> <p>Neue Münchner Nomenklatur (NMK) ist weiterhin zu präferieren</p> <p>Bei weit verbreiteter mäßiger/mangelhafter Zyto vermehrt Screening- u. Interpretationsfehler , z. B. falsch-neg. Fälle, überflüssige Abstrichentnahme, NW durch Übertherapie.</p> <p>Zyto-Abstrich Bürste/Spatel, Expertenkolposkopie suspekter Befunde, Dünnschicht-Zyto besser, aber nicht zu bezahlen, HPV hilfreich bei suspekten Befunden Ilw, Iik (am ASCUS), nicht bei IIID.</p> <p>Rezertifizierungsprogramm KV Bayern, Dünnschicht: SurePath/PrepStain Fa. TriPath (Fa. Medite, Prof Böcking).</p> <p>Neue Münchner Nomenklatur entspricht i. W. der zweiten Überarbeitung der Bethesdaklassifikation (TBS). Abweichung bei Ilw, Iik entsprechend ASC low ASC high bzw. bei Ihm Ilw und III. Mäßige Dysplasien Gruppe IIID entsprechend HSIL (TBS), bessere Differenzierbarkeit auf Früherkennungsformularen</p> <p>Zyto: zahlreiche falsch negative Zytofälle, zahlreiche überflüssige Abstriche in zu kurzem Zeitraum. Histologie nach rezidivierendem Pap IIID heißt (zu invasiv) 4x4x2,5 cm Messerkonisation mit Gefahr Frühgeburten, also Unter- und Übertherapie. Abhilfe: Einladungssystem, bei unauffälligem Befund Intervall 2-3 Jahre, Ilw,III</p>

6. Anhang

		zusätzliche HPV-Testung, QS Zytologie und Dysplasiesprechstunde Expertenkolposkopie
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	-
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb) GMDS(Epidem) DAE(Epidem)	<p>HPV Test:nur bei 2maliger Testung (12-18 Monate Abstand) in Kombination mit Zyto, frühestens ab 30 Jahren sinnvoll. Bei HPV-pos und Zyto-neg keine klaren Richtlinien vorhanden.</p> <p>Jetzt: HPV zur Abklärung unklarer Befunde einführen als geeignetes Mittel, um Übertherapien zu vermeiden (zitiert wird Studie, nach der der HPV-Test bei 8 466 Frauen aus der mit 2,1% häufigsten Pap IIw-Kategorie 89% der Befunde als falsch-positiv identifizierte). Nicht indiziert ist HPV-Test bei Pap IV/V-Befunden.</p> <p>HPV-Nachweis problematisch in HC2-Test, da aufgrund nicht möglicher HPV-Typendifferenzierung Persistenz nicht beurteilt werden kann, für PCR hingegen fehlen eindeutige Cut-off Werte.</p> <p>Daten aus Europastudien zu Kosten/Nutzen von HPV/Pap-Kombination primär (n=45 000) liegen Mitte 2005 vor, derzeit noch keine ausreichende Datenlage vorhanden.</p> <p>Daten zur Reduktion der ZervixCa-Inzidenz und –Mortalität müssen noch beigebracht werden (z. B. Modellregion/RCT). Dann erst sind Aussagen möglich,, ob HPV im Primärscreening sinnvoll.</p> <p>Daten zu HPV-Tests im Vergleich</p> <p>Nutzen der LBC (Dünnschicht) versus Pap ist derzeit noch umstritten.</p> <p>Befundklassifikation:München II, ist gleichwertig mit Bethesda Pap I und II normal, alle anderen erfordern an erster Stelle Abklärung durch kolposkopische Evaluation und histologische Sicherung durch Knipsbiopsie, was in Deutschland jedoch nicht der Fall ist.</p> <p>Erhebliche Übertherapie bei Einsatz von alleiniger HPV-Testung vor allem bei Frauen unter 35 Jahren, HPV auch nicht bei PAap IV/V, hingegen bei bei Pap IIw und IIID Gewinn durch wesentlich niedrigere Falsch-positive-Rate im Vergleich zur Zytologie (zitiert wird Untersuchung, nach der von 8 236 Gebärmutterhalsoperationen 66,4% ein unauffälliges histologisches Ergebnis hatten, Geraedts et al 1998)</p>
12	Balm in Gilead, USA	Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap Sensitivität
13	Coalition of Labor Union Women	-
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie) Herr Meyer-Lürßen	<p>Kombination HPV/Pap ist Pap alleine überlegen, NPW 99 % (Anwendung bei Frauen ab 30).</p> <p>Grenzwerte zu HPV PCR liegen in Kürze vor.</p> <p>HPV-Test hat gegenüber Pap den Vorteil der Automatisierbarkeit (objektiver Test).</p> <p>Negative Wirkung HPV Test: zu erwarten, wenn der Test bei unter 30-Jährigen verwendet wird (Verunsicherung der Frauen).</p>

15	<p>DGZ (D. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte</p>	<p>Pap-Test als einzelner Test mit Gesamtsensitivität von 0,51 und Gesamtspezifität von 0,98 ist nicht zufriedenstellend (Meta-Analyse 84 Einzelstudien Cory et al 1999). Programmsensitivität/Spezifität nicht bekannt.</p> <p>Falsch negative Befunde bei 50%</p> <p>Pap ist effektiv trotz niedriger Sensitivität durch kumulative Trefferquote bei jährlichem Screening-Intervall.. Dünnschicht und computergestützte Auswertungen weder medizinisch noch ökonomische effektiver. Kolposkopie (im Primärscreening) ist auch als effektiv anzusehen, Validität der Kombination von Pap + Kolposkopie müsste aber mit Studien evaluiert werden. Evidenzbasierte Altersgrenzen können derzeit nicht angegeben werden . Für obere Altersgrenze existiert keine Evidenz. Auf Boden gutartiger Erkrankung hysterektomierte Frauen können ausgespart werden. HPV als alleiniger Test für Primärscreening nicht geeignet. Zytologie-Durchschnittswerte: unklare Befunde 2%, Krebsvorstufen mit geringem Malignitätsverdacht 0,3%, mit hohem Malignitätsverdacht 0,4%, Krebsverdacht 0,02% bezogen auf Gesamtzahl der zytologischen Untersuchungen.</p> <p>Bei HPV-Test kein Konsens über Cut-off</p> <p>Psych. Belastung von Frauen mit nicht behandelbarer sexuell übertragbarer Infektion, Partnerschaftskonflikte, Befundklassifikation: München II ist bewährt</p> <p>Falsch-positive Befunde führen zu unnötigen Eingriffen mit Gefahr für nachfolgende Schwangerschaften, Unverantwortlich hohe Kosten für HPV Tests als Screening.</p>
16	<p>Berufsverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie</p>	<p>3 nach Komplexität der Methodenkombination gestufte Szenarien zur Erweiterung des Früherkennungsinstrumentariums.</p> <p>Der von den Autoren präferierte Vorschlag für ein risikoadaptiertes Abklärungsprocedere stellt eine komplexe Kombination von HPV-HR-Screening, flüssigkeitsbasierter Zytologie, Kolposkopie und DNA-Bildzytometrie in altersbezogenen Algorithmen (20-29 J. ohne HPV-Screening, ab 30 J. mit HPV-Screening) dar.</p> <p>Flüssigkeitsbasierte Zytologie spart Personal, Studien zur Sensitivität in 1-2 Jahren fertig, positives Votum von NICE. DNA-Bildzytologie immer zur Abklärung unklarer Fälle (Pap III/IIID). Nicht abklärungsbedürftig: 98,5% der 20-29 Jährigen, 92% der >30-Jährigen (für diese dann 3jähriges Screeningintervall möglich), Kolposkopie in 7,3% aller Fälle erforderlich.</p> <p>Welcher HPV-Test?</p> <p>Angaben zur Reliabilität und Genauigkeit der einzelnen Verfahren aus Einzelstudien.</p>
17	<p>Digene Corp.</p>	<p>Performancevergleich n. Cuzick 2003: HPV Sens 97%, Spez.93%, bei Pap Sens. 77%, Spez. 96%.</p> <p>HC2 HR HPV-Test ist positiv bei ca. 5 000 Kopien viraler DNA, Validitäts-parameter in Studien mit > 50 000</p>

		Patienten erhoben (Korrelation mit histolog. bestätigtem CIN2+). PCR nicht zu empfehlen.
18	Prof. Schenck, TU München	-
19	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte. Pap und Kolposkopie sind für Screening geeignet, aber zu wenige können kolposkopieren. HPV allein ist wegen niedriger Spezifität ungeeignet, wird wegen Angst der Patientinnen und Ärzte zu erheblicher Steigerung von Eingriffen führen. Konisationen steigern die Frühgeburtlichkeit erheblich. HPV kann nur eingeführt werden, wenn Expertenkolposkopie zur Abklärung zur Verfügung steht.
20	Deutsche STD-Gesellschaft	Konsequente Partneruntersuchung und –therapie
21	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema
IV. Organisation des Screenings / Testintervalle		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	-
2	Cytic Germany GmbH	ThinPrep-PapTest ist geeignete Screeningmethode für alle Frauen über 20 J. Die verbesserte Genauigkeit im Vergleich zum konventionellen Pap-Test erlaubt 2-3Jahres-Intervall (mit Kostenreduzierung). Derzeitige Teilnehmerate von 50% der Population im 1-Jahres-Screening-Intervall sollte erhöht werden (zur Erzielung besserer Outcomes). Hierzu wird Einladungsmodell vorgeschlagen.
3	mtm Laboratories AG	-
4	NorChip A.S. Medizintechnik	-
5	Medical Vision Ltd. Medizintechnik	-
6	Medite GmbH Medizintechnik	-
7	Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg	Abhängig vom Testverfahren, Vorschlag auch bei Verwendung eines molekularen Markers: 1-Jahres-Intervall ab 20. Lebensjahr.
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb)	s.o. Einladungssystem

6. Anhang

		Alternative: Arztunabhängiges Screening durch die Kassen (durch Verteilung der Selbstabstriche??)
9	Dr. H. Neumann (Pathologe, niedergelassen, Zytolabor, FIAC, Mitglied AG Zytopathologie, DDGP)	<p>20 Jahre bzw. bei Aufnahme GV durch Zytoscreening, keine obere Altersgrenze, Hysterektomierte (außer nach Konisation bzw. Hysterektomie wg CIN3) Patientinnen ausschließen.</p> <p>Intervall bei qualitativ hochwertigem Zyto-Screening 2-jährlich, Zytologie monetär stark unterbewertet, Dünnschichtzytologie sollte wirtschaftlich möglich sein.</p> <p>Teilnahme mindestens 80%, Einladungssystem</p> <p>Zytol. Screening ab Beginn sex. Aktivität, keine obere Altersgrenze, ggf. nicht mehr nach Hyst., 2jähr. Untersuchungsintervall mit Einladungssystem,</p> <p>Dünnschicht-Zyto als IGEL-Leistung!!</p>
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	-
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb.) GMDS(Epidem.) DAE(Epidem.)	<p>HPV-Test frühestens ab 30. LJ als Screening Test. Eine erhebliche Übertherapie ist zu befürchten, vor allem, wenn Frauen unter 35 Jahren HPV getestet würden.</p> <p>HPV-Test als Bestätigung/Ausschluss bei unklaren zytologischen Befunden ohne Altersgrenze.</p> <p>Keine Angaben über Zeitintervalle HPV.</p> <p>Information der Bevölkerung über HPV.</p> <p>Keine Angabe zu Altersgrenzen für Pap-Test.</p> <p>Keine Angabe für 2-jähriges Intervall für junge(?) Frauen bei guter QS Zyto.</p> <p>Doku und Evaluation notwendig. QS Zyto wie z.B. Niederlande,</p> <p>80% Teilnehmerate als Ziel. Senkung Mortalität und Inzidenz um ca. 50%.</p> <p>Einladungsverfahren, Anreizsystem für Ärzte, Bonussystem</p> <p>Randomisierte Studie zur Einführung eines risikoadaptierten Screenings n. HPV-Test ab 30-35 J. erforderlich.</p>
12	Balm in Gilead, USA	<p>Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap Sensitivität</p> <p>Beeinflussung der Teilnehmerate durch die Kirche.</p>
13	Coalition of Labor Union Women	Keine Stellungnahme, Empfehlung für HPV Test und Hinweis auf mangelnde Inanspruchnahme des Pap-Tests.

		Beeinflussung der Teilnahmerate über die Gewerkschaft.
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie)	Pap/HPV ab 30, alle 3 Jahre, Einladungsverfahren (Remindersystem), insbesondere für die „underscreened groups“. Teilnahmerate 80% pro Screeningdurchlauf, Fokus auf ältere Frauen.
15	DGZ (Dt. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte	Ab 20.LJ jährlich Pap(spätestens 3 Jahre nach GV), Verlängerung der Intervalle nur, wenn man vorher QS Maßnahmen installiert hat, die auch die Datenevaluation ermöglichen. Dann ev. Intervall auf 2 Jahre und länger, wenn hohe Teilnahmerate (mind 80%) gesichert. Teilnahme durch intensive Öffentlichkeitsarbeit steigern. In D ggf. Modellversuch mit Einladungssystem starten. Ggf. auch Bonussystem sinnvoll.
16	Berufverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Drei Vorschläge mit abgestufter Priorität:1. HPV-HR / LBC / Kolposk. / DNA-Zytom.. 2. LBC / Kolposk / DNA-Zytom. 3. Pap (mit Cervex-brush) / Kolp. / DNA-Zytom) . Die LBC- Empfehlung steht unter dem Vorbehalt, dass in künftigen Studien eine Sensit. von > 80% belegt werden kann. Screeningintervall abhängig von der Sensitivität der Methodenkombination. 1jährig, wenn nur DNA-Zytometrie etabliert wird. 2jährig, wenn Sensitivität für DNA-Zytometrie und flüssigkeitsbasierte Zytologie (LBC)> 80%. 3jährig für 20-29Jährige mit negativem HPV-Test. Einladungsmodell. HPV-Selbsttest als Bonusmodell der GKV für Frauen, die nicht an KFU teilnehmen.
17	Digene Corporation, Susan Keese, USAap	HC2 HPV und Pap als DNA -Pap alle 3 Jahre für Frauen ab 30, die in beiden Tests negativ sind. High risk-Frauen mit pos. HPV-Test alle 6-9 Monat zytologisch testen, wenn HR HPV-Infektion (setzt Nachweis riskanter Genotypen voraus). Alternativ: für Frauen ab 30: primär HPV (HC2), Pap nur für HPV positive. Bezügl. Intervalle und andere Gruppen Verweis auf Wright et. al. " interim guidance" für HPV-Anwendung.
18	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte. Remindersystem (keine genauen zeitl. Angaben zu Intervallen). QS Maßnahmen Zyto bei besserer Vergütung des Pap.

		Abklärung durch Expertenkolposkopie. Allenfalls ab 50. LJ zusätzl. Zum Pap HPV und Kolposkopie erwägen.
19	Deutsche STD-Gesellschaft	-
20	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema
V. Abklärungsdiagnostik		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	-
2	Cytec Germany GmbH	HPV, Dünnschichtzyto, Kolposkopie, ggf. m. Biopsie, Leitlinien DGGG: bei CIN 1 u. 2 PapTest u. Kolposkopie alle 3 Mon., CIN 3 sofort. Kontrollzyto plus Kolposkopie u. Biopsie. Keine Angabe, ob dies auch für das Verfahren nach ThinPrep gilt.
3	mtm Laboratories AG	Auch die histolog Diagnose hat schlechte Reproduzierbarkeit. Verweis auf Biomarker p16INK4a, der z. .Zt. in laufenden (Validierungs)Studien untersucht wird (Ende 2004/Anfang 2005 Ergebnisse).
4	NorChip A.S. Medizintechnik	-
5	Medical Vision Ltd. Medizintechnik	-
6	Medite GmbH, Medizintechnik	-
7	Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg	DGGG Leitlinien Molekularer Marker p16INK4a auch zur histologischen Abklärungsdiagnostik einsetzbar.
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb.)	Es existieren in D keine verbindlichen Leitlinie, es wird gleichzeitig auf die DGGG (AWMF) Leitlinien verwiesen. Ziel: Leitliniengestützte Therapie in Zentren.
9	Dr. H. Neumann (Pathologe, niedergelassen, Zytolabor, FIAC, Mitglied AG Zytopathologie, DDGP)	Abklärungsdiagnostik für CINIII und Karzinome. Für III, ggf. inklusive IIw, Zusatzuntersuchungen (HPV, DNA-Analyse, P16 ggf neue Marker) dafür Studien nötig Mängel beim Follow-up (Fehlende Kolposkopiekenntnisse). Zu wenige Biopsien vor Konisation mit Folge der Frühgeburtlichkeit.

6. Anhang

		<p>Verbesserung der kolposkop Diagnostik.</p> <p>Individuell zugeschnittene Zervixchirurgie, minimal invasiv.</p> <p>Zusatzuntersuchungen (HPV, etc.) bei zytol. fragl. Befunden der Gr. III.</p>
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	-
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb.) GMDS(Epidem.) DAE(Epidem.)	<p>Verweis auf DGGG Leitlinie. Abklärung in zertifizierten Dysplasiezentren.</p> <p>Methodik je nach Risikogruppe.</p> <p>Bei 2 mal HPV positiv (nach 12-18 Monaten):Kolposkopie.</p>
12	Balm in Gilead, USA	Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap Sensitivität.
13	Coalition of Labor Union Women	-
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie)	Es gibt kein standardisiertes Follow-up, aber zahlreiche Vorschläge mit Stufenschemata. Ergänzung durch Genotypisierung von HPV-Subtypen und risikostratifiziertes Vorgehen, dazu Studien erforderlich.
15	DGZ (Dt. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte	Verweis auf Leitlinien DGGG, ein Teil der Gynäkologen folge jedoch nicht diesen Empfehlungen, daher Umsetzung von QS-Leitlinien auf diesem Gebiet bedeutsam, erneute Erwähnung der Kolposkopie als bedeutsamstes Verfahren zur gezielten morphologischen Untersuchung von Zervixläsionen
16	Berufsverband Deutscher Pathologen + Deutsche Gesellschaft für Pathologie	<p>Kolposkopie bei Pap IV/V, DNA-Aneuploidie und HPV und bei unauffälligem Pap.</p> <p>Zitat der NICE Empfehlung, alle dyskariotischen Abstriche mit Kolposkopie/Biosie zu klären, bei milden Dyskariosen nach maximal 2 Abstrichen.</p> <p>DNA-Bildzytometrie bei Pap III/IIID, evtl. auch zur QS der Zytologie</p>
17	Digene Corporation, Susan Keese, USA	-
18	TU München, Prof. Schenck	-
19	der. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	<p>Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonst. Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte</p> <p>Abklärung durch Expertenkolposkopie.</p>
20	Deutsche STD-Gesellschaft	-
21	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	routinemäßige Abklärung zytologisch verdächtiger Befunde mittels DNA-Zytometrie

VI. Qualitätssicherung (siehe auch II)		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	-
2	Cytec Germany GmbH	Cytec Academy bietet strukturiertes Trainingsprogramm für alle Nutzer in D an, um die Qualität der ThinPrep Präparate zu gewährleisten. Qualitätsvorgaben für Abklärung suspekter Befunde durch die zuständigen ärztlichen Organisationen.
3	mtm Laboratories AG	-
4	NorChip A. S. Medizintechnik	-
5	Medical Vision Ltd. Medizintechnik	(Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog). Hinweis auf m-RNA HPV Test, keine Literatur, keine weiteren Angaben.
6	Medite GmbH, Medizintechnik	-
7	Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg	Färbung mit Biomarkern besser als QS-Maßnahmen p16 INK 4a Test könnte „von seiner theoretischen Konzeption her“ der erste geeignete Test sein.
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb)	BÄK Leitlinie ist überholt, nicht umgesetzt worden, umgesetzte Richtlinien nur in einzelnen Bundesländern. Für HC2 Test: Qualitätsgesicherte Zyto-labors und allgemeine Labors.
9	Dr. H. Neumann (Pathologe, niedergelassen, Zytolabor, FIAC, Mitglied AG Zytopathologie,DDGP)	Derzeitige QS-Maßnahmen nicht ausreichend. Verbesserte Ausbildung in Kolposkopie u. Mikrochirurgie. Zurzeit nicht ausreichende QS.. Bessere Vergütung macht stringente QS erst möglich, Testphase, exemplarisch KV Bayern.
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	-
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb.) GMDS(Epidem.) DAE(Epidem.)	QS Maßnahme wie in Niederlanden, Evaluation, Audits:genaue Dokumentation und Evaluation in regelmäßigen Abständen z.B. wie Finnland/England, Referenzzentren für Testverfahren an akkreditierte Einrichtungen. Abklärung bei auffälligen zytologischen Befunden durch Kolposkopie und Histopathologie in zertifizierten Dysplasiezentren (Verweis auf Kriterien der AG Kolposkopie Zervixpathologie der DGGG www.dysplasiezentren.de).

12	Balm in Gilead, USA	Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap-Sensitivität.
13	Coalition of Labor Union Women	
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie)	QS- Maßnahmen mit Dokumentationsanforderungen einführen für: Zytologie, HPV-Labor (Ringversuche), Kolposkopie.
15	DGZ (D. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte	Bundeseinheitliche QS- und Zertifizierungs-Richtlinie für Zytologie durch KBV, DGZ, AZÄD, BVP, BVF, AG Kolposkopie u. Zervixpathologie erarbeiten und rasch und flächendeckend umsetzen. Einrichtung von ausreichender Anzahl an Dysplasiezentren fördern.
16	Berufsverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Verweis auf Modell zur QS der KV Hessen. Befähigungsnachweis für Kolposkopie. Kurs und jährliche Ringversuche für DNA-Zytometrie.
17	Digene Corporation, Susan Keese, USA	-
18	TU München, Prof. Schenck	
19	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte. QS Maßnahmen Zyto einführen, mit Nachweispflicht von Statistiken, Benchmarking mit Überprüfungen bei Abweichungen.
20	Deutsche STD-Gesellschaft	QS zusammen mit DGGG, Urologen und STD-Gesellschaft.
21	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema
VII. Wirtschaftlichkeit		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	-
2	Cytec Germany GmbH	Kostenreduktion durch: Verlängerung Screeningintervall auf 2-3 Jahre bei höherer Sensitivität als konventioneller Pap. Hoher NPV für altersabh. Screeningintervall. Verringerung von WH-Untersuchungen durch bessere Beurteilbarkeit. Höhere Findungsrate (10%höhere Sensitivität spart Ther.- u. Nachsorgekosten. Daten zu Screeningkosten allgemein und Kosten pro verhindertem Ca durch ThinPrep-Test werden in den

6. Anhang

		Ergebnissen einer pharmako-ökonomischen Studie veröffentlicht (angekündigt 3/04). Gilt auch für Kosten für Abklärung bis Diagnose bei Nutzung des Tests.
3	mtm Laboratories AG	Ankündigung einer Analyse der Kosteneffizienz von Biomarkern (nach Vorliegen der angekündigten Studienergebnisse).
4	NorChip A. S. Medizintechnik	-
5	Medical Vision Ltd. Medizintechnik	Keine Stellungnahme anhand Fragenkatalog. Hinweis auf m-RNA-HPV-Test, keine Literatur, keine weiteren Angaben
6	Medite GmbH, Medizintechnik	-
7	Universitätsklinikum Heidelberg Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg	P16 INK4a Test sollte zu akzeptablen Preisen erhältlich sein.
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb.)	Mittendorf et al.(siehe links) (Pap + HPV-DNA mit 2jährigem Intervall: 70.000 US \$ pro QALY). eigene Berechnung nach EBM: HPV primär mit reflexiv Pap besser als DANN-Pap (1x pro 3 Jahre),besser als jetziges Screening, Rechenansatz?
9	Dr. H. Neumann (Pathologe, niedergelassen, Zytolabor, FIAC, Mitglied AG Zytopathologie,DDGP)	Verbot Watteträger, Spatel/Bürsten kosten 0,25€/Stück, deutliche Erhöhung der Vergütung für die mikroskopische Untersuchung (eher unterhalb von Niederlande/Schweiz) dann auch QS inkludiert.
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	-
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb.) GMDS(Epidem.) DAE(Epidem.)	Berechnung nach Mittendorf et al 2003: HPV allein oder in Kombi mit Pap kostengünstiger als Pap allein(für welche Intervalle?) „no screening“ 111,28 € pro Person Kosten für 1 Früherkennungsuntersuchung: 31,14 € Kosten für 1 Zytologie: 9,22 € Kosten für HPV (Abstrich + Test): 35,80 € Kosten für 1 Kolposkopie + Knipsbiopsie: 316 € Kosten für 1 Konisation: 1580 €
12	Balm in Gilead, USA	Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap-Sensitivität.

6. Anhang

13	Coalition of Labor Union Women	
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie)	Verweis auf dazu laufende Studie (Kosten PCR-HPV) und Verweis auf Mittendorf et.al.
15	DGZ (D. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog. tätiger Ärzte Deutschl.) BV der Frauenärzte	192 Mio Euro pro Jahr (Screening bei 80%iger Teilnahmerate von 30 Mio. Frauen bei Testkosten von 8 € ohne Folgediagnostik) Kosten pro histolog. Diagnosestellung 250 Euro. Kolposkopie 10 Euro, 1 Screeninguntersuchung 8 Euro. Modell(e) Einladungssystem(e) mit Kontrollgruppe ohne Intervention, jedoch Gefahr kostenintensiver Verteilungsbürokratie durch Einladungssystem. Bei geschätzten 2-5% HPV-pos. Frauen (400.000-1 Mill.) in der Screeningpopulation (20 Mill.) führt der HPV-Test zu einer "unverantwortlichen Kostenexplosion".
16	Berufsverband Deutscher Pathologen + Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Verweis auf Mittendorf et al. (2003) Kosten für 1 Kolposkopie: 8,32 € Kosten für 1 DNA-Bildzytometrie: 43,43 € Kosten für 1 flüssigkeitsbasierte Zytologie: 36,72 €
17	Digene Corporation, Susan Keese, USA	-
18	TU München, Prof. Schenck	
19	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte. Kosten einer Expertenkolposkopie: 80 Euro. Hinweis auf finanzielle Belastung durch Frühgeburtlichkeit bei zu vielen unnötigen Konisationen, die insbesondere bei HPV als Primärtest zu erwarten sind. Warnung vor Priorisierung von Labormedizin durch Vergütungsregelungen. Expertenkolposkopie muss honoriert werden
19	Deutsche STD-Gesellschaft	-
20	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema

VIII. Ergänzung		
1	Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern	-
2	Cytoc Germany GmbH	<p>Beschreibung des ThinPrep-Pap-Tests als standardisierte und reproduzierbare Dünnschichtmethode.</p> <p>Ziel: computergesteuertes Vorscreenen zur Herstellung standardisierter und reproduzierbarer zytologischer Präparate.</p> <p>Minimierung des Abnahmefehlers durch standardisierte Abnahmetechnik und fast 100%ige Konservierung des Abstrichmaterials.</p> <p>Reduktion falschneg. Befunde um bis zu 40% (Screening Error).</p> <p>Kosten-Nutzen-Analyse in Auftrag, Abschluss für Ende 03/Anf. 04 zu erwarten. Planung einer deutschen prospektiven Studie, Vorbereitung einer Zusammenstellung evidenzbasierter Daten.</p>
3	mtm Laboratories AG	-
4	NorChip A. S. Medizintechnik	-
5	Medical Vision Ltd. Medizintechnik	-
6	Medite GmbH, Medizintechnik	-
7	<p>Universitätsklinikum Heidelberg</p> <p>Von Knebel Döberitz, zur Hausen, Dallenbach-Hellweg</p>	-
8	ESIDOG (Europ Ges. für Infekt.-krank in Gyn und Geb.)	<p>Datenlage der in 2004 zum Abschluss kommenden Studien ist ausreichend für HPV+Pap ab 30 zum Primärscreening.</p> <p>RCT dazu ist ethisch nicht vertretbar.</p>
10	Dr. H. Neumann (Pathologe, niedergelassen, Zytolabor, FIAC, Mitglied AG Zytopathologie, DDGP)	Änderungen durch Studien vorbereiten bzw. begleiten, Ergebnisse des Qualitätsmanagements sollten zur regelmäßigen Überprüfung der Verfahrensregeln führen.
10	Sarah Bollinger; Director of Public Policy, Woman in Government	-
11	GfV(Virologie) DGGG(Gyn/Geb..) GMDS(Epidem.)	<p>Empfehlung:</p> <p>RCT zu HPV im Primärscreening in D. mit Endpunkten Inzidenz und Mortalität.</p>

6. Anhang

	DAE(Epidem.)	
12	Balm in Gilead, USA	Keine Stellungnahme, lediglich Empfehlung für HPV-Test und Hinweis auf niedrige Pap-Sensitivität
13	Coalition of Labor Union Women	
14	VDGH (Verband der Diagnostica-Industrie)	Hinweis auf HPV PCR Tests der Firma Roche, neuere Entwicklungen bei mtm.
15	DGZ (D. Ges. f. Zytologie) AG Kolp. und Zervixpathol. der DGGG AZAED (AG zytolog.tätiger.Ärzte Dt.) BV der Frauenärzte	Keine Eignung von HPV, Kostenexplosion bei HPV bzw. Dünnschichzytologie im Primärscreening zu erwarten.
16	Berufsverband Deutscher Pathologen und Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Vor einer Entscheidung über neues Zervix-Ca-screening:für Konzept in Dt. sollten die Resultate laufender Studien zu p16INK4a abgewartet werden (Etwa 2005)
17	Digene Corporation, Susan Keese, USA	-
18	TU München, Prof. Schenck	
19	Dr. Menton, Universität Tübingen, mit Unterstützung der AG f. Kolp./Zyto. DGGG	Ergänzende Stellungnahme zu ausgewählten Fragen, ansonsten Verweis auf Stellungnahme DGZ/ DGZ, AG Kolp/Zyt DGGG, AZÄD, BV der Frauenärzte
20	Deutsche STD-Gesellschaft	Interdisziplinäre Strategie verfolgen, Hinweis auf in wenigen Jahren mögliche HPV Impfungen
21	Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Cytopathologie, Prof. Dr. med. A. Böcking	keine Stellungnahme, sondern nur Erläuterungen zur DNA-Zytometrie und Nennung von Publikationen zu diesem Thema

9.6 Liste der in den Stellungnahmen zitierten Literatur

<http://bethesda2001.cancer.gov/postwrkshp-recs.html> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

<http://www.akademie-morphologie.de> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 417-427.

Stellungnahme von: Digene Corporation

Bundesgesundheitsbericht Deutschland 1998. <http://www.gbe-bund.de> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Cervical Cytology Screening. ACOG Practice Bulletin - Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *ACOG Practice Bulletin* 2003; 45: 1-11.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Ein Springseil als Belohnung für gesundheitsbewusstes Verhalten: 500 Punkte extra für das Sportabzeichen: Versicherungen im Vergleich. *FAZ* 2004; (7): 45.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Epidemiologisches Krebsregister Saarland, 2000.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. 2001.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Krebsregister Rheinland-Pfalz. Jahresbericht 1998.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Leitlinie der AG Zervixpathologie und Kolposkopie. Leitlinien-Kurzfassung im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostische und therapeutische Standards bei intraepithelialen Neoplasien und frühinvasiven Karzinomen des unteren Genitaltraktes der Frau (ICD10). Stand: 15 Juni 2000, München.

<http://www.ag-cpc.de/leitlinien.html> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 1994; 91 (6): 368.

Stellungnahme von: Cytyc; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Proposed guidelines for secondary screening (rescreening) instruments for gynecologic cytology. Intersociety Working Group for Cytology Technologies. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 273 ; 1311-276 ; 1314.

Stellungnahme von: Cytyc

Scottish Cervical Screening Programm: Steering Group Report on the feasibility of Introducing liquid based cytology. January 2002.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *Acta Cytol* 1992; 36 (3): 273-6.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Vereinbarung zu Qualifikationsvoraussetzungen gemäß §135 Abs. 2 SGB zur Durchführung von zytologischen Untersuchungen zur Diagnostik der Karzinome des weiblichen Genitales (letzte Fassung vom 01.10.1994). Rechtsquellensammlung der KBV, Stand 30.03.1998.

<http://daris.kbv.de>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Willkommen auf dysplasiezentren.de (Stand März 2004). www.dysplasiezentren.de, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

World Health Organization International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2000 Database, Version 1.0.* <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

Abulafia O, Sherer DM. Automated cervical cytology: meta-analyses of the performance of the AutoPap 300 QC System. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54 (7): 469-76.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003; 90 (1): 137-44.

Stellungnahme von: Cytoc

Adcock LL, Julian TM, Okagaki T, Jones TK, Prem KA, Twiggs LB, Potish RA, Phillips GL. Carcinoma of the uterine cervix FIGO Stage I-B. *Gynecol Oncol* 1982; 14 (2): 199-208.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Evaluation of cervical cytology. *Rockville: AHCPR, 1999.*

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Systematic Evidence Review Number 25: Screening for Cervical Cancer. Technical Support of the U.S. Preventive Services Task Force. *Research Triangle Institute/University of North Carolina: AHRQ, 2003.*

Stellungnahme von: Cytoc

Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol* 2003; 16 (7): 665-673.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Alasio LM, Alphandery C, Grassi P, Ruggeri M, De Palo G, Pilotti S. Performance of the AutoPap Primary Screening System in the detection of high-risk cases in cervicovaginal smears. *Acta Cytol* 2001; (5): 704-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Ali TZ, Mathew S, Henry MR, Zakowski MF, Rosenthal DL, Ali SZ. A morphologic analysis of malignant cells in liquid-based (LB) gynecologic cytology (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 947.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Ali TZ, Mathew S, Henry MR, Zakowski MF, Rosenthal DL, Ali SZ. Tumor diathesis in liquid-based (LB) gynecologic cytology: A morphologic analysis with emphasis on its diagnostic usefulness (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 947.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Altenhofen L, Brenner G, Lang A. Krankheitsfrüherkennung Krebs. Männer und Frauen. Teilnahmeinschätzung für das Jahr 2000 - Bundesgebiet. Zentralinstitut für die Kassenärztliche

Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. (ZI) Köln, 2001. http://zi-koeln.de/themen/praev/lang/down/KFU2000_Tbbd.pdf, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Altermatt HJ, Wyler K, Fravi R, Liu X, Kraft R, Dreher E. Zervix-Zytologie: Cervex-Brush versus konventioneller Watteträger. [Cervix cytology: Cervex Brush versus conventional cotton swab]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86 (24): 1029-33.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Amadori A, de Lillo M, Caprara L, Cortecchia S, Bondi A. Il ThinPrep Pap test nello screening di popolazione. [The ThinPrep Pap test in population screening]. *Pathologica* 2002; 94 (5): 276-9.

Stellungnahme von: Cytoc

American Cancer Society. Detailed Guide: Cervical Cancer: Do we know what causes cervical cancer? <http://www.cancer.org>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

American College of Obstetricians and Gynecologists News Release. Cervical cancer screening: Testing can start later and occur less often under new ACOG recommendations. July 31, 2003. http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr07-03-01.cfm, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

Anderson TL. Automatic Screening of Conventional Cytologic Smears: The AutoPap 300 QC System: In: Tutorial of Cytology, 1994. S. 306-11.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Anguenot JL, de Marval F, Vassilakos P, Auckenthaler R, Ibecheole V, Campana A. Combined screening for Chlamydia trachomatis and squamous intra-epithelial lesions using a single liquid-based cervical sample. *Hum Reprod* 2001; 16 (10): 2206-22.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2209-14.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Aponte-Cipriani SL, Teplitz C, Rorat E, Savino A, Jacobs AJ. Cervical smears prepared by an automated device versus the conventional method. A comparative analysis. *Acta Cytol* 1995; 39 (4): 623-30.

Stellungnahme von: Cytoc

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 3rd Edition, 2002.

<http://www.rki.de/GBE/KREBS/BROSCHUERE2002/BROSCHUERE2002.PDF>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. *Saarbrücken: 2000, www.rki.de*

Stellungnahme von: GMDS; Prof. Weissenbacher, Uni München

Armstrong GP, Moriarty HT, Krajewska I. An in-house evaluation of the ThinPrep split-sample Pap test. *Australian Journal of Medical Science* 2002; 23 (4): 162-73.

Stellungnahme von: Cytoc

Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43 (1): 81-5.

Stellungnahme von: Cytoc; Dr. Neumann, FIAC

Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 178-

184.

Stellungnahme von: Cytoc; Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC). Review of automated and semi-automated cervical screening devices. AHTAC Publications approval No. 2416. *Canberra: AHTAC, Commonwealth Department of Health and Family Services, 1998.*

Stellungnahme von: Cytoc

Awen C, Hathway S, Eddy W, Voskuil R, Janes C. Efficacy of ThinPrep preparation of cervical smears: a 1,000-case, investigator-sponsored study. *Diagn Cytopathol* 1994; 11 (1): 33-36.

Stellungnahme von: Cytoc

Baker JJ. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: a comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagn Cytopathol* 2002; 27 (3): 185-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Barres D, Bergeron C. Reproductibilite du diagnostic cytologique: etude du CRISAP Ile-de-France. [Reproducibility of cytologic diagnosis: study of CRISAP Ile-de-France]. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28 (2): 120-6.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kurman RJ, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 1993; 20 (5): 274-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265 (4): 472-7.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Bayrle W. Kritische Betrachtungen zur Rate der "falsch negativen" Befunde in der gynakologischen Zytologie. [Critical observations on the rate of "False Negative" findings in gynecologic cytology (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37 (10): 864-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Becker N, Wahrendorf J. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. 3. Aufl. *Berlin: Springer, 1997, S.386-403.*

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Beerman H, Kuenen-Boumeester V. Liquid-based cytology in routine daily practice (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 91.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, Pan QJ, Fischer C, Lorincz A, Zahniser D. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83 (2): 439-444.

Stellungnahme von: Digene Corporation

Belinson JL, Pan QJ, Biscotti C, Wu LY, Pretorius RG, Li L, Elson P, Rong SD, Zhang WH, Qiao YL. Primary screening with liquid-based cytology in an unscreened population in rural China, with an emphasis on reprocessing unsatisfactory samples. *Acta Cytol* 2002; 46 (3): 470-4.

Stellungnahme von: Cytoc

Beller FK, Brecht JG, Schmidt EH, Schwartz FW. Nutzen der Kolposkopie bei Krebsfrüherkennungs-Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1982; 79 (9): 33.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, Cas F, Ayivi J, Huynh B, Barrasso R. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001; 45 (4): 519-24.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Berkowitz RS, Ehrmann RL, Lavizzo-Mourey R, Knapp RC. Invasive cervical carcinoma in young women. *Gynecol Oncol* 1979; 8 (3): 311-6.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (2): 308-317.

Stellungnahme von: Cytyc; Berufsverband Deutscher Pathologen

Berry M, Bentz JS, Farnsworth R, Marshall CJ. Evaluation of the AutoPap 300 QC System for Improving Detection of Endometrial Disease. *Acta Cytol* 1998; 42: 1252.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bibbo M. AutoPap 300 QC System: Thomas Jefferson Hospital Experience (Abstract). *Acta Cytologica* 1998; 42: 463.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bibbo M, Hawthorne C, Zimmerman B. Does use of the AutoPap assisted primary screener improve cytologic diagnosis? *Acta Cytol* 1999; 43 (1): 23-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bibbo M, DeCecco J, Kovatich AJ. P16INK4A as an adjunct test in liquid-based cytology. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25 (1): 8-11.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Bibbo M, Hawthorne C. Performance of the AutoPap primary screening system at Jefferson University Hospital. *Acta Cytol* 1999; 43 (1): 27-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bibbo M, Klump WJ, DeCecco J, Kovatich AJ. Procedure for immunocytochemical detection of P16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *Acta Cytol* 2002; 46 (1): 25-9.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Biesterfeld S, Reus K, Bayer-Pietsch E, Mihalcea AM, Bocking A. DNA image cytometry in the differential diagnosis of endocervical adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 93 (2): 160-4.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Biesterfeld S, Gerres K, Fischer-Wein G, Bocking A. Polyploidy in non-neoplastic tissues. *J Clin Pathol* 1994; 47 (1): 38-42.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bigras G, Malgorzata AR, Lambercy JM, Kunz B, Chatelain JP, Reymond O, Cornaz D. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2003; 7 (3): 168-74.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Biscotti CV, O'Brien DL, Gero MA, Gramlich TL, Kennedy AW, Easley KA. Thin-layer Pap test vs. conventional Pap smear. Analysis of 400 split samples. *J Reprod Med* 2002; 47 (1): 9-13.

Stellungnahme von: Cytyc

Bishop JW. Cellularity of AutoCyte PREP cervical cytology slides (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 813.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW, Chevront DA. Effect of preparation method on Feulgen morphometry (Abstract). *Acta Cytologica* 1999; 43 (5): 965.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW. Liquid-based preparations: Optimized samples for automated screening (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 95.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW, Wang B. Liquid-based Thin-Layers in Fine Needle Aspiration (Abstract). *Acta Cytologica* 1999; 43 (5): 965-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW. Machine Scoring of HER2/NEU Immunohistochemical Stains (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 45 (1): 95.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW, MacFarlane K, Chevront D, Sims KL. Cell recovery and appearance in thin-layer preparations in nongynecologic cytology. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20 (4): 229-237.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW, Sims KL. Cellular morphometry in nongynecologic thin-layer and filter cytologic specimens. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20 (4): 257-67.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW. Cellularity of liquid-based, thin-layer cervical cytology slides. *Acta Cytol* 2002; 46 (4): 633-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW. Comparison of the CytoRich system with conventional cervical cytology. Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 15-23.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi MH. Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 189-97.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bishop JW, Marshall CJ, Bentz JS. New technologies in gynecologic cytology. *J Reprod Med* 2000; 45 (9): 701-19.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Black-Schaffer WS. Choosing between competing technologies in the cytology laboratory. *Clin Lab Med* 2003; 23 (3): 681-vii.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33 (7): 1075-107.

Stellungnahme von: mtm Laboratories; Cytyc; Berufsverband Deutscher Pathologen

Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening, Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Dtsch Arztebl* 2003; 100 (3): A132-6.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Blokzijl JH. Thin layer: Advantage in diagnostics? (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 96.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bocking A, Motherby H. [Assessment of cervical dysplasia with DNA image cytometry] Abklärung zervikaler Dysplasien mittels DNA-Bild-Zytometrie. *Pathologe* 1999; 20 (1): 25-33.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bocking A, Adler CP, Common HH, Hilgarth M, Granzen B, Auffermann W. Algorithm for a DNA-cytophotometric diagnosis and grading of malignancy. *Anal Quant Cytol* 1984; 6 (1): 1-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bocking A, Giroud F, Reith A. Consensus report of the ESACP task force on standardization of diagnostic DNA image cytometry. European Society for Analytical Cellular Pathology. *Anal Cell Pathol* 1995; 8 (1): 67-74.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bocking A, Chatelain R. Diagnostic and prognostic value of DNA cytometry in gynecologic cytology. *Anal Quant Cytol Histol* 1989; 11 (3): 177-86.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bocking A, Nguyen VQH. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma. *Cancer* 2004; 102 (1): 41-54.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bocking A, Hilgarth M, Auffermann W, Hack-Werdier C, Fischer-Becker D, von Kalkreuth G. DNA-cytometric diagnosis of prospective malignancy in borderline lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1986; 30 (6): 608-15.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bolick DR, Ke Lin K. Effectively implementing the Bethesda System 2001 Guidelines on specimen adequacy (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 929.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bolick DR, Staley BE, Ke Lin K. Establishing diagnostic curves to estimate the false negative proportion of Paps due to low cellularity (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 965.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bolick DR. Trend analysis of quantitative adequacy data by age and diagnosis in AutoCyte PREP specimens (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 830.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 209-213.

Stellungnahme von: Cytoc

Bollmann R, Böcking A. Prognostische Validität der DNA-Bildzytometrie bei Dysplasien in Gebärmutterhalsabstrichen. 80. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Dresden 27.05.-01.06.1996. *Verh Dt Ges Path* 1996; 80: 577.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bollmann R, Mehes G, Torka R, Speich N, Schmitt C, Bollmann M. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance: human papillomavirus typing and DNA ploidy analysis from liquid-based cytologic samples. *Cancer* 2003; 99 (2): 113-7.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Bollmann R, Bollmann M, Henson DE, Bodo M. DNA cytometry confirms the utility of the Bethesda system for the classification of Papanicolaou smears. *Cancer* 2001; 93 (3): 222-8.

Stellungnahme von: Cytoc; Berufsverband Deutscher Pathologen

Bollmann R, Mehes G, Torka R, Speich N, Schmitt C, Bollmann M. Human papillomavirus typing and DNA ploidy determination of squamous intraepithelial lesions in liquid-based cytologic samples. *Cancer* 2003; 99 (1): 57-62.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Boman F, Farre I, Farine MO, Leroy JL, Gauthier A, Querleu D, Vacher-Lavenu MC. Pourquoi nous préférons la technique en couche mince aux frottis cervico-utérins conventionnels. Etude en double aveugle de 473 prélèvements. [Why we prefer the thin layer technique to conventional Pap smears. A double-blind study of 473 specimens]. *Clin Exp Pathol* 1999; 47 (2): 81-7.

Stellungnahme von: Cytoc

Bonfiglio TA, Erozan YS. Gynecologic Cytopathology. In: **Atkinson KM.** Specimen Collection and Determinants of Adequacy. Philadelphia: Lippencott-Raven, 1997.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Boon ME, Graaff Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta Cytol* 1989; 33 (6): 843-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Borras JM, Guillen M, Sanchez V, Junca S, Vicente R. Educational level, voluntary private health insurance and opportunistic cancer screening among women in Catalonia (Spain). *Eur J Cancer Prev* 1999; 8 (5): 427-34.

Stellungnahme von: Cytoc

Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, Clavel C. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102 (5): 519-25.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; Digene Corporation

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55 (4): 244-65.

Stellungnahme von: GMDS; NorChip; Digene Corporation; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur HH. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984; 3 (5): 1151-7.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; Berufsverband Deutscher Pathologen

Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Update on cancer control in women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70 (2): 263-303.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Böcking A. Abklärung plattenepithelialer Dysplasien mittels DNA-Bildzytometrie. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95 (12): A 658-63.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Böcking A, Nguyen VQH, Reich O, Pickel H. Abnormer Pap-Strich: DNA-Bildzytometrie ermittelt Progressionsrisiko. *Frauenarzt (in press)* 2004.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Böcking A. Die Bedeutung der statischen DNA-Zytometrie bei Dysplasien des Plattenepithels. In: **Fortschritt und Fortbildung in der Medizin**, 21. Deutscher Ärzteverlag 1997/1998.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Böcking A. DNA-measurements. When and Why? In: **Wied GL, Kleeber CM et al (Eds).** Compendium on quality assurance, proficiency testing and workload limitations in clinical cytology. *Tutorials of Cytology*, Chicago: 1995. S. 170-88.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Böcking A. Identifizierung progredienter Dysplasien des Plattenepithels. *MTA-Dialog* 2002; 6 (3): 490-4.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Böcking A, Stockhausen J, Meyer-Ebrecht D. Towards a single cell cancer diagnosis. Multimodal and monocellular measurements of markers and morphology (5M). *Cell Oncol (in press)* 2004.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Braly P. Preventing cervical cancer. *Nat Med* 1996; 2 (7): 749-51.

Stellungnahme von: GMDSt; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical cancer screening devices: A systematic review. *NZHTA Report* 2000; 3 (1).

Stellungnahme von: Cytoc; Dr. Neumann, FIAC

Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. *JAMA* 1999; 281 (4): 347-353.

Stellungnahme von: Cytoc; Medite Medientechnik

Brumit MC, Boudreaux CW, King JA, Carter JE, Avery BK. AutoCyte PREP thin-layer Pap: Consistency between consecutive slide preparations (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 829.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen ("Krebsfrüherkennungsrichtlinien" zuletzt geändert 15.12.2003). Rechtsquellensammlung der KBV, Stand 30.03.1998. <http://daris.kbv.de>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. SGB V im Sozialgesetzbuch. Sonderausgabe des Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Stand: 15. März 2000. München: Beck, 2000.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Buntinx F, Brouwers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ* 1996; 313 (7068): 1285-90.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC; Medite Medizintechnik

Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, Donovan J. Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears. Practical considerations. *Acta Cytol* 1995; 39 (4): 631-642.

Stellungnahme von: Cytoc

Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, Landesman SH.

Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996; 23 (4): 333-41.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Büttner HH, Marquardt K, Broschewitz U, Barten M. Zytologische Krebsvorsorge am

Gebärmutterhals: 6-Jahres-Ergebnisse in Mecklenburg-Vorpommern. *Publikationsmanuskript* 2004.

Stellungnahme von: Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Cahill ME. The Professional Guide to Diseases, 5th edition. *Springhouse Corporation, 1995.*

Stellungnahme von: Cytoc

Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D, McCluggage WG. Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. *Histopathology* 2002; 41 (4): 313-21.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Assessment of Techniques for Cervical Cancer Screening. Report 1997: 2E. *CCOHTA, 1997.*

Stellungnahme von: Cytoc

Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med* 1996; 334 (16): 1030-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Cannon JM, Blythe JG. Comparison of the Cytobrush plus plastic spatula with the Cervex Brush for obtaining endocervical cells. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (4 Pt 1): 569-72.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep Pap Test: performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer* 1999; 87 (3): 105-2.

Stellungnahme von: Cytoc

Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 20-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346 (15): 1105-12.

Stellungnahme von: Cytoc

Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR, Rush BB, Demuth F, Schiffman M. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002; 95 (10): 2145-51.

Stellungnahme von: Digene Corporation

Castle PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz A. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (11): 1394-9.

Stellungnahme von: Digene Corporation

Cecchini S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Iossa A, Ciatto S. Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical cancer. *Tumori* 1993; 79 (1): 22-5.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Center of Disease Control and Prevention (CDC). Invasive cervical cancer among hispanic and non-hispanic women - United States, 1992-1999. *MMWR* 2002; 51: 1067-70.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Chacho MS, Schofield K, Kowalski D, Ocal I. Performance of the FocalPoint instrument in analyzing conventional Pap smears from a general population (Abstract). *Acta Cytologica* 2002;

46 (5): 957.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Chacho MS, Mattie ME, Schwartz PE. Cytohistologic correlation rates between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep cervical cytology: a comparison. *Cancer* 2003; 99 (3): 135-40.

Stellungnahme von: Cytoc

Chang AR, Lin WF, Chang A, Chong KS. Can technology expedite the cervical cancer screening process? A Hong Kong experience using the AutoPap primary screening system with location-guided screening capability. *Am J Clin Pathol* 2002; 118 (3): 437-43.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Chatelain R, Willms A, Biesterfeld S, Auffermann W, Bocking A. Automated Feulgen staining with a temperature-controlled staining machine. *Anal Quant Cytol Histol* 1989; 11 (3): 211-7.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Chatelain R, Schunck T, Schindler EM, Schindler AE, Bocking A. Diagnosis of prospective malignancy in koilocytic dysplasias of the cervix with DNA cytometry. *J Reprod Med* 1989; 34 (8): 505-10.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

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. *Cancer* 2003; 99 (6): 331-5.

Stellungnahme von: Cytoc

Chevront D, Elston R, Bishop J. Impact of CytoRich on Workload in a Gyn Cytology Laboratory (Abstract). *American Journal of Clinical Pathology* 1996; 105: 517.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 84 (12): 1616-23.

Stellungnahme von: Cytoc; Prof. Weissenbacher, Uni München; VDGH; Digene Corporation

Clavel C, Masure M, Levert M, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus detection by the hybrid capture II assay: a reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. *Diagn Mol Pathol* 2000; 9 (3): 145-50.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80 (9): 1306-11.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Coibion M, Autier P, Vandam P, Delobelle A, Huet F, Hertens D, Vosse M, Andry M, De Sutter P, Heimann R. Is there a role for cervicography in the detection of premalignant lesions of the cervix uteri? *Br J Cancer* 1994; 70 (1): 125-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 4): S1-38.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Colgan TJ. The Canadian Experience with the AutoPap 300 QC System (Abstract). *20th International Tutorial on Clinical Cytology*, 1996.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Colgan TJ, Patten SF, Jr., Lee JS. A clinical trial of the AutoPap 300 QC system for quality control of cervicovaginal cytology in the clinical laboratory. *Acta Cytol* 1995; 39 (6): 1191-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Colgan TJ, Bon N, Lee JS, Patten SF, Jr. AutoPap 300 QC system scoring of cervical smears without "epithelial cell abnormalities". *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 45-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Colgan TJ, Smith J, Patten SF, Jr., Lee JS. Enhancing the performance of the AutoPap 300 QC system with optimal staining and presentation of cervical smears. *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 50-5.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Corkill M, Knapp D, Hutchinson ML. Improved accuracy for cervical cytology with the ThinPrep method and the endocervical brush-spatula collection procedure. *J Lower Gen Tract Dis* 1998; 2: 12-6.

Stellungnahme von: Cytoc

Corkill M, Knapp D, Martin J, Hutchinson ML. Specimen adequacy of ThinPrep sample preparations in a direct-to-vial study. *Acta Cytol* 1997; 41: 39-44.

Stellungnahme von: Cytoc

Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, Labbe S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003; 326 (7392): 733.

Stellungnahme von: Cytoc

Crum CP. The beginning of the end for cervical cancer? *N Engl J Med* 2002; 347 (21): 1703-5.

Stellungnahme von: Cytoc

Cuschieri K, Whitley MJ, Cubie HA. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence - implications for cervical disease progression and monitoring. *J Med Virol (in press)* 2004.

Stellungnahme von: NorChip

Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, van Ballegooijen M, van den AE. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3 (14): i-196.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999; 81 (3): 554-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P.

Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362 (9399): 1871-6.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; VDPH; Digene Corporation; Berufsverband Deutscher Pathologen

Davis-Devine S, Adams CL, Madison-Henness D, Freund GG. The TriPath Care Technologies FocalPoint slide imager is very effective at identifying abnormal GYN cervical cytologies using SurePath prepared slides (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 951.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Day SJ, Deszo EL, Freund GG. Dual sampling of the endocervix and its impact on AutoCyte Prep endocervical adequacy. *Am J Clin Pathol* 2002; 118 (1): 41-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

de Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, Thioux M, Bouillac C, Labbe S, Cartier I, Zioli M, Dosda A, Le Gales C, Molinie V, Vacher-Lavenu MC, Cochand-Priollet B, Vielh P, Magdelenat H. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *Am J Clin Pathol* 2003; 120 (4): 492-9.

Stellungnahme von: NorChip

De Punzio C, Teti G, Rosi F, Facchini V, Nuzzi FM, Weiss C, Fioretti P. Colposcopy examination: not complementary but indispensable in preventing tumour pathology of the cervix.

Eur J Gynaecol Oncol 1982; 3 (3): 229-40.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

de Sanjose S, Bosch FX, Munoz N, Shah K. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci Publ* 1997; (138): 309-17.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Degener DF. Handling of Bloody Samples with Liquid-Based Preparations. Abstract from the 49th ASC Meeting. *Acta Cytol* 2001; 45: 841.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Department of Health (Eds). Cervical Screening Programme, England 1997-98. (Department of Health Statistical Bulletin). 1999.

Stellungnahme von: GMDS

Department of Health Statistical Bulletin England. Government Statistical Service Bulletin. Department of Health Statistical Bulletin, Cervical Screening Programme. England 1997-98.

Stellungnahme von: Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale (Stand April 2003).

<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/gyn-o004.htm> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3rd Edition.

<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/onko-033.htm> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

Deutsche Krebsgesellschaft, DGGG. Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der DGGG 2000. *Frauenarzt* 2001; 41: 1121.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Deutsche Krebsgesellschaft. der Deutschen Krebsgesellschaft zur Früherkennung der Karzinome der Zervix, Vulva, Vagina. *Frauenarzt* 2001; 42: 1167.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123 (9): 817-21.

Stellungnahme von: Cytoc

Dörrer R. Konzept und Anwendungen Klinische Zytologie, Systeme AutoCyte PREP und AutoCyte SCREEN. In: **Schenk U; et al (Eds).** Referate. 14. Fortbildungstagung für Klinische Zytologie. München, 1997.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Drijkoningen M, Gabriel C. Cytology of Effusions: The Usefulness of AutoCyte PREP. Machine Scoring of HER2/NEU Immunohistochemical Stains (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 45 (1): 115.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Duensing S, Munger K. Centrosome abnormalities and genomic instability induced by human papillomavirus oncoproteins. *Prog Cell Cycle Res* 2003; 5 383-91.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

Duensing S, Munger K. Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. *Oncogene* 2002; 21 (40): 6241-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Duensing S, Munger K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer Res* 2002; 62 (23): 7075-82.

Stellungnahme von: NorChip

Duerst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur HH. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80 (12): 3812-5.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Duesberg PH. Are cancers dependent on oncogenes or on aneuploidy? *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 143 (1): 89-91.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Duesberg PH, Ruhong L, Rasnick D, Fabarius A, Hehlmann R. Carcinogenesis by aneuploidization. In: **1. Conference of Aneuploidy and Cancer.** Scientific Program & Abstracts. 23.-26.01.2004 Oakland, California, USA. S. 19-25.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Duesberg P, Li R, Rasnick D, Rausch C, Willer A, Kraemer A, Yerganian G, Hehlmann R. Aneuploidy precedes and segregates with chemical carcinogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 119 (2): 83-93.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Duesberg P, Rasnick D. Aneuploidy, the somatic mutation that makes cancer a species of its own. *Cell Motil Cytoskeleton* 2000; 47 (2): 81-107.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Duesberg P, Li R. Multistep carcinogenesis: a chain reaction of aneuploidizations. *Cell Cycle* 2003; 2 (3): 202-10.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Dupree WB, Suprun HZ, Beckwith DG, Shane JJ, Lucente V. The promise and risk of a new technology: The Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer* 1998; 84 (4): 202-7.

Stellungnahme von: Cytoc

ECRI Health Technology Assessment Information Service. Automated monolayer slide preparation systems for Pap smear screening: ThinPrep 2000. Plymouth Meeting (1999).

Plymouth, PA: ECRI, 1999.

Stellungnahme von: Cytoc

ECRI Health Technology Assessment Information Service. Automated thin-layer slide preparation systems for cervical cancer screening. Plymouth Meeting (2003). *Plymouth: ECRI, 2003.*

Stellungnahme von: Cytoc

Engel J, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D. Tumorregister München: Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München. Schwerpunkt Gynäkologische Tumoren. *München: Zuckschwerd., 2000.*

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Engel J, Hölzel D. Zur Epidemiologie des Zervixkarzinoms. In: **Schenk U, et al (Eds).** Referateband der 16. Fortbildungstagung Klinische Zytologie. München 29.11.-03.12.2001, S. 72-7.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

European Cervical Cancer Screening Network (ECCSN). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Chapter 2 In: European Cervical Cancer Screening Network. 2003. <http://www.cancer-network.de/cervical>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141 (7): 680-9.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Fahs MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *Pharmacoeconomics*. 1996; 9 (3): 211-30.

Stellungnahme von: VDPGH

Fairchild CL, Ota M, Masangcay C, Tench WD. Reproducibility of AutoCyte PREP in evaluating ASCUS and LSIL (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 829.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Felix J. Liquid-Based, Thin-Layer Cytology. In: **Apgar BS, Brontzman GI, Spitzer M.** Colposcopy Principles and Practice. W.B. Saunders Company, 2002.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Feoli F, Verdebout JM, Querton G, Verhest A. Cervical biopsy - cytology correlations using liquid-based thin-layer preparations (AutoCyte PREP) (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 250.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996; 40 (6): 1136-42.

Stellungnahme von: Cytoc; Berufsverband Deutscher Pathologen

Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. 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): 651-6.

Stellungnahme von: Cytoc

Ferlay J, Pisani P, Parkin DM . GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. Lyon: IARC Press, 2001

Stellungnahme von: GMDS; Digene Corporation; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie; Berufsverband Deutscher Pathologen

Fernandez Calvo MT, Hernandez RA, Rosell A, I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2250-4.

Stellungnahme von: Cytoc

Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Burk RD, Hutchinson M, Alfaro M, Greenberg MD, Morales J, Rodriguez AC, Schussler J, Eklund C, Marshall G, Schiffman M. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (9): 815-23.

Stellungnahme von: Cytoc

Ferris DG, Payne P, Frisch LE . Cervicography: an intermediate triage test for the evaluation of cervical atypia. *J Fam Pract* 1993; 37 (5): 463-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Ferris DG, Heidemann NL, Litaker MS, Crosby JH, Macfee MS. The efficacy of liquid-based cervical cytology using direct-to-vial sample collection. *J Fam Pract* 2000; 49 (11): 1005-11.

Stellungnahme von: Cytoc

Ferris DG, Berrey MM, Ellis KE, Petry LJ, Voxnaes J, Beatie RT. The optimal technique for obtaining a Papanicolaou smear with the Cervex-Brush. *J Fam Pract* 1992; 34 (3): 276-80.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Fetterman BJ, Pawlick GF, Koo H, Hartinger J, Gilber C, Conell S. Determining the Utility and Effectiveness of the NeoPath AutoPap 300 QC System used routinely. *Acta Cytol* 1999; 43 (3): 13-22.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Feulgen R, Rossenbeck H. Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nucleinsäure vom Typus Thymonucleinsäure und die darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. *Hoppe Sylers Z Physiol Chem* 1924; 135: 203-48.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK, Oian P. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75 (2): 139-43.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Menton

Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003; 9 (5): 348-59.

Stellungnahme von: VDPGH

Garner D, MacAulay C, Palcic B. Cytology automation update: Xillix automated cervical cell screening system. *ASCT News* 1993; 14: 35-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985; 29 (6): 1043-6.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Geraedts M, Berg D, Koestner H. Qualitätssicherung in der operativen Gynäkologie. (Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit). *Baden-Baden: Nomos, 1998.*

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Geyer J, Knesel E, Heinzerling R, Carrico C. The Enrichment of High Grade Squamous Intraepithelial Cells with the AutoCite PREP Process (Abstract). *Acta Cytologica* 1998; 42 (5): 1248.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M. Preliminary evaluation of Cyto-Rich: an improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9 (4): 417-22.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Gilani S. Cervical screening: What is the evidence to support the introduction of a national cervical screening programme? *Trinity Student Medical Journal* 2001; 2: 25-9.

Stellungnahme von: Cytoc

Giroud F, Haroske G, Reith A, Bocking A. 1997 ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. Part II: Specific recommendations for quality assurance. European Society for Analytical Cellular Pathology. *Anal Cell Pathol* 1998; 17 (4): 201-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Goodman A, Hutchinson ML. Cell surplus on sampling devices after routine cervical cytologic smears. A study of residual cell populations. *J Reprod Med* 1996; 41 (4): 239-41.

Stellungnahme von: Cytoc

Grace A, McBrearty P, Troost S, Thornhill M, Kay E, Leader M. Comparative study: conventional cervical and ThinPrep Pap tests in a routine clinical setting. *Cytopathology* 2002; 13 (4): 200-5.

Stellungnahme von: Cytoc

Gravitt P. HPV, the ultimate cancer initiator. *HPV Today* 2003; (9): 8-9.

Stellungnahme von: NorChip

Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (10): 3020-7.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (1): 357-61.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Grote HJ, Nguyen VQH, Leick AG, Böcking A. Identification of progressive cervical epithelial cell abnormalities using DNA-image cytometry Progression of ASC/LSIL/AGC and DNA-ICM. *Cancer Cytopathol (in press.)*

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Grote HJ, Friedrichs N, Pomjanski N, Guhde HF, Reich O, Bocking A. Prognostic significance of DNA cytometry in carcinoma of the uterine cervix FIGO stage IB and II. *Anal Cell Pathol* 2001; 23 (3-4): 97-105.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the Thin Prep Pap Test in clinical practice. *Diagn Cytopathol* 1999; 20 (2): 70-3.

Stellungnahme von: Cytyc

Gupta DK, Komaromy-Hiller G, Raab SS, Nath ME. Interobserver and intraobserver variability in the cytologic diagnosis of normal and abnormal metaplastic squamous cells in pap smears. *Acta Cytol* 2001; 45 (5): 697-703.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Gupta PK, Baloch ZW, Cobbs C, Bibbo M. Processing liquid-based gynecologic specimens: comparison of the available techniques. *Acta Cytol* 2001; 45 (6): 995-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Gurley M, Carter CD, Bounassif S, et al. Does HPV status have a role in the management of women with abnormal cervical cytology? *17th International Papillomavirus screening in Germany.*

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71 (2): 159-65.

Stellungnahme von: mtm Laboratories; Cytyc; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Hanselaar A, et al. Coceptrichlijn Toepassing van automatische screening, suspensiecytologie en HPV-detectie in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalsanker. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2001. <http://www.cbo.nl>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Hanselaar AG. Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program. *Acta Cytol* 2002; 46 (4): 619-629.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Hanselaar AG, Bocking A, Gundlach H, Palcic B, Markovic N, Patterson B, Ueda M. Summary statement on quantitative cytochemistry (DNA and molecular biology): Task Force 8. *Acta Cytol* 2001; 45 (4): 499-501.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Harkness CB, Theofrastous JP, Ibrahim SN, Galvin SL, Lawrence HC. Papanicolaou and thin-layer cervical cytology with colposcopic biopsy control. A comparison. *J Reprod Med* 2003; 48 (9): 681-6.

Stellungnahme von: Cytyc

Haroske G, Giroud F, Reith A, Bocking A. 1997 ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. Part I: basic considerations and recommendations for preparation, measurement and interpretation. European Society for Analytical Cellular Pathology. *Anal Cell Pathol* 1998; 17 (4): 189-200.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Haroske G, Meyer W, Oberholzer M, Bocking A, Kunze KD. Competence on demand in DNA image cytometry. *Pathol Res Pract* 2000; 196 (5): 285-91.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Haroske G, Baak JP, Danielsen H, Giroud F, Gschwendtner A, Oberholzer M, Reith A, Spieler P, Bocking A. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 2001; 23 (2): 89-95.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Haroske G, Böcking A, Meyer W, Kayser K, Kunze KD, Oberholzer M. Remote quantitation in DNA-image cytometry. *Acta Sterol* 1998; 17 (3): 357-75.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Hartmann KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D. Screening for Cervical Cancer. Agency for Healthcare Reserach and Quality- AHRQ; U.S. Department of Health and Human

Services. Systematic Evidence Review No 25. January 2002.

<http://www.ahrq.gov/clinic/prev/crvcainv.htm> , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Hartmann KE, Nanda K, Hall S, Myers E. Technologic advances for evaluation of cervical cytology: is newer better? *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56 (12): 765-74.

Stellungnahme von: Cytyc; Berufsverband Deutscher Pathologen

Hawighorst S, Fusshöller C, Franz C, Trautmann K, Schmidt M, Badenhoop B, Seufert R, Steiner E, Schönefuß G, Knapstein PG. Gynäkologische Onkologie: systematische Erfassung der therapieabhängigen Lebensqualität zur Verbesserung der Nachsorge-eine prospektive Longitudinalstudie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2004; 64: 46-52.

Stellungnahme von: Cytyc

Hawthorne C, Bibbo M. Reprocessing ThinPrep Paps to Meet the 2001 Bethesda System Requirements. *Acta Cytologica* 2002; 46: 930.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Hazard J, Dunnder K, Baptista W, Lachmann M. Automated Rescreening: Is the Technology There, or Are We Missing Something? A Comparative Study between Cases Reviewed by Cytotechnologists, Papnet and AutoPap (Abstract). *Acta Cytologica* 1998; 42 (5): 1250.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Heinrich J. AG Zervixpathologie und Kolposkopie beschließt Aufbau von Dyplasiezentren. *Frauenarzt* 2003; 44 1154-6.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Hering B, Horn LC, Nenning H, Kuhndel K. Predictive value of DNA cytometry in CIN 1 and 2. Image analysis of 193 cases. *Anal Quant Cytol Histol* 2000; 22 (4): 333-337.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Herrero R, Munoz N. Human Papillomavirus and Cancer. *Cancer Surv* 1999; 33: 75-97.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Herzog TJ. New approaches for the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90 (3 Pt 2): S22-S27.

Stellungnahme von: Cytyc

Heselmeyer K, Schrock E, du MS, Blegen H, Shah K, Steinbeck R, Auer G, Ried T. Gain of chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix. *Proc Natl Acad Sci U.S A* 1996; 93 (1): 479-84.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, Callicott J, Jr., Husain M, Taylor D. Effectiveness of thin-layer preparations vs. conventional Pap smears in a blinded, split-sample study. Extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001; 46 (10): 880-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Jones S, Tchabo JG, Brinton LA, Copeland C, Epp J, . Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis* 1993; 20 (5): 279-85.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Hilgarth M. Gedanken zur Qualitätssicherung der gynäkologischen Krebsvorsorge des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1998; 20: 279-85.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Hilgarth M, Schultz R. Ursachen und Ausmaß falsch-negativer Befunde in der gynäkologischen Krebsvorsorge. *Frauenarzt* 1981; 22: 324.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65 (1): 65-69.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Menton

Hillemann PI, Dannecker D, Thaler DJ, Hepp H. HPV-Selbstuntersuchung, Ergänzung zum opportunistischen Screening? *Gynäkologe* 2003; 36 (4): 305-12.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338 (7): 423-8.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (18): 1365-71.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Hoffken H, Otto K, Soost HJ. Cytomorphologic results of preparation experiments for monolayer deposition of cervical material. *J Histochem Cytochem* 1979; 27 (1): 19-24.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Hong SR, Jang HS, Park JS, Kim HS, Shijm JU. Clinical experience of AutoPap primary screening system (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 142.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Hong SR, Jang HS, Kim HS. Sensitivity of the Autopap System location-guided screening (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 136.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Hong IS, Marshalleck J, Williams RH, Gaiter TE, Mielzynska-Lohnas I, Kim K. Comparative analysis of a liquid-based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. A study of 608 cases. *Acta Cytol* 2002; 46 (5): 828-834.

Stellungnahme von: Cytoc

Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J. The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 171-7.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Huang TW, Lin TS, Lee JS. Sensitivity studies of AutoPap System Location-Guided Screening of cervical-vaginal cytologic smears. *Acta Cytol* 1999; 43 (3): 363-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Hughes T, Kardos T. Performance characteristics of the FocalPoint slide profiler examination with SurePath Pap tests: Experience with 9,186 cases with 100% cytotechnologist's review (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 960.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Hutchinson M, Fertitta L, Goldbaum B, Hamza M, Vanerian S, Isenstein L. Cervex-Brush and Cytobrush. Comparison of their ability to sample abnormal cells for cervical smears. *J Reprod Med* 1991; 36 (8): 581-6.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC; Medite Medizintechnik

Hutchinson ML, Agarwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES. A new look at cervical cytology. ThinPrep multicenter trial results. *Acta Cytol* 1992; 36 (4): 499-504.

Stellungnahme von: Cytoc

Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL. Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity. *Am J Manag Care* 2000; 6 (7): 766-80.

Stellungnahme von: Cytoc

Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglass KL, Mui KK, Patten FW, Zahniser DJ. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. *Am J Clin Pathol* 1994; 101 (2): 215-219.

Stellungnahme von: Cytoc

Hutchinson ML, Cassin CM, Ball HG, III. The efficacy of an automated preparation device for cervical cytology. *Am J Clin Pathol* 1991; 96 (3): 300-305.

Stellungnahme von: Cytoc

Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, Hildesheim A, Lorincz AT, Greenberg MD, Morales J, Schiffman M. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 1999; 87 (2): 48-55.

Stellungnahme von: Cytoc; Berufsverband Deutscher Pathologen

IACR. Human Papillomaviruses. *Lyon (France): Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol.64, 1995.*

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 80-8.

Stellungnahme von: GMDS; VDGH; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Inhorn SL, Wilbur D, Zahniser D, Linder J. Validation of the ThinPrep Pap Test for cervical cancer diagnosis. *J Lower Gen Tract Dis* 1998; 2: 208-12.

Stellungnahme von: Cytoc

Iro H, Noda S, Ueki M, et al. Clinical Trials of the AutoPap for Cervical Smears in Japan (Abstract). *Acta Cytologica* 1998; 42: 495.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Irwig L, Glasziou P. The Cochrane Methods Working Group on systematic review of screening and diagnosis tests: recommended methods, 1996.

Stellungnahme von: Cytoc

Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, O'Sullivan JP, Summerell JM, Newcombe R. Reporting cervical intra-epithelial neoplasia (CIN): intra- and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology* 1990; 16 (4): 371-6.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Iverson DK, Brown Amour L. Reprocessing Thinprep® PAPtests. *ASC Bulletin* 2000; 37: 82-6.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (3): 791-5.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Jacobs MV, Roda Husman AM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (4): 901-5.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Jarvi K. Cervex brush versus vaginal-cervical-endocervical (VCE) triple smear techniques in cervical sampling. *Cytopathology* 1997; 8 (4): 282-8.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Johnson SJ, Wadehra V. How predictive is a cervical smear suggesting invasive squamous cell carcinoma? *Cytopathology* 2001; 12 (3): 144-50.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Johnson T, Maksem JA, Belsheim BL, Roose EB, Klock LA, Eatwell L. Liquid-based cervical-cell collection with brushes and wooden spatulas: a comparison of 100 conventional smears from high-risk women to liquid-fixed cytocentrifuge slides, demonstrating a cost-effective, alternative monolayer slide preparation method. *Diagn Cytopathol* 2000; 22 (2): 86-91.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sorensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, Melbye M, Adami HO, Gyllensten UB. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355 (9222): 2189-93.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Kahl H, Holling H, Kamtsiuris P. Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Massnahmen zur Gesundheitsförderung. [Utilization of health screening studies and measures for health promotion]. *Gesundheitswesen* 1999; 61 (Spec No): S163-S168.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Kaminsky FC, Benneyan JC, Mullins DL. Automated rescreening in cervical cytology. Mathematical models for evaluating overall process sensitivity, specificity and cost. *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 209-23.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Karnon J, Peters JN, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review. A working document by the School of Health and Related Research (SchARR), the University of Sheffield, for the NCCHTA on behalf of NICE (auch: Technology assessment report commissioned by HTA programm on behalf of the National Institute for Clinical Excellence. 2003). *Sheffield: SchARR, University of Sheffield.2003.* www.nice.org.uk, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc; Berufsverband Deutscher Pathologen

Karwinski B, Tomic-Cica A, Lisaeth T, Myking A. Retrospektive evaluation of the 5-year review of benign and LSIL cervical smears in women with HSIL. *Cytopathology* 2000; 11 (5): 407-8.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Kashyap V, Das DK, Luthra UK. Microphotometric nuclear DNA analysis in cervical dysplasia of the uterine cervix: its relation to the progression to malignancy and regression to normalcy. *Neoplasma* 1990; 37 (5): 497-500.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972. Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister, 1999. *Köln: KBV.1999*

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Richtlinie der KV Hessen zur Durchführung zytologischer Untersuchungen. 2003.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Kassenärztliche Vereinigung Hessen (Eds). Richtlinie der KV Hessen für die Durchführung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung von Zytologie Laboren. Frankfurt: 2003.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Kavak ZN, Eren F, Pekin S, Kullu S. A randomized comparison of the 3 Papanicolaou smear collection methods. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35 (4): 446-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D, Duensing S, Sheets EE, Munger K, Crum CP. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (7): 884-91.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Keating JT, Ince T, Crum CP. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2001; 8 (2): 83-92.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Kern W, Zivolich MR. The accuracy and consistency of the cytologic classification of squamous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1977; 21 (4): 519-23.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, Suntum M, Bock JE, Poll PA, Meijer CJ. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325 (7364): 572-6.

Stellungnahme von: NorChip

Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, von Knebel DM. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic

and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92 (2): 276-84.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel DM. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (11): 1389-99.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories

Kleijer G. Switching from conventional to the liquid-based cytology method of AutoCyte PREP: Changes and results (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 154.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, Lindeman J, ter Harmsel B, Burger M, Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (8): 2508-17.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, ter Harmsel B, Quint W. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol* 1998; 153 (6): 1731-1739.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 2003; 99 (5): 263-71.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; Berufsverband Deutscher Pathologen

Klug SJ, Blettner M, Hetzer M. Screening for breast and cervical cancer in a large German City: Participation, Motivation and Knowledge. *Eu J Public Health* 2004, in press.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 (3): 132-7.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Klug SJ. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100: B120-4.

Stellungnahme von: VDGH

Knowles K, Bur M, Otis C. Comparison between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep preparations for evaluation of cervicovaginal cytology. *Acta Cytol* 1992; 36: 582.

Stellungnahme von: Cytoc

Kohlberger PD, Stani J, Gitsch G, Kieback DG, Breitenacker G. Comparative evaluation of seven cell collection devices for cervical smears. *Acta Cytol* 1999; 43 (6): 1023-6.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327 (18): 1272-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Kowalski DP, Rimm DL, Chacho M. Comparison of AutoCyte Thin-layer Technology vs Thinprep for Nongynecological Specimens (Abstract). *Modern Pathology* 2002; 77A

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Kraus I, Molden T, Lars E, Erno, Skomedal H, Karlsen F, Hagmar B. Human papillomavirus (HPV) oncogenic expression in the dysplastic portio. *Br J Cancer (in press)* 2004;

Stellungnahme von: NorChip

Kuhndel K, Buchholz W, Jaeckel G. [Colposcopy and early changes of cervical carcinoma (author's transl)]

Kolposkopie und Frühveränderungen des Zervixkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981; 41

(4): 263-5.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA.

Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288 (14): 1749-57.

Stellungnahme von: NorChip

Kunz J, Rondez R, Yoshizaki C, Fivian M, Held G, Lind B. Vergleich konventioneller PAP-Abstriche mit Dunnschicht-Präparaten (Liquid-Based PAP-Test) und Korrelation der zytopathologischen Befunde mit dem HPV-Status nach Hybrid Capture System. [Comparison of conventional PAP smears with thin layer specimen (liquid-based PAP test) and correlation with cytopathological findings with HPV status using the hybrid capture system]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87 (43): 1434-40.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Kurtinecz MK. Recovery of transformation zone component using the Cervex-Brush for thin-layer Pap versus Spatula/cytobrush for conventional Pap smears (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 834.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Kühn W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? *Frauenarzt* 2004; 44 (1)

Stellungnahme von: Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1 (8544): 1247-9.

Stellungnahme von: Cytoc

Laverty CR, Thurloe JK, Redman NL, Farnsworth A. An Australian trial of ThinPrep: a new cytopreparatory technique. *Cytopathology* 1995; 6 (3): 140-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Laverty CR, Farnsworth A, Thurloe JK, Grieves A, Bowditch R. Evaluation of the CytoRich slide preparation process. *Anal Quant Cytol Histol* 1997; 19 (3): 239-45.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Learmonth G, Monson G, Ruotolo N, Geyer J. The Efficiency of CitoRich for the Preparation of Cervical Monolayers. *Acta Cytol* 1995; 39: 322.

Stellungnahme von: Cytoc

Lee J, Nelson A, Patten SF. The AutoPap 300 automatic Pap Screener System. *ASCT News* 1995; 16: 57-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Lee J, Patten S, Wilbur D. The NeoPath AutoPap 300 QC System: Utilisation in Primary Screening for Cervical Cytopathology Specimens (Abstract). *Pathol Res Pract* 1997; 193: 436.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Lee JS, Kuan L, Oh S, Patten FW, Wilbur DC. A feasibility study of the AutoPap system location-guided screening. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 221-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Lee JS, Wilhelm P, Kuan L, Ellison DG, Lei X, Oh S, Patten SF, Jr. AutoPap system performance in screening for low prevalence and small cell abnormalities. *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 56-64.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Lee JS, Nelson AC. Stanley F. Patten, Jr., M.D., Ph.D. and the development of an automated Papanicolaou smear screening system. *Cancer* 1997; 81 (6): 332-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Lee KR, Darragh TM, Joste NE, Krane JF, Sherman ME, Hurley LB, Allred EM, Manos MM. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): Interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002; 117 (1): 96-102.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (2): 278-84.

Stellungnahme von: Cytoc

Levi AW, Kelly DP, Rosenthal DL, Ronnett BM. Atypical squamous cells of undetermined significance in liquid-based cytologic specimens: results of reflex human papillomavirus testing and histologic follow-up in routine practice with comparison of interpretive and probabilistic reporting methods. *Cancer* 2003; 99 (4): 191-7.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, la Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2266-71.

Stellungnahme von: Cytoc

Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, Burk RD, Kurman RJ, Wacholder S, Rush BB, Cadell DM, Lawler P, Tabor D, Schiffman M. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (11): 954-60.

Stellungnahme von: Cytoc; Digene Corporation

Lie AK, Risberg B, Delabie J, Begum S, Rimala R, Hagen B, Onsrud M, Thoresen. DNA versus RNA based methods for HPV testing in screening. Evaluation of Hybrid Capture II and PreTect HPV-Proofer in Norway (Abstract). *Manuscript in preparation, HPV2004 International Conference, February 21-27, 2004, Mexico City.*

Stellungnahme von: NorChip

Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (2): 200-4.

Stellungnahme von: Cytoc

Lin WM, Ashfaq R, Michalopoulos EA, Maitra A, Gazdar AF, Muller CY. Molecular Papanicolaou tests in the twenty-first century: molecular analyses with fluid-based Papanicolaou technology. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (1): 39-45.

Stellungnahme von: Cytoc

Link M. Die Bedeutung der Kolposkopie im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung. *Frauenarzt* 1994; 35: 1317-8.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Link M. Krebsvorsorge / Krebsfrüherkennung: Brauchen wir neue Konzepte? *Frauenarzt* 2003; 44 (2)

Stellungnahme von: Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Link M, Link H. Neun goldene Regeln zur Qualitätsverbesserung der Exfoliativzytologie. *Frauenarzt* 2001; S. 42-4.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Link M, Menton M. Zur Bedeutung der kolposkopischen Untersuchung bei der Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Frauenarzt* 1998; 39: 380-91.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.); Berufsverband Deutscher Pathologen

Liquid Based Cytology Steering Group Scottish Cervical Screening Program. Feasibility study of the Steering Group about the introduction of thin layer cytology. *SCSP, 2002.*

Stellungnahme von: Cytoc

Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (8): 959-68.

Stellungnahme von: Digene Corporation; Berufsverband Deutscher Pathologen

Lozowski MS, Mishriki Y, Talebian F, Solitare G. The combined use of cytology and colposcopy in enhancing diagnostic accuracy in preclinical lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1982; 26 (3): 285-291.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Lörincz A. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Papillomavirus Report* 1996; 7-15.

Stellungnahme von: Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Ludicke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major AL, Campana A. High- and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; 14 (4): 171-4.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. *Am J Clin Pathol* 1992; 98 (2): 152-4.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Luthra UK, Chishti M, Dey P, Jolly SV, Abdulla M, Das DK, Sugathan TN, Ajrawi MT, George J, George SS, Aziz AA, al Juwaiser A, Karim FA, Mallik MK, Sheikh ZA, Khan S. Performance of monolayered cervical smears in a gynecology outpatient setting in Kuwait. *Acta Cytol* 2002; 46 (2): 303-10.

Stellungnahme von: Cytoc

Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh JW, Bieslka-Lasota M.

Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. *Ann Oncol* 2003; 14 (2): 313-22.

Stellungnahme von: Cytoc

Macville M, Wolf R, Wichelo C, Verbeek D, et al. Interphase Cytogenetics on ThinPrep and AutoCyte PREP Monolayers from Cervical Scrapings (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 45 (1): 174.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Magilner MJ, Jensen CS, De Young BR. Immunocytochemistry of AutoCite Preparations of Body Fluids (Abstract). *Modern Pathology* 2002; 79A.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Maksem J, Sager F, Bender R. Endometrial collection and interpretation using the Tao brush and the CytoRich fixative system: a feasibility study. *Diagn Cytopathol* 1997; 17 (5): 339-46.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Maksem JA, Knesel E. Liquid fixation of endometrial brush cytology ensures a well-preserved, representative cell sample with frequent tissue correlation. *Diagn Cytopathol* 1996; 14 (4): 367-73.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Maksem JA, Finnemore M, Belsheim BL, Roose EB, Makkapati SR, Eatwell L, Weidmann J. Manual method for liquid-based cytology: a demonstration using 1,000 gynecological cytologies collected directly to vial and prepared by a smear-slide technique. *Diagn Cytopathol* 2001; 25 (5): 334-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Malle D, Pateinakis P, Chakka E, Destouni C. Experience with a thin-layer, liquid-based cervical cytologic screening method. *Acta Cytol* 2003; 47 (2): 129-34.

Stellungnahme von: Cytoc

Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287 (18): 2372-81.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, Ransley JE, Fetterman BJ, Hartinger JS, McIntosh KM, Pawlick GF, Hiatt RA. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281 (17): 1605-10.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. Use of polymerase chain reaction amplification for detection of genital papillomavirus. *Cancer Cells* 1989; 29: 338-47.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Marino JF, Fremont-Smith M. Direct-to-vial experience with AutoCyte PREP in a small New England regional cytology practice. *J Reprod Med* 2001; 46 (4): 353-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Marshall CJ, Rowe L, Bentz JS . Clinical significance of a QC review designation by the AutoPap primary screening system (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 178.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Marshall CJ, Rowe L, Bentz JS . Improved Quality-Control Detection of False-negative Pap smears using the AutoPap 300 QC System. *Diagn Cytopathol* 1999; 20 (3): 170-4.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Marshall J, Bentz J. A Model for 100% Quality Control Rescreening of Negative Papanicolaou Smears Incorporating the AutoPap 300 QC System. *Acta Cytologica* 1998; 42 (5): 1252.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Marshall J, Bentz J. Decreased False Negative Rates Using the AutoPap 300 QC System (Abstract). *Acta Cytologica* 1998; 42 (5): 1251.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Martin-Hirsch PL, Koliopoulos G, Paraskevaidis E. Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23 (4): 363-5.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, Saito M, Iwata T, Fukuchi T, Susumu N, Mukai M, Kubushiro K, Tsukazaki K, Nozawa S. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol* 2003; 34 (8): 778-83.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. Early cervical neoplasia confirmed by conization: diagnostic accuracy of cytology, colposcopy and punch biopsy. *Acta Cytol* 1996; 40 (2): 241-6.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

McCluggage WG, Walsh MY, Thornton CM, Hamilton PW, Date A, Caughley LM, Bharucha H. Inter- and intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesions using a modified Bethesda grading system. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (2): 206-10.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

McCluggage WG, Jenkins D. p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22 (3): 231-5.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

McCord ML, Stovall TG, Meric JL, Summitt RL, Jr., Coleman SA. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (6 Pt 1): 1772-7.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

McCrary D, Matchar D, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E, Nanda K. Evaluation of Cervical Cytology. Evidence Report/Technology Assessment No.5. (Prepared by Duke University under Contract No.290-97-0014.) AHCPR Publication No.99-E010. *Rockville, MD: AHCPR, 1999.*

Stellungnahme von: Cytec; GMDS; VDGH; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

McGoogan E, Colgan TJ, Ramzy I, Cochand-Priollet B, Davey DD, Grohs HK, Gurley AM, Husain OA, Hutchinson ML, Knesel EA, Jr., Linder J, Mango LJ, Mitchell H, Peebles A, Reith A, Robinowitz M, Sauer T, Shida S, Solomon D, Topalidis T, Wilbur DC, Yamauchi K. Cell preparation methods and criteria for sample adequacy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert*

Conference and Tutorial. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 25-32.

Stellungnahme von: Cytoc

McGoogan E. Improved adequacy rates using ThinPrep Pap test for routine cytopathology. *Cytopathology* 1999; 10 (Suppl 1): 2.

Stellungnahme von: Cytoc

McGoogan E, Reith A. Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. *Acta Cytol* 1996; 40 (1): 107-19.

Stellungnahme von: Cytoc; Medite Medizintechnik

McGrath CM, Slott S, Gupta PK . Comparison of cytologic preparations for endocervical component:conventional smear vs AutoCyte PREP (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 942.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

McGrath CM, Wright AI, Gupta PK. The learning curve of endocervical component evaluation following implementation of liquid-based gynecologic cytopathology (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 941.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

McGrath CM. ASCUS in Papanicolaou smears. Problems, controversies, and potential future directions. *Am J Clin Pathol* 2002; 117 Suppl S62-S75.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

McKinnon KJ, Ford RM, Hunter JC. Comparison of cytology and cervicography in screening a high risk Australian population for cervical human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33 (2): 176-9.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

McQuarrie HG, Ogden J, Costa M. Understanding the financial impact of covering new screening technologies. The case of automated Pap smears. *J Reprod Med* 2000; 45 (11): 898-906.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Medical Services Advisory Committee (MSAC). Liquid-based cytology for cervical screening. Assessment report. MSAC reference 12a. Publication approval number: 3174. *Canberra: MSAC, 2002.*

Stellungnahme von: Cytoc

Meijer CLM, et al. In: **Munoz, N et al (Eds).** Human papillomavirus and cervical cancer. IARC Scientific Publications 1992, S.271-81.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Meijer CJ, Rozendaal L, van der Linden HC. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. In: **Franco E, Monsonogo J (Eds):** New development in Cervical Cancer Screening and Prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997. S. 338-47.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Meijer CJ, Snijders PJ, van den Brule AJ. Screening for cervical cancer: should we test for infection with high-risk HPV? *CMAJ* 2000; 163 (5): 535-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, Helmerhorst T, Schipper ME, Meijer CJ, Walboomers JM. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53 (6): 919-23.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Menton M, Menton S. Advantage and risk of HPV-screening together with expert colposcopy. Results and analysis in German Screening trials (Abstract). In: **Leroy JL, Jordan J (Eds).** Abstract Book, Institut Pasteur. *3rd European Congress for Colposcopy and Cervical Pathology, Paris, Institut Pasteur, 23-24.1.2004.*

Stellungnahme von: NorChip

Menton M, Schneider M, Neeser E, Risse TH, Oetting C. Colposcopic terminologies: a continuum problem. *Cervix & I f g t* 1993; 11, 15.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Menton M, Menton S. HPV-Test birgt Nutzen und Risiko (!) für Patientinnen. *Frauenarzt* 2003; (22): 973.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Menton S, Menton M. Colposcopically controlled sampling improves diagnostic accuracy of cytology. Analysis of false-negative cases within a German HPV-Screening-Study (Abstract). In: **Leroy JL, Jordan J (Eds).** Abstract Book, Institut Pasteur. *3rd European Congress for Colposcopy and Cervical Pathology, Paris, Institut Pasteur, 23-24.1.2004.*

Stellungnahme von: NorChip

Menton M, Wallwiener D, Hilgarth M. Klinische Wertigkeit der koloskopischen Diagnostik in der Früherkennung und Therapie von Zervixkarzinomsvorstufen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1998; 58 M159-M168.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Menton

Menton M, Menton S. Nutzen und Risiken eines primären HPV-Screenings mit koloskopischer Differentialdiagnostik. Ergebnisse und Analysen von "HPV"-Screeningstudien. *Publikationsmanuskript (im Druck).*

Stellungnahme von: Prof. Dr. Menton

Michael CW, McConnel J, Pecott J. Comparison of ThinPrep and TriPath PREP Liquid-based Preparations in Nongynecologic Specimens: A Pilot Study. *Diagn Cytopathol* 2002; 25 (3): 177-84.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, El Sherif A, Morris L, Seth R, Hibma M, Jenkins D, Lambert P, Coleman N, Doorbar J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol* 2003; 77 (19): 10186-201.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

Milde-Langosch K, Riethdorf S, Kraus-Poppinghaus A, Riethdorf L, Loning T. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16MTS1, p21WAF1, and p27KIP1 in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2001; 439 (1): 55-61.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Miller AB. Cervical cancer screening programmes: managerial guidelines. *Geneva: World Health Organization, 1992.*

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Miller AB. The cost effectiveness of cervical cancer screening. *Ann Intern Med* 1992; 117 (6): 529-530.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW. AutoCyte Prep system vs. conventional cervical cytology. Comparison based on 2,156 cases. *J Reprod Med* 2000; 45 (3): 179-84.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Minnesota Health Technology Advisory Committee (HTAC). New technologies for cervical cancer screening. *St.Paul, MN: HTAC.1999, www.health.state.mn.us/htac.* , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

Minnesota Health Technology Advisory Committee (HTAC). Screening for Cervical Cancer: Recent Advances. *St.Paul, MN: HTAC.2002, www.health.state.mn.us/htac.* , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (4): 626-631.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

(AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, Greiner W, von der Schulenburg JM. Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *Eur J Health Econom* 2003; 4: 209-15.

Stellungnahme von: GMDS; Prof. Weissenbacher, Uni München; Berufsverband Deutscher Pathologen; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Moinian M, Andersch B. Does cervix conization increase the risk of complications in subsequent pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61 (2): 101-3.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Nygard J, Hagmar B. Identification of E6/E7 mRNA from oncogenic human papillomavirus (HPV) in 4136 cervical samples using the Prepect HPV-Proofer kit (Abstract). *Manuscript in preparation*, 2004.

Stellungnahme von: NorChip

Mollen D, Rolle H, Schiebener J. Kommt Zeit kommt AutoCyte. *Cyto-info* 2000; 19: 11-3.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, Zerat L, Chatelain P, Mottot C. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 2001; 84 (3): 360-6.

Stellungnahme von: Cytoc

Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (5 Pt 1): 781-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359 (9312): 1085-92.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Morinaga M, Yoshio S, Junko I, Mitsuaki O, Shuich K, Kanae S. Use of AutoCyte Fix (ACF) 1000 in Sputum Cytology (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 45 (1): 187.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Moseley RP, Paget S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 2002; 13 (2): 71-82.

Stellungnahme von: Cytoc

Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC. Cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on evaluation of LBC (December 2002). <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc-pilot-evaluation.pdf>, Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC Cervical Screening Pilot Studies (First report on evaluation of LBC, December 2002). January 2003. *LBC.2003* 1-96.

Stellungnahme von: Cytoc; Dr. Neumann, FIAC; Berufsverband Deutscher Pathologen

Motherby H, Nicklaus S, Berg A, Ohler S, Ross B, Sarbia M, Bocking A. Semiautomated monolayer preparation of bronchial secretions using AutoCyte PREP. *Acta Cytol* 1999; 43 (1): 47-57.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Mueller G, Neal M. Utilization of the AutoPap[®] primary screening system for QC (Abstract). *Acta Cytologica* 2000; 44 (5): 848.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 518-27.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Munoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, de Sanjose S, Ascunce N, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Gonzalez LC, Tafur L, Walboomers JM, Shah KV. Risk factors

for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis* 1996; 23 (6): 504-510.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359 (9312): 1093-101.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N, . The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52 (5): 743-9.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Murphy N, Ring M, Killalea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, Turner M, McGuinness E, Griffin M, Martin C, Sheils O, O'Leary JJ. p16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears. *J Clin Pathol* 2003; 56 (1): 56-63.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Murty VV, Mitra AB, Das BC, Murthy NS, Luthra UK. Chromosomal phenotypes in patients with precancerous lesions of the uterine cervix progressed to cancer during follow-up. *Oncology* 1988; 45 (5): 384-88.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Muth C, Velasco-Carrido M, Schneider V. Dünnschicht-Zytologie: Rechtfertigt die Evidenzlage einen breiten Einsatz? *Frauenarzt* 2003; 44 (4).

Stellungnahme von: Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Muth C, Velasco Garrido M. Effectiveness of liquid-based slide preparations for cervical screening. A systematic review. *Pathol Res Prac* 2003; 199: 259.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Müller HW, Böcking A, Auer H. TV Cytometer CM 1 for Computer Aided Tumor Diagnosis. In: **Wied GL, et al (Eds).** Compendium on the Computerized Cytology and Histology Laboratory. Tutorials of Cytology. Chicago, Illinois, USA 1994.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB.

Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132 (10): 810-9.

Stellungnahme von: Cytoc

National Cancer Institute. What You Need to Know About Cancer of the Cervix.

<http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/wyntk/cervix>. , Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytoc

National Health Service Cancer Screening Programme (NHSCSP). Achievable standards, benchmarks for reporting and criteria for evaluating cervical cytopathology. 2000.

Stellungnahme von: Cytoc

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Final Appraisal Determination - Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. Review of existing guidance number 5. NICE, 2003, S. 1-22.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Nauth A, Nauth HF, Menton M. Die Häufigkeit positiver zytologischer Befunde nach kompletter Hysterektomie. Poster-Präsentation, 16. Arbeitstagung für Zervixpathologie und Kolposkopie. Tübingen 2001, S.166.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Nauth HF. Der schwer beurteilbare gynäkologische Abstrich. Zytoanalytisches Kompendium.

Stuttgart: Thieme. 1996

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

NAVRATIL E, BURGHARDT E, BAJARDI F, NASH W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75 (6): 1292-7.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27 (2): 187-93.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Neumann H, de Jonge J. Diagnostic Performance of liquid based Cytology as Routine Technique in Cervical Cancer Screening. *Pathol Res Prac* 2003; 199: 211.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Neumann H. Dünnschicht- und Ausstrichpräparate der Zervix: Ein Vergleich der Zellbilder. In: **Schenk U; et al (Eds).** Referate 16. Fortbildungstagung für Klinische Zytologie. München, 2001.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Neumann H, de Jonge J. Reflex Testing for HPV in Atypia and HPV-infection - Results of an Immunocytological Approach. *Pathol Res Prac* 2003; 199: 258-9.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Neumann H. Thin Layer Slides in the Laboratory Routine for PAP Tests. Experiences using TriPath's AutoCyte PREP™ - System. International Cytology Slides Sets Volume XLV, Tutorials of Cytology, Chicago, 2002.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Neumann HH, de Jonge J, Kleijer G, Schimmel A. Changes in laboratory efficiency by liquid-based cell preparation. *Cytopathology* 2000; 11 (5): 423-4.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Neumann HH, Lindemann H. Endocervicals in AutoCytePREP slides lost and found.

Cytopathology 2000; 11 (5): 42.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Neumann HH, de Jonge JPA, Kleijer G, Flotmann A, Mollen JGD, Rolle H, Schallenberg N, Schiebener J, Schimmel A. Prinzipien flüssigkeitsgestützter Präparationsverfahren für die Krebsvorsorgezytologie und eigene Erfahrungen mit dem AutoCyte PREP-system in der Routinediagnostik. In: **Freundenberg N, et al (Eds).** Verhandlungen der SGKZ, DGZ und ÖZG. München: Urban & Fischer, 2001.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Ng WK. Thin-layer (liquid-based) cytologic findings of papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix. Review of cases over a 4-year period with emphasis on potential diagnostic pitfalls.

Acta Cytol 2003; 47 (2): 141-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Ng WK, Cheung LK, Li AS, Tse SK, Pang SW, Chow JC. Thin-layer cytology findings of small cell carcinoma of the lower female genital tract. Review of three cases with molecular analysis.

Acta Cytol 2003; 47 (1): 56-64.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Ng WK, Cheung LK, Li AS. Warty (condylomatous) carcinoma of the cervix. A review of 3 cases with emphasis on thin-layer cytology and molecular analysis for HPV. *Acta Cytol* 2003; 47 (2): 159-66.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Nguyen QVH, Grote HJ, Pomjanski N, Knops K, Böcking A. Interobserver reproducibility of DNA-image-cytometry in ASCUS or higher cervical cytology. *Cell Oncol (in press)* 2004.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

NHS Executive. The Performance of the NHS Cervical Screening Programme in England. 1998; HC 678-Session 199.

Stellungnahme von: Cytoc; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Nicol TL, Kelly D, Reynolds L, Rosenthal DL. Comparison of TriPath thin-layer technology with conventional methods on nongynecologic specimens. *Acta Cytol* 2000; 44 (4): 567-75.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HC, Fu E. Expression of p16 INK4A in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 91 (1): 201-8.

Stellungnahme von: mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354 (9172): 20-5.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Noller KL, Bettles B, Zinberg S, Schulkin J. Cervical cytology screening practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 259-65.

Stellungnahme von: Cytoc

Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol* 2001; 45 (5): 709-14.

Stellungnahme von: Cytoc; Dr. Neumann, FIAC

Obwegger JH. Was leistet die Dünnschicht-Zytologie wirklich? *Frauenarzt* 2003; 44 (4).

Stellungnahme von: Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Olaharski AJ, Eastmond DA. Elevated Levels of Tetraploid Cervical Cells in ASCUS HPV-Positive Pap Smears. In: **1. Conference of Aneuploidy and Cancer.** Scientific Program & Abstracts. 23.-26.01.2004 Oakland, California, USA. S. 96-7.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Otto K, Hoffken H, Soost HJ. Sedimentation velocity separation: a preparation method for cervical samples. *J Histochem Cytochem* 1979; 27 (1): 14-18.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Östor AG. National history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.

Stellungnahme von: Cytoc; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 203-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Paraiso MF, Brady K, Helmchen R, Roat TW. Evaluation of the endocervical Cytobrush and Cervex-Brush in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1994; 84 (4): 539-43.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol* 2001; 45 (4): 525-31.

Stellungnahme von: Cytoc

Parker EM, Ffoti JA, Wilbur DC. FocalPoint (formerly AutoPap) location guided screening algorithms show robust performance in classification of high grade lesions on SurePath (formerly AutoCyte PREP) liquid-based cervical cytology slides (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 952

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. EUCAN, Cancer in five Continents, Vol. VIII, IARC Scientific Publication No. 155, Lyon 2002.

Stellungnahme von: VDPGH

Patnick J. Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2205-8.
Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Patten SF, Jr., Lee JS, Nelson AC. NeoPath, Inc. NeoPath AutoPap 300 Automatic Pap Screener System. *Acta Cytol* 1996; 40 (1): 45-52.
Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Patten SF, Jr., Lee JS, Wilbur DC, Bonfiglio TA, Colgan TJ, Richart RM, Cramer H, Moinuddin S. The AutoPap 300 QC System multicenter clinical trials for use in quality control rescreening of cervical smears: II. Prospective and archival sensitivity studies. *Cancer* 1997; 81 (6): 343-7.
Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Patten SF, Jr., Lee JS, Wilbur DC, Bonfiglio TA, Colgan TJ, Richart RM, Cramer H, Moinuddin S. The AutoPap 300 QC System multicenter clinical trials for use in quality control rescreening of cervical smears: I A prospective Intended use study. *Cancer* 1997; 81 (6): 337-42.
Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. A report by the School of Health and Related Research (SchARR), the University of Sheffield, for the NCCHTA on behalf of NICE. *Sheffield: SchARR, University of Sheffield, 2000.*
Stellungnahme von: Cytoc; Dr. Neumann, FIAC

Pearman T. Quality of life and psychosocial adjustment in gynecologic cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1 (1): 33.
Stellungnahme von: Cytoc

Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65 (3): 243-9.
Stellungnahme von: Cytoc

Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Kochel H, Kupsch E, Glaubitz M, Niesert S, Kuhnle H, Schedel I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer* 1994; 57 (6): 836-840.
Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München

Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kuhnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (1): 28-34.
Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Petry KU, Menton S, Menton M, Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den AE, Iftner T. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003; 88 (10): 1570-7.
Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; GMDS; Prof. Dr. Menton; VDGH; Digene Corporation; Berufsverband Deutscher Pathologen; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, Eaton S, Hildesheim A, Morera LA, Rodriguez AC, Herrero R, Sherman ME, Wheeler CM. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (11): 3248-54.
Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Pientong C, Ekalaksananan T, Swadpanich U, Kongyingyoes B, Kritpetcharat O, Yuenyao P, Ruckait N. Immunocytochemical detection of p16INK4a protein in scraped cervical cells. *Acta Cytol* 2003; 47 (4): 616-23.
Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol* 1999; 75 (1): 55-61.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjose S, Munoz N. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14 (9): 805-14.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GY, Klein RS, Burk RD. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (6): 1304-1310.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Raab SS, Zaleski MS, Silverman JF. The cost-effectiveness of the cytology laboratory and new cytology technologies in cervical cancer prevention. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (2): 259-66.

Stellungnahme von: Cytoc

Ratnam S, Prafull G, Franco E, et al. Utility of HPV testing in combination with Papanicolaou smear in primary cervical screening. *17th International Papillomavirus Conference, Charleston*

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Reid R, Greenberg MD, Lorincz A, Jenson AB, Laverty CR, Husain M, Daoud Y, Zado B, White T, Cantor D, . Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (6 Pt 1): 1461-9.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Reith A, Sudbo J. Gross genomic aberrations, aneuploidy - a cause rather than a consequence of malignant transformation. In: **1. Conference of Aneuploidy and Cancer.** Scientific Program & Abstracts. 23.-26.01.2004 Oakland, California, USA. S. 31.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, Knops K, Mathes S, Hemprich A, Bocking A. Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol* 2001; 22 (4): 211-21.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Remmerbach TW, Weidenbach H, Hemprich A, Bocking A. Earliest detection of oral cancer using non-invasive brush biopsy including DNA-image-cytometry: report on four cases. *Anal Cell Pathol* 2003; 25 (4): 159-66.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Renshaw AA. Estimating the percentage of Papanicolaou smears that can be reproducibly identified: modeling Papanicolaou smear interpretation based on multiple blinded rescreenings. *Cancer* 2001; 93 (4): 241-5.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Renshaw AA, Lezon KM, Wilbur DC. The human false-negative rate of rescreening Pap tests. Measured in a two-arm prospective clinical trial. *Cancer* 2001; 93 (2): 106-10.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Richart RM. Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1987; 60 (8 Suppl): 1951-9.

Stellungnahme von: Cytoc

Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kuhler-Obbarius C. Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. [Diagnosis and therapy of cervical squamous epithelial dysplasias]. *Pathologie* 1999; 20 (1): 34-41.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Riethdorf L, Park TW, Thomssen C. Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepithelkarzinome. [Diagnosis and therapy of cervical squamous epithelial carcinomas]. *Pathologie* 1999; 20 (1): 42-9.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Riethdorf L, Riethdorf S, Lee KR, Cviko A, Loning T, Crum CP. Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol* 2002; 33 (9): 899-904.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Ring M, Bolger N, O'Donnell M, Malkin A, Bermingham N, Akpan E, Mulcahy F, Turner MJ, Griffin M, O'Leary JJ. Evaluation of liquid-based cytology in cervical screening of high-risk populations: a split study of colposcopy and genito-urinary medicine populations. *Cytopathology* 2002; 13 (3): 152-59.

Stellungnahme von: Cytoc

Risberg B, Andersson A, Zetterberg C, Nordin B. Cervex-Brush vs. spatula and Cytobrush. A cytohistologic evaluation. *J Reprod Med* 1997; 42 (7): 405-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Robert-Koch-Institut. Robert-Koch-Institut 1999. <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>
Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Lavery CR. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Med J Aust* 1997; 167 (9): 466-9.

Stellungnahme von: Cytoc

Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995; 76 (Pt 4): 1057-62.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Rohan T, Mann V, McLaughlin J, Harnish DG, Yu H, Smith D, Davis R, Shier RM, Rawls W. PCR-detected genital papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. *Int J Cancer* 1991; 49 (6): 856-60.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Rowe LR, Marshall CJ, Berry M, Bentz JS. Accuracy of the FocalPoint slide profiler for endocervical cell detection in no further review cases (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 956.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Rowe LR, Marshall CJ, Bentz JS. The PrepMate automated accessory: A comparison of automated and manual methods of liquid-based gynecologic sample preparation (Abstract). *Laboratory Medicine* 2002; (5): 33

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Rowe LR, Marshall CJ, Berry M, Larson MA, Bentz JS. Accuracy of a slide profiler for endocervical cell detection in no-further-review conventional Pap smears. *Acta Cytol* 2003; (4): 602-4.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Rowe LR, Marshall CJ, Bentz JS. PREPmate automated processor: comparison of automated and manual methods of liquid-based gynecologic sample preparation. *Diagn Cytopathol* 2002; 27 (5): 312-5.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Royer MC, Smith KL. Comparison of AutoCyte PREP adequacy to the conventional Pap test (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 827.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Sahebali S, Depuydt CE, Segers K, Moeneclaeys LM, Vereecken AJ, Van Marck E, Bogers JJ. P16INK4a as an adjunct marker in liquid-based cervical cytology. *Int J Cancer* 2004; 108 (6): 871-6.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153 (6): 1741-8.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Int* 1998; 48 (8): 580-5.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Sano T, Masuda N, Oyama T, Nakajima T. Overexpression of p16 and p14ARF is associated with human papillomavirus infection in cervical squamous cell carcinoma and dysplasia. *Pathol Int* 2002; 52 (5-6): 375-83.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

Saqi A, Pasha TL, McGrath CM, Yu GH, Zhang P, Gupta P. Overexpression of p16INK4A in liquid-based specimens (SurePath) as marker of cervical dysplasia and neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2002; 27 (6): 365-70.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; mtm Laboratories; Medite Medizintechnik; Berufsverband Deutscher Pathologen

Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996; 73 (8): 1001-5.

Stellungnahme von: mtm Laboratories; VDPGH

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 (6): 342-62.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; Cytoc; Medite Medizintechnik; Digene Corporation

Sass MA. SurePath Pap test: Direct to vial performance and laboratory productivity (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (5): 953.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Sass MA. Use of a liquid-based, thin-layer Pap test in a community hospital. Impact on cytology performance and productivity. *Acta Cytol* 2004; 48 (1): 17-22.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Saurel J, Rabreau M, Landi M, Bondu C, Montoya G, Morance C, Auber M, Percheron N, Santa-Maria M, Bec M, Berteau MJ, Muller E, Gominet C, Besserves S, Thomas E. Depistage cytologique du cancer du col uterin par prelevements en milieu liquide (CytoRich). Etude preliminaire d'une serie de 111 292 patientes. [Cytological screening of uterine cervical cancer by samples in liquid medium (CytoRich). Preliminary study of a series of 111 292 patients]. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27 (12): 853-7.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, Gauthier GP, Garnier A. Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2215-20.

Stellungnahme von: Cytoc

Schauberger CW, Rowe N, Gundersen JH, Jensen DP, Chadborn M. Cervical screening with cervicography and the Papanicolaou smear in women with genital condylomata. *J Reprod Med* 1991; 36 (2): 100-2.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Scheck A. IVD Technology News: automated Pap systems Experimentally check sputum. S. 10-3. *IVD Technology*, 1997.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993; 75 (3): 495-505.

Stellungnahme von: NorChip

Schenck U. Befundwiedergabe in der Zytologie: Münchener Nomenklatur II und Bethesda System 2001. In: **Schenck U, Seidl S, Schenck UB.** Referateband der 16. Fortbildungstagung Klinische Zytologie, München 29.11.-03.12.2001.

Stellungnahme von: Cytoc

Schenck U, von Karsa L. Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2221-6.

Stellungnahme von: Cytoc; VDPGH

Scherr G, Felix J. Comparison of CitoRich Monolayer smears to Conventional Prepared Smears in the Detection of Cervical Dysplasia. *American Journal of Clinical Pathology* 1994; 102: 530.

Stellungnahme von: Cytoc

Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greenberg MD, Lorincz AT. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283 (1): 87-93.

Stellungnahme von: GMDS; Digene Corporation; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (6): E21.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Schneider A, Durst M, Jochmus I, Gissmann L. [Epidemiology, aetiology and prevention of carcinoma of the cervix.]. *Gynäkologe* 1999; 32: 247-60.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2001; 7: 814-26.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Schneider V. Evaluation of new technologies of diagnostic Cytology. *Pathol Res Prac* 2003; 199 259

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Schneider A, Koutsky LA. Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *IARC Sci Publ* 1992; (119): 25-52.

Stellungnahme von: VDPGH

Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider VL. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1534-41.

Stellungnahme von: VDPGH; Berufsverband Deutscher Pathologen

Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89 (6): 529-34.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; GMDS; Prof. Dr. Menton; Berufsverband Deutscher Pathologen; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Schneider V, Henry MR, Jimenez-Ayala M, Turnbull LS, Wright TC. Cervical cancer screening, screening errors and reporting. *Acta Cytol* 2001; 45 (4): 493-8.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Schorge JO, Hossein SM, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96 (6): 338-43.

Stellungnahme von: Cytoc

Schwarzmann P. Automatisches Screening: Konzept und Anwendungen - Roche AUTOCYTE. In: **Schenk U, et al (Eds).** Referate 13. Fortbildungstagung für Klinische Zytologie. München. 1995.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Schwarzmann P. Konzept und Anwendungen - Roche AUTOCYTE. In: **Schenk U (Eds).** Referate. 12. Fortbildungstagung für Klinische Zytologie. München, 1993.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Schweizerische Gesellschaft für Zytologie. Dünnschichtzytologie. [Les méthodes de cytologie à base liquide]. *Schweiz Aerzteztg* 2003; 84 (50): 2666-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000; 163 (5): 503-508.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Sheets EE, Constantine NM, Dinisco S, Dean B, Cibas ES. Colposcopically Directed Biopsies Provide a Basis for Comparing the Accuracy of ThinPrep and Papanicolaou Smears. *Journal of Gynecologic Techniques* 1995; 1: 27-33.

Stellungnahme von: Cytoc

Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Schiffman M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (1): 46-52.

Stellungnahme von: Digene Corporation

Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, Herrero R, Hutchinson ML, Bratti C, Zahniser D, Morales J, Hildesheim A, Helgesen K, Kelly D, Alfaro M, Mena F, Balmaceda I, Mango L, Greenberg M. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer* 1997; 81 (2): 89-97.

Stellungnahme von: Cytoc

Sherman ME. Chapter 11: Future directions in cervical pathology. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 72-9.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Sherman ME, Mendoza M, Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL, Zahniser DJ, Baber G, Barber C, Stoler MH. Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol* 1998; 11 (9): 837-43.

Stellungnahme von: Cytoc; GMDS

Shield PW, Nolan GR, Phillips GE, Cummings MC. Improving cervical cytology screening in a remote, high risk population. *Med J Aust* 1999; 170 (6): 255-8.

Stellungnahme von: Cytoc

Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco Garrido M, Gerhardus A, Gibis B. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen- Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. *München: 2003.*

Stellungnahme von: Cytoc; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J, Thompson J, Faser C, Snell J, Schiffman M. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer* 2000; 90 (4): 201-6.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Smith BL, Lee M, Leader S, Wertlake P. Economic impact of automated primary screening for cervical cancer. *J Reprod Med* 1999; 44 (6): 518-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, Sener S, Saslow D, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 (1): 8-22.

Stellungnahme von: Cytoc

Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003; 201 (1): 1-6.

Stellungnahme von: Digene Corporation

Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (4): 293-9.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; Cytoc; GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Jr., Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287 (16): 2114-9.

Stellungnahme von: Cytoc; Digene Corporation

Soost HJ. Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 1987.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Soost HJ, Baur H, (Eds.). Gynäkologische Zytodiagnostik. Lehrbuch und Atlas. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1990.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Soutter WP, de Barros LA, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349 (9057): 978-80.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Speich N, Schmitt C, Bollmann R, Bollmann M. Human papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the west German area. *J Med Microbiol* 2004; 53 (Pt 2): 125-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Sprenger E, Schwarzmann P, Kirkpatrick M, Fox W, Heinzerling RH, Geyer JW, Knesel EA. The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytol* 1996; 40 (1): 81-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Sroczyński G, et al. Health Technology Assessment (HTA) of New Cervical Cancer Screening Technologies in the German Health Care System. *Pathol Res Prac* 2003; 199: 260.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Stani J, Breitenecker G. Results of AutoPap prescreened conventional smears (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 235.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (5): 663-676.

Stellungnahme von: NorChip

Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Stuttgart: Metzler Poeschel, 1998.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Stevens MW, Milne AJ, James KA, Brancheau D, Ellison D, Kuan L. Effectiveness of automated cervical cytology rescreening using the AutoPap 300 QC System. *Diagn Cytopathol* 1997; 16 (6): 505-12.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Stevens MW, Nespolon WW, Milne AJ, Rowland R. Evaluation of the CytoRich technique for cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1998; 18 (3): 236-42.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Stoler M. New Bethesda terminology and evidence-based management guidelines for cervical cytology findings. *JAMA* 2002; 287 (16): 2140-1.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Berufsverband Deutscher Pathologen; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Stoler MH. HPV testing is not useful for LSIL Triage--but stay tuned. *Adv Anat Pathol* 2001; 8 (3): 160-4.

Stellungnahme von: NorChip

Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285 (11): 1500-5.

Stellungnahme von: Prof. Weissenbacher, Uni München; mtm Laboratories; Berufsverband Deutscher Pathologen

Studeman KD, Ioffe OB, Puzkiewica J, Sauvageot J, Henry MR. Sensitivity of AutoCyte PREP in cervical samples of varying cellularity (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 813

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Studeman KD, Ioffe OB, Puzkiewicz J, Sauvegeot J, Henry MR. Effect of cellularity on the sensitivity of detecting squamous lesions in liquid-based cervical cytology. *Acta Cytol* 2003; 47 (4): 605-10.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Sudbo J. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med* 2001; 344 (17): 1270-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Sudbo J. Non-invasive early diagnosis of oral cavity malignancies. *Anal Cell Pathol* 2003; 25 (4): 157-8.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, Brown JL, Becker LA, Grant WD. Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract* 2001; 50 (12): 1040-1046.

Stellungnahme von: Cytoc

Sun XR, Garner D, Palcic B. Use of DNA-ploidy measurements in screening for early cancer and pre-neoplastic lesions of uterine cervix. In: **1. Conference of Aneuploidy and Cancer.** Scientific Program & Abstracts. 23.-26.01.2004 Oakland, California, USA. S. 18.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, Mitchell MF, Wideroff L, Unger ER, Nisenbaum RA, Reeves WC, Icenogle JP. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (4): 1030-4.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjanen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (5 (Pt 1)): 675-82.

Stellungnahme von: Cytoc

Takahashi M, Naito M. Application of the CytoRich monolayer preparation system for cervical cytology. A prelude to automated primary screening. *Acta Cytol* 1997; 41 (6): 1785-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Takahashi M, Kimura M, Akagi A, Naitoh M. AutoCyte SCREEN interactive automated primary cytology screening system. A preliminary evaluation. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 185-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Tawa K, Forsythe A, Cove JK, Saltz A, Peters HW, Watring WG. A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Obstet Gynecol* 1988; 71 (2): 229-35.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Menton; Berufsverband Deutscher Pathologen

Tench W. Preliminary assessment of the AutoCyte PREP. Direct-to-vial performance. *J Reprod Med* 2000; 45 (11): 912-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Tench WD. Validation of AutoPap primary screening system sensitivity and high-risk performance. *Acta Cytol* 2002; (2): 296-302.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Tezuka F, Oikawa H, Shuki H, Higashiiwai H. Diagnostic efficacy and validity of the ThinPrep method in cervical cytology. *Acta Cytol* 1996; 40 (3): 513-8.

Stellungnahme von: Cytyc

The European Cervical Cancer Screening Network. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. <http://www.cancer-network.de/cervical/index.htm>,
Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytyc

Thomas R. Early detection of cervical cancer. *Modern Drug Discovery* 2000; 4: 57-64.

Stellungnahme von: Cytyc

Tibbs RF, Wong JY, Logrono R. Enhancing recovery of endocervical component on gynecologic cytology specimens processed by thin-layer technology. *Acta Cytol* 2003; 47 (2): 172-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Zervixkarzinom. 1st Edition, 1998. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/zervix/INDEX.HTM>,
Letzter Zugriff im März 2004.

Stellungnahme von: Cytyc

United States Food and Drug Administration. Points to consider for cervical cytology devices, Version 7/25/94. Washington, DC: FDA Center for Devices and Radiological Health, Document No. 968. 1994;

Stellungnahme von: Cytyc

United States Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer. AHRQ Publication No. 03-515A. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2003. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervicalcan/cervcanrr.htm>.

Stellungnahme von: Cytyc

Van Aspert van Erp AJ, van den Kieboom RA, Vooijs GP. Cytomorphologic features of cervical columnar cell lesions in liquid-based cytology: A comparison study of conventional Pap smears and AutoCyte PREP and ThinPrep specimens (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 46 (1): 86.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

van Aspert van Erp A. Endocervical Columnar Cell Intraepithelial Neoplasia (ECCIN) - Cytomorphologic characteristics and accuracy of diagnosis. Thèse pour obtenir le titre de Docteur de l'Université Joseph Fourier-Grenoble, 1995.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

van Aspert van Erp A. Persönliche Mitteilung. Vorträge 16. Fortbildungstagung München 2001 und Arbeitstagung 2003 in Flims.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dik J, Habbema F. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2000; 36 (17): 2177-88.

Stellungnahme von: GMDS; Cytyc; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

van de Putte G, Holm R, Lie AK, Trope CG, Kristensen GB. Expression of p27, p21, and p16 protein in early squamous cervical cancer and its relation to prognosis. *Gynecol Oncol* 2003; 89 (1): 140-7.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

van den Brule AJ, Walboomers JM, Du MM, Kenemans P, Meijer CJ. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991; 48 (3): 404-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (3): 779-87.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MA, van den Brule AJ, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 2002; 98 (4): 590-5.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Vassilakos P, Schwartz D, de Marval F, Yousfi L, Broquet G, Mathez-Loic F, Campana A, Major A. Biopsy-based comparison of liquid-based, thin-layer preparations to conventional Pap smears. *J Reprod Med* 2000; 45 (1): 11-6.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Vassilakos P, Griffin S, Megevand E, Campana A. CytoRich liquid-based cervical cytologic test. Screening results in a routine cytopathology service. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 198-202.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Vassilakos P, Saurel J, Rondez R. Direct-to-vial use of the AutoCyte PREP liquid-based preparation for cervical-vaginal specimens in three European laboratories. *Acta Cytol* 1999; 43 (1): 65-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Dr. Neumann, FIAC

Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E. Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: emphasis on suboptimal specimens. *Acta Cytol* 1996; 40 (3): 496-500.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Vassilakos P, de Marval F, Munoz M, Broquet G, Campana A. Human papillomavirus (HPV) DNA assay as an adjunct to liquid-based Pap test in the diagnostic triage of women with an abnormal Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61 (1): 45-50.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Vassilakos P, Petignat P, Boulvain M, Campana A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer* 2002; 86 (3): 382-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Berufsverband Deutscher Pathologen

Vassilakos P, Carrel S, Petignat P, Boulvain M, Campana A. Use of automated primary screening on liquid-based, thin-layer preparations. *Acta Cytol* 2002; 46 (2): 291-5.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Veneti S, Daskalopoulou D, Zervoudis S, Papisotiriou E, Ioannidou-Mouzaka L. Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration. Comparison with the conventional smear. *Acta Cytol* 2003; 47 (2): 188-92.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Volgareva GM, Zavalishina LE, Frank GA, Andreeva I, Petrov AN, Kiselev FL, Spitkovskii DD. [Expression of the protein marker p16INK4a in the cervix uteri cancer]

Ekspressiia belkovogo markera p16INK4a v rake sheiki matki. *Arkh Patol* 2002; 64 (1): 22-4.

Stellungnahme von: mtm Laboratories

von Knebel Doeberitz M, Oltersdorf T, Schwarz E, Gissmann L. Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma

cells. *Cancer Res* 1988; 48 (13): 3780-86.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002; 38 (17): 2229-42.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

Wagner D. Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol* 1990; 34: 900-2.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189 (1): 12-9.

Stellungnahme von: GMDS; VDGH; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, Hallmans G, Dillner J. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341 (22): 1633-8.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Watts AE, Thomas P. Endometrial cells and the AutoPap System for primary screening of cervicovaginal Pap smears. *Diagn Cytopathol* 2002; (4): 232-7.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wang-Johanning F, Lu DW, Wang Y, Johnson MR, Johanning GL. Quantitation of human papillomavirus 16 E6 and E7 DNA and RNA in residual material from ThinPrep Papanicolaou tests using real-time polymerase chain reaction analysis. *Cancer* 2002; 94 (8): 2199-210.

Stellungnahme von: NorChip

Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 35-40.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Wang TY, Chen HS, Yang YC, Tsou MC. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology. *J Formos Med Assoc* 1999; 98 (7): 500-5.

Stellungnahme von: Cytyc

Wanner P, Raymond L, Bouchardy C. Taux de participation au dépistage du cancer du col utérin d'après l'Enquête suisse de santé conduite en 1997. *Bull Suisse Cancer* 2000; 2 86-9.

Stellungnahme von: Cytyc

Watanabe S, Kanda T, Yoshiike K. Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblasts requires expression of open reading frames E6 and E7. *J Virol* 1989; 63 (2): 965-969.

Stellungnahme von: NorChip

Weidmann J, Chaubal A, Bibbo M. Cellular fixation. A study of CytoRich Red and Cytospin Collection Fluid. *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 182-7.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Weidmann J, King LC, Bibbo M. Modification of CytoRich Red fixative system for use on bloody Pap and fine-needle aspiration smears. *Diagn Cytopathol* 1999; 20 (2): 95-8.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000; 22 (1): 52-9.

Stellungnahme von: Cytyc

Weintraub J. The coming revolution in cervical cytology: a pathologist's guide for the clinician. *References en gynecologie obstetrique* 1997; 5: 1-6.

Stellungnahme von: Cytyc

Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, Gross G, Heinrich J, Hillemanns P, Link M, Petry U, Schneede P, Spitzbart H. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV

Infektion der weiblichen Genitale (ESIDOG). *ESIDIG Journal* 2001; 4+5 (Suppl 1)

Stellungnahme von: VDPGH

Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ, Wieland U. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (6): 2763-7.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Welle M, Ostor AG, Crum CP, et al. Epithelial tumours - Tumours of the uterine cervix. In: **Tavassoli FA, Devilee P (Eds).** World Health Organization Classifications of Tumours. Pathology and Genetics - Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Wertlake P. Results of AutoPap system-assisted and manual cytologic screening. A comparison. *J Reprod Med* 1999; 44 (1): 11-7.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, Becker TM, Greer CE, Hildesheim A, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis* 1993; 20 (5): 286-9.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Wied GL, Kleeber CM. Techniques for the Collection and Preparation of Cytologic Specimens from the Female Reproductive Tract. Compendium on diagnostic cytology. In: **Tutorials of Cytology.** 8. Aufl. 1997.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Wilbur DC, Foti JA. Implementation of AutoCyte PREP: An initial experience (Abstract). *Acta Cytologica* 2001; 45 (5): 828.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Parker EM, Foti JA . Location guided screening of liquid-based cervical cytology specimens: A potential improvement in accuracy and productivity is demonstrated in a preclinical feasibility study (Abstract). *Modern Pathology* 2002; (1): 92A.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Prey MU, Miller WM, Pawlick GF, Colgan TJ, Taylor DD. AutoPap system detection of infections and benign cellular changes: results from primary screener clinical trials. *Diagn Cytopathol* 1999; 21 (5): 355-358.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford DK, Atkison KM. Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology. Preliminary results. *Acta Cytol* 1997; 41 (1): 24-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Prey MU, Miller WM, Pawlick GF, Colgan TJ, Dax TD. Detection of high grade squamous intraepithelial lesions and tumors using the AutoPap System: results of a primary screening clinical trial. *Cancer* 1999; 87 (6): 354-358.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Parker EM, Foti JA . Location-guided screening of liquid-based cervical cytology specimens: a potential improvement in accuracy and productivity is demonstrated in a preclinical feasibility trial. *Am J Clin Pathol* 2002; 118 (3): 399-407.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Bonfiglio TA, Rutkowski MA, Atkison KM, Richart RM, Lee JS, Patten SF, Jr. Sensitivity of the AutoPap 300 QC System for cervical cytologic abnormalities. Biopsy data confirmation. *Acta Cytol* 1996; 40 (1): 127-132.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Prey MU, Miller WM, Pawlick GF, Colgan TJ. The AutoPap system for primary screening in cervical cytology. Comparing the results of a prospective, intended-use study with routine manual practice. *Acta Cytol* 1998; 42 (1): 214-20.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Norton MK. The primary screening clinical trials of the TriPath AutoPap System. *Epidemiology* 2002; (3 Suppl): S30-S33.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilbur DC, Cibas ES, Merritt S, James LP, Berger BM, Bonfiglio TA. ThinPrep Processor. Clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. *Am J Clin Pathol* 1994; 101 (2): 209-14.

Stellungnahme von: Cytoc

Wilbur DC, Dubeshter B, Angel C, Atkison KM. Use of thin-layer preparations for gynecologic smears with emphasis on the cytomorphology of high-grade intraepithelial lesions and carcinomas. *Diagn Cytopathol* 1996; 14 (3): 201-11.

Stellungnahme von: Cytoc

Wiley BB, Matz LR. Use of the AutoPap as a Primary Automated Cervical Cancer Screening System. *Medical Journal Australia* 2001; 174 (3): 151-2.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wilkerson M, Kurtinecz MK. Proficiency of the AutoPap® screening device at detecting endocervical cells (Abstract). *Acta Cytologica* 2000; 44 (5): 849.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157 (3): 218-26.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

Woodhouse SL, Stastny JF, Styer PE, Kennedy M, Praestgaard AH, Davey DD. Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions: Results of the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123 (11): 1079-84.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

World Health Organization (WHO) Genf E. National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines. S.58ff, 119 ff. *Genf: WHO. 1998*

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Wright RG, Halford JA. Evaluation of thin-layer methods in urine cytology. *Cytopathology* 2001; 12 (5): 306-13.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (1): 295-304.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287 (16): 2120-9.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik; Berufsverband Deutscher Pathologen; Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283 (1): 81-6.

Stellungnahme von: GMDS; Digene Corporation; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Wright TC, Jr., Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (2): 304-9.

Stellungnahme von: VDPGH; Digene Corporation

Wyler K. Persönliche Mitteilungen, 2001.

Stellungnahme von: Dr. Neumann, FIAC

Yamashita A, Shiina Y, Iijima J, Ohkoudo M, Kohri S, Sakuma K. Use of AutoCyte Fix (ACF) 1000 in Fine Needle Aspiration of Breast Cytology (Abstract). *Acta Cytologica* 2002; 45 (1): 259.

Stellungnahme von: Medite Medizintechnik

Yeoh GP, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice: 6-month study of 16,541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J* 1999; 5 (3): 233-9.

Stellungnahme von: Cytoc

Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, Andersen PK, Ponten J, Adami HO, Gyllensten UB, Melbye M. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355 (9222): 2194-8.

Stellungnahme von: GMDS; NorChip; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

Young NA, Naryshkin S, Atkinson BF, Ehya H, Gupta PK, Kline TS, Luff RD. Interobserver variability of cervical smears with squamous-cell abnormalities: a Philadelphia study. *Diagn Cytopathol* 1994; 11 (4): 352-7.

Stellungnahme von: Berufsverband Deutscher Pathologen

Zentralinstitut für Kassenärztliche Versorgung. Zentralinstitut für Kassenärztliche Versorgung 2001.

Stellungnahme von: Prof. Dr. Freudenberg, Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ); AG Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGKZDGGG); AG Zytologisch Tätiger Ärzte Deutschlands (AZÄD); Berufsverband der Frauenärzte (BV Frauenärzte e.V.)

zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184 (1): 9-13.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186 131-56.

Stellungnahme von: GMDS; Gesellschaft für Virologie; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie

zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (5): 342-50.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg; NorChip

zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (9): 690-8.

Stellungnahme von: Universitätsklinikum Heidelberg

9.7 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschluss zur Änderung der Abstrichentnahmetechnik zur Zytologie:

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinien des
Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die
Früherkennung von Krebserkrankungen
(„Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)**

vom 19. Juli 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juli 2005 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien in der Fassung vom 26. April 1976 (vgl. Bekanntmachung vom 8. Oktober 1976, Beilage Nummer 28 zum BAnz. vom 11. November 1976), zuletzt geändert am 15. Dezember 2003 (BAnz. 2004 1 S. 2), werden wie folgt geändert:
 1. In Abschnitt B „Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen“ werden in Nr. 1 „Klinische Untersuchungen“ unter der Überschrift „ab dem Alter von 20 Jahren“
 - a) der dritte Spiegelstrich nach den Worten „und aus dem Zervikalkanal“ wie folgt ergänzt:

„ in der Regel mit Hilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)“
 - und
 - b) nach dem 5. Spiegelstrich „bimanuelle gynäkologische Untersuchung“ als weiterer Spiegelstrich folgende Wörter ergänzt:

„Befundmitteilung (auch zur Zytologie) mit anschließender diesbezüglicher Beratung“
 2. In Abschnitt C „Früherkennungsmaßnahmen bei Männern“ wird in Nr. 1 „Klinische Untersuchungen“

nach dem 4. Spiegelstrich „Palpation regionärer Lymphknoten“ ein weiterer Spiegelstrich mit folgenden Wörtern ergänzt:

„Befundmitteilung mit anschließender diesbezüglicher Beratung“
- II. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 19. Juli 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

9.8 Begründung

Beschlussbegründung

Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)

Vom 19. Juli 2005

a) Zur Änderung der Abstrichentnahmetechnik zur Zytologie

Im Zusammenhang der Beratungen des Unterausschusses „Prävention“ zum Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ ist auch die Frage der Abstrichentnahmetechnik für den zytologischen Abstrich vom Gebärmutterhals im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen thematisiert worden.

Die hohen Schwankungen der Sensitivität der Zervixzytologie (PAP Test) werden unter anderem auf unterschiedliche Abstrichentnahmetechniken bzw. unterschiedliche Abstrichträger zurückgeführt.

Die Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage und der diesbezüglichen Aussagen aus den eingegangenen Stellungnahmen ergibt eine Überlegenheit der Kombination von Spatel und Bürste im Vergleich zu anderen Abstrichentnahmetechniken (z.B. Watteträger, in Deutschland überwiegend verwendet). Im Sinne einer zügigen Umsetzung dieser Erkenntnisse zur Verbesserung der Qualität des PAP Tests empfiehlt der Unterausschuss Prävention, die Vorgaben der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien zur klinischen Untersuchung bei Frauen unter B. entsprechend zu konkretisieren und für den Regelfall bei der Abstrichentnahme die Verwendung von Spatel und Bürste vorzusehen.

b) Zur Klarstellung der Einbeziehung der Befundmitteilung und –beratung:

Nach § 28 Abs. 4 SGB V ist u. a. die Inanspruchnahme von Leistungen zur Früherkennung nach § 25 SGB V von der Praxisgebühr ausgenommen. Im Zusammenhang der Beratung des Unterausschusses „Prävention“ zum Thema Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen und eventuellen Auswirkungen durch die Erhebung der Praxisgebühr bei Arztbesuchen ist nach Ansicht des Unterausschusses „Prävention“ zur Klarstellung des Leistungsinhaltes und zur Vermeidung von Fehlinterpretationen eine Konkretisierung der Untersuchungsbestandteile hinsichtlich der Erhebung der Anamnese sowie der Befundmitteilung erforderlich. Daher empfiehlt der Unterausschuss Prävention die Vorgaben der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie zur klinischen Untersuchung bei Frauen unter B. sowie bei Männern unter C. entsprechend zu konkretisieren.

Folgende Änderungen (Hervorhebung durch Fettdruck) unter B. und C. der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien werden empfohlen:

B.
Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen

Die Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen des Genitales, der Brust, der Haut, des Rektums und des übrigen Dickdarms bei Frauen umfassen folgende Leistungen:

1. Klinische Untersuchungen

ab dem Alter von 20 Jahren:

- gezielte Anamnese
- Spiegeleinstellung der Portio
- Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervikalkanal, **in der Regel mithilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)**
- Fixierung des Untersuchungsmaterials für die zytologische Untersuchung
- bimanuelle gynäkologische Untersuchung
- **Befundmitteilung (auch zur Zytologie) mit anschließender diesbezüglicher Beratung**

...

C.
Früherkennungsmaßnahmen bei Männern

Die Maßnahme zur Früherkennung von Krebserkrankungen des Rektums und des übrigen Dickdarms, der Prostata, des äußeren Genitales und der Haut beim Mann umfassen folgende Leistungen:

1. Klinische Untersuchungen

- Gezielte Anamnese
- Inspektion und Palpation des äußeren Genitales
- Abtasten der Prostata vom After aus
- Palpation regionärer Lymphknoten
- **Befundmitteilung mit anschließender diesbezüglicher Beratung**

...

Berlin, den 19. Juli 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

9.9 Veröffentlichung von Beschlüssen im Bundesanzeiger

Beschluss zur Änderung der Abstrichentnahmetechnik zur Zytologie:

BAnz. S. 192 (S. 14 983) vom 11.10.2005

Bekanntmachungen

■ **Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung**

**Bekanntmachung [1728 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinien
des Bundesausschusses der Ärzte
und Krankenkassen
über die Früherkennung von Krebserkrankungen
(„Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)**

Vom 19. Juli 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juli 2005 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinien in der Fassung vom 26. April 1976 (vgl. Bekanntmachung vom 8. Oktober 1976, Beilage Nummer 28 zum BAnz. vom 11. November 1976), zuletzt geändert am 15. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 2), werden wie folgt geändert:
 1. In Abschnitt B „Früherkennungsmaßnahmen bei Frauen“ werden in Nummer 1 „Klinische Untersuchungen“ unter der Überschrift „ab dem Alter von 20 Jahren“
 - a) der dritte Spiegelstrich nach den Wörtern „und aus dem Zervikalkanal“ wie folgt ergänzt:
„in der Regel mit Hilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervikalkanal)“
und
 - b) nach dem 5. Spiegelstrich „bimanuelle gynäkologische Untersuchung“ ein weiterer Spiegelstrich und folgende Wörter ergänzt:
„Befundmitteilung (auch zur Zytologie) mit anschließender diesbezüglicher Beratung“
 2. In Abschnitt C „Früherkennungsmaßnahmen bei Männern“ wird in Nummer 1 „Klinische Untersuchungen“ nach dem 4. Spiegelstrich „Palpation regionärer Lymphknoten“ ein weiterer Spiegelstrich mit folgenden Wörtern ergänzt:
„Befundmitteilung mit anschließender diesbezüglicher Beratung“
- II. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 19. Juli 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. jur. R. H e s s

Beschluss über Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms:

Bekanntmachungen

■ Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1362 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
zu den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien:
Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms
Vom 19. Dezember 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2006 beschlossen, die Methoden der Dünnschicht-Zytologie und der HPV-Untersuchung als Früherkennungsuntersuchungen für das Zervixkarzinom nicht zur Anwendung zu bringen.

Der Beschluss tritt am Tag nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Düsseldorf, den 19. Dezember 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
H e s s

9.10 LBC-Update-Recherche

9.10.1 Suchstrategien, Filterkriterien zur Update-Recherche

Art der Recherche	Update-Recherche zu sensitivity/specificity entspr. im angegebenen HTA abgebildeter Suchstrategie	
Suchstrategie / Suchbegriffe aus HTA 2004; Vol. 8: Nr. 20		
sensitivity/specificity Ovid Biomed		
recherchierter Zeitraum	2002 – 2005	
Suchstrategie		
	# 1	Cervix neoplasms/
	# 2	Cervical intraepithelial neoplasia/
	# 3	Cervix dysplasia/
	# 4	Vaginal smears/
	# 5	Cytological techniques/
	# 6	Histocytological preparation techniques/
	# 7	Cytodiagnosis/
	# 8	Or/1-7
	# 9	Fluid based.tw
	# 10	Thinlayer.tw
	# 11	Thinprep.tw
	# 12	(Thin adj3 prep\$.tw
	# 13	(Thin adj3 layer\$.tw
	# 14	Monolayer\$.tw
	# 15	(Mon adj3 layer\$.tw
	# 16	Liquid\$.tw
	# 17	Cytc.tw
	# 18	Cytorich.tw
	# 19	Cyto rich.tw
	# 20	Autocyte prep.tw
	# 21	Or/9-20
	# 22	Exp "Sensitivity and Specificity"/
	# 23	Sensitivity.tw
	# 24	Exp Diagnosis/
	# 25	Exp Pathology/
	# 26	Specificity/

	# 27	Or/22-26
	# 28	8 and 21 and 27

Ausschlusskriterien für das 1. Screening der Primärliteratur:

- 1 thematisch nicht relevante Fragestellung (Vergleich Dünnschicht / PAP)
- 2 nicht beratungsrelevante Indikationen (nur Zervixkarzinom)
- 3 Publikationen vor 11/2002
- 4 Tierstudien / Grundlagenforschung
- 5 Abstracts und Poster ohne Vollpublikation sowie Letter
- 6 Sonstiges (z.B. keine engl. oder deutsche Publikation)
- 7 Review (keine eigene Daten erhoben)

2. Screening (Volltexte):

1	thematisch nicht relevante Fragestellung (kein Vergleich Dünnschicht / PAP)
2	nicht beratungsrelevante Indikationen (keine Anwendung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms)
3	Publikationen vor 11/2002
4	Tierstudien / Grundlagenforschung
5	Abstracts und Poster ohne Vollpublikation sowie Letter
6	Sonstiges (z.B. keine engl. oder deutsche Publikation)
7	Review (keine eigene Daten wurden erhoben)
8	keine Angabe von relevanten Ergebnisparameter (z. B. Sensitivität, Spezifität, ppW, npW, FPR,FNR, Likelihood-Ratio)
9	der zytologische Test wurde nicht als Screeningtest evaluiert
10	das zytologische Testergebnis wurde nicht durch einen Referenzstandard (Histologie, Kolposkopie oder Konsensuszytologie*) verifiziert
11	keine Beschreibung der Studienpopulation

*Konsensuszytologie gemäß der Leitlinie der Intersociety Working Group for Cytology Technologies, "Proposed Guidelines for Primary Screening Instruments for Gynecologic Cytology" 1997: "Discordant study results from the two study arms should be adjudicated by an independent panel consistent of experienced cytology professionals. The goal of the adjudication process is to achieve a consensus....."

9.10.2 Datenextraktionen Update-Recherche LBC



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stabsstelle Methodik und Information

Unterausschuss Prävention AG Zervixkarzinom-Screening

Verfahren:

Kurzbewertung und Extraktion von Studien zur diagnostischen Genauigkeit ¹

Fragestellung der AG:

Erbringt die Dünnschichtzytologie hinsichtlich des Cervix-Ca-Screenings bessere Ergebnisse als das bisher anerkannte Verfahren einer Bewertung von Abstrichen nach Papanicolaou (Pap-Test) im System der GKV in Deutschland?

¹ angelehnt an Behrens J & Langer G (2004) Evidence-based-Nursing

Auswertung durchgeführt von:
Stand der Bearbeitung:
Konsentierung in der AG

MDS/TG-Zervixkarzinom-Screening
14.02.2006

Quelle	Bergeron C, Fagnani F. Performance of a new, liquid-based cervical screening technique in the clinical setting of a large French laboratory. Acta Cytol. 2003 Sep-Oct;47(5):753-61.
Abstract	<p>OBJECTIVE: To compare the performance of liquid-based cytology with the CYTO-screen System (SEROA) with that of conventional smears through a secondary analysis of a large database covering the activity of an independent French laboratory during the period 1998-2002.</p> <p>STUDY DESIGN: The study was performed with a retrospective, comparative, historical design on 2 subgroups of women having been screened by gynecologists who switched from conventional smears to the CYTO-screen System in the period 1998-2002. The first cohort population consisted of women who had at least 4 subsequent screening tests over the period with half conventional and half with the CYTO-screen System. A control group consisted of smears collected by gynecologists who fully maintained activity with a conventional method over the same period. The second group consisted of women who had their first screening test performed over the study period by gynecologists who modified their technique. Specimen adequacy, endocervical cell content and epithelial cell abnormality detection rates were compared between the groups.</p> <p>RESULTS: As compared with the conventional smear, the CYTO-screen System showed a reduction in unsatisfactory reports, especially in the second group of first-screened (0.14% versus 1.3%, $P < .0001$). The rate of atypical squamous cells of undetermined significance increased significantly after the switch to the CYTO-screen System (2.5% versus 1.3%, $P = .004$) and in the second group of first-screened women (2.05% versus 1.4%, $P = .0014$), with higher histologic confirmation in both situations. There was a non-significant increase in the detection rates of low and high grade squamous intraepithelial lesions after the switch to the CYTO-screen System and in the second group of first-screened women.</p> <p>CONCLUSION: The CYTO-screen System gives higher-quality specimens and has a higher detection rate for squamous intraepithelial lesions, but that rate was significant only for atypical squamous cells of undetermined significance.</p>
Fragestellung / Zielsetzung	Nicht ausreichend formuliert Vergleich Liquid-based-cytology (CYTO-Screen System; SEROA® Inc.) (LBC) mit „konventionellen“ Abstrichen
Anwendungssituation	Screening in verschiedenen Arztpraxen, aber nicht näher dargelegt
zu prüfendes Verfahren	CYTO-Screen System; Abstrichentnahme mit flexibler Bürste gegen konventionelle Abstriche; Abstrichentnahme mit Holzspatel
Referenzverfahren (Goldstandard)	Histologie nur teilweise bei auffälligen Befunden
Design	<ul style="list-style-type: none"> • retrospektive Datenauswertung aus dem Zeitraum 1998 bis 2002 • Studienpopulation und Kontrollgruppe konnten nicht auf Confounder kontrolliert werden • "direct to vial" Studie
Zahl der Zentren	Auswertung in einem Zentrum (Pasteur Cerba Cytology Laboratory Anzahl der beteiligten Ärzte nicht dargelegt.

Patientenauswahl	Randomierte Auswahl der Fälle aus dem Datenpool des Pasteur Cerba Cytology Laboratory, wenn sie eine der Voraussetzungen für die einzelnen Subgruppen erfüllten.
wechselseitige Verblindung	nein
Vorgehen	<p>1. Subgruppenanalyse: Patientengruppe, bei denen zunächst 2 konventionelle Abstriche (Test 1 + 2) und dann 2 Abstriche Cyto-Screen (Test 3 + 4) entnommen wurden. Bei Frauen mit pathologischen Abstrichen im Test 3 bzw. 4 wurden teilweise Biopsien durchgeführt. Vergleich mit Frauen, die vier aufeinander folgende konventionelle Abstriche hatten.</p> <p>2. Subgruppenanalyse: Frauen, die ihren ersten Screeningtest hatten, nachdem der behandelnde Ärzte die Abstrichtechnik modifiziert hat. Unklar ist, wie hier die Kontrollen bestimmt wurden.</p>
Anzahl zu behandelnder Patienten	nicht berechnet
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	<p>Aus einem Gesamtpool von 20807 Frauen wurden retrospektiv ausgewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 1493 Frauen hatten vier Abstriche, 2 konventionell, zwei in neuer Technik Kontrollgruppe: n = 3378 Frauen (4 konventionelle Abstriche) <p>Die vier Abstriche mussten in ungefähr jährlichen Abständen und beim gleichen Arzt erfolgt sein. Frauen, die im 1. und 2. Test auffällige Befunde hatten, wurden von vornherein ausgeschlossen.</p>

Ergebnisse

1. Subgruppenanalyse:

Table I Cytologic Diagnoses in the Cohort Populations Using the Bethesda Classification

Group	Cytologic results	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4
1	Negative	1,392 (93.2%)	1,325 (95.2%)	1,273 (96.1%)	1,239 (97.3%)
	Unsatisfactory	18 (1.2%)	15 (1.1%)	4 (0.3%)	3 (0.23%)
	ASCUS	32 (2.17%)	32 (2.3%)	33 (2.5%)	21 (1.7%)
	LSIL	45 (3.0%)	19 (1.4%)	15 (1.1%)	9 (0.7%)
	HSIL	6 (0.4%)	1 (0.07%)	0 (—)	1 (0.08%)
	Total	n=1,493 conventional	n=1,392 conventional	n=1,325 C-S*	n=1,273 C-S*
Control	Negative	3,083 (91.3%)	2,913 (94.5%)	2,804 (96.3%)	2,753 (98.0%)
	Unsatisfactory	61 (1.8%)	54 (1.75%)	28 (0.96%)	11 (0.4%)
	ASCUS	81 (2.3%)	59 (1.9%)	37 (1.3%)	24 (0.8%)
	LSIL	130 (3.8%)	47 (1.52%)	42 (1.44%)	16 (0.6%)
	HSIL	23 (0.7%)	10 (0.3%)	2 (0.1%)	0 (—)
	Total	3,378	3,083	2,913	2,804

Es zeigte sich bei LBC eine Verringerung unbefriedigender Ergebnisse. Der Anteil an ASCUS-Befunden war bei LBC höher

Die Ergebnisse von Test 3 und Test 4 wurden zusammengefasst und mit histologischen Ergebnissen verglichen:

Table II Histologic Correlation with Cytologic Epithelial Abnormalities Diagnosed in Tests 3 and 4 in the Cohort Populations

Group	Cytologic results	n	Biopsy		CIN 1		CIN 2 and 3	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
C-S*	ASCUS	54	28	(52)	3	(10.7)	0	
	LSIL+HSIL	25	11	(44)	3	(27.3)	2	(18.2)
Control	ASCUS	61	8	(14)	0		0	
	LSIL+HSIL	60	23	(38)	6	(26.1)	1	(4.3)

2. Subgruppenanalyse:

Ausgewertet wurden Ergebnisse des 1. Tests, durchgeführt zwischen 1998 – 2002). Bei 8447 Frauen hatten sich die Ärzte für die neue Abstrichentnahme entschieden. Verglichen wurde mit Untersuchungen konventioneller Art (6288).

Table III *Cytologic Diagnoses in Women Having Their First Screening Test Performed by Gynecologists Who Modified Their Technique in the Period 1998–2001*

Results	C-S®	Conventional	Statistical significance
Negative	8,047 95.26%	5,997 95.05%	NS
ASCUS	173 2.05%	85 1.36%	P= .0014
LSIL	174 2.06%	116 1.84	NS
HSIL	41 0.49%	28 0.45%	NS
Unsatisfactory	12 0.14%	82 1.3%	P<.0001
Total	8,447	6,288	

Bei LBC nahm der Anteil an ASCUS-Befunden zu und unbefriedigende Abstriche traten seltener auf. Die Ergebnisse wurden mit histologischen Auswertungen verglichen:

Table IV *Histologic Correlation with Cytologic Epithelial Abnormalities Diagnosed in the First-Screened Population*

Group	Cytologic results	n	Biopsy		CIN 1		CIN 2 and 3	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
C-S®	ASCUS	173	64	(37)	12	(18.8)	8	(12.5)
	LSIL	174	94	(54)	25	(26.6)	14	(14.9)
	HSIL	41	34	(83)	2	(5.9)	25	(73.5)
Conventional	ASCUS	85	31	(36)	2	(6.4)	—	—
	LSIL	116	73	(63)	16	(21.9)	6	(8.2)
	HSIL	28	19	(68)	2	(10.5)	9	(47.4)

Bei den ASCUS-Befunden zeigten sich histologisch signifikant mehr positive Befunde (CIN 1 und 2) in der Cyto-Gruppe als in der konventionellen Gruppe. Diese Ergebnisse müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden, denn nur von ca. 1/3 der in der Zytologie entdeckten ASCUS-Befunden wurde eine Biopsie durchgeführt. Bei den anderen Befunden (LSIL und HSIL) waren die Unterschiede nicht signifikant.

Im Beobachtungszeitraum kam es im Labor zu Interaktionen. Die Aufmerksamkeit des Laborpersonals hinsichtlich erzielter Ergebnisse nahm zu, so dass Veränderungen in der Interpretation der Ergebnisse resultierten.

Konsequenzen	Die Autoren führten aus, dass Rückschlüsse aus der Studie nicht gezogen werden könnten. Weitere Studien mit exakter Methodik seien erforderlich, um die Sensitivität der Methode zu bestimmen.
Bemerkungen	-

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	nein, nicht bei allen auffälligen Befunden und bei keinem unauffälligen Befund
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	nein
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	nicht dargestellt

4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	Testmethodik beschrieben
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	mäßig
II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolutwerte der entdeckten Befunde wurden für die 1. Subgruppe und 2. Subgruppe angegeben. Sensitivität/Spezifität können nicht abgeleitet werden.
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	-
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	-
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	nein
Bewertung	Da der Referenztest nur bei einem Teil der auffälligen Befunde angewandt wurde, wird die Studie aufgrund dieses gravierenden methodischen Mangels nicht weiter berücksichtigt. Weitere Mängel: keine Verblindung, retrospektives Design

Quelle	<p>Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, Labbe S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P; French Society of Clinical Cytology Study Group. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. BMJ. 2003 Apr 5;326(7392):733.</p>
Abstract	<p>OBJECTIVES: To compare the sensitivity, specificity, and interobserver reliability of conventional cervical smear tests, monolayer cytology, and human papillomavirus testing for screening for cervical cancer.</p> <p>DESIGN: Cross sectional study in which the three techniques were performed simultaneously with a reference standard (colposcopy and histology).</p> <p>SETTING: Public university and private practices in France, with complete independence from the suppliers.</p> <p>PARTICIPANTS: 828 women referred for colposcopy because of previously detected cytological abnormalities and 1757 women attending for routine smears.</p> <p>MAIN OUTCOME MEASURES: Clinical readings and optimised interpretation (two blind readings followed, if necessary, by consensus). Sensitivity, specificity, and weighted kappa computed for various thresholds of abnormalities.</p> <p>RESULTS: Conventional cervical smear tests were more often satisfactory (91% v 87%) according to the Bethesda system, more reliable (weighted kappa 0.70 v 0.57), and had consistently better sensitivity and specificity than monolayer cytology. These findings applied to clinical readings and optimised interpretations, low and high grade lesions, and populations with low and high incidence of abnormalities. Human papillomavirus testing associated with monolayer cytology, whether systematic or for atypical cells of undetermined significance, performed no better than conventional smear tests.</p> <p>CONCLUSIONS: Monolayer cytology is less reliable and more likely to give false positive and false negative results than conventional cervical smear tests for screening for cervical cancer.</p>
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Vergleich der Sensitivität, Spezifität und "interobserver reliability" von konventionellem Pap-Test, Dünnschichtzytologie (LBC) und HPV beim Zervixkarzinom-Screening.</p>
Anwendungssituation	<p>zwei Konstellationen: a) Routineabstrich b) Abstrich im Zusammenhang mit einer kolposkopischen Abklärung aufgrund eines früheren auffälligen Abstrichs</p>
zu prüfendes Verfahren	<p>konventionelle Abstriche, Dünnschichtzytologie (ThinPrep) und HPV (Hybrid Capture II Test)</p> <p>Da die Ergebnisse zu HPV aus dieser Studie bereits im MDS Gutachten dargestellt wurden, werden sie hier nicht mehr berücksichtigt.</p>
Referenzverfahren (Goldstandard)	<p>Bei allen Frauen wurde eine Kolposkopie durchgeführt und wenn sich Auffälligkeiten zeigten, erfolgte eine Biopsie und histologische Untersuchung.</p>

Design	<ul style="list-style-type: none"> • prospektive nicht kontrollierte Beobachtungsstudie • "Split-sample"-Studie (alle drei zu prüfenden Verfahren wurden mittels eines Abstrichs bei jeder Frau durchgeführt) <p>Design wurde gesondert publiziert:</p> <p>Cochand-Priollet B, Le Gales C, de Cremoux P, Molinie V, Sastre-Garau X, Vacher-Lavenu MC, Vielh P, Coste J; 20 Monolayers French Society of Clinical Cytology Study Group. Cost-effectiveness of monolayers and human papillomavirus testing compared to that of conventional Papanicolaou smears for cervical cancer screening: protocol of the study of the French Society of Clinical Cytology. Diagn Cytopathol. 2001 Jun;24(6):412-20.</p> <p>The French Society of Clinical Cytology is conducting a study to compare the cost-effectiveness of monolayers and human papillomavirus (HPV) testing with that of conventional Papanicolaou (Pap) smears for cervical cancer screening. The protocol of this study is presented. It includes 3,000 women who will be evaluated by the three methods (conventional Pap smears, or monolayers with or without HPV testing) and by the reference method: colposcopy followed, in cases with abnormalities, by cervical biopsy. Efficacy or performance of the methods will be compared on the basis of sensitivity. Cost comparisons and cost-effectiveness modeling will be based on the costs associated with methods themselves and also the costs of "false positives". This will require specific collection of data concerning the costs of the three methods, as these costs have not previously been accurately documented. Patient recruiting and data collection started in September 1999 and will be complete in June 2000. The first results are expected to be available in spring 2001.</p>
Zahl der Zentren	2 Universitätskliniken 2 Praxen
Patientenauswahl	konsequente Patienten, die sich zur Untersuchung vorstellten konsequente Patienten, die zur Kolposkopie vorgestellt wurden
wechselseitige Verblindung	Verblindung der Zytopathologen
Vorgehen	<p>Klassifikation der Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> – negativ – ASCUS/AGUS (atypical squamous cell of undetermined significance) – LSIL (low grade squamous intraepithelial lesions) – HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions) – invasive cancer <p>Histologie: Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – normal colposcopy or negative biopsy result, – cervical intraepithelial neoplasia <ul style="list-style-type: none"> – grade I, – grade II, – grade III, – invasive carcinoma <p>human papillomavirus</p> <ul style="list-style-type: none"> – low risk (types 6/11/42/43/44) – and high risk (types 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68)
Anzahl zu behandelnder Patienten	Berechnungen nicht dargelegt
Anzahl eingeschlossener	Routineabstrich: n = 1757

und ausgewerteter Patienten	Abstrich bei kolposkopischer Untersuchung n = 828																																																																																								
	Untersuchungen zwischen 1.9.1999 und 30.5.2000:																																																																																								
	Table 1 Characteristics of studied samples by population. Values are numbers (percentage) unless otherwise stated																																																																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Women referred for colposcopy (n=828)</th> <th>Women attending for routine smear (n=1757)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean (SD) age (years)</td> <td>37.8 (11.6)</td> <td>33.3 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>French</td> <td>605 (73)</td> <td>1579 (90)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Educational:</td> </tr> <tr> <td> No schooling or primary only</td> <td>74 (9)</td> <td>66 (4)</td> </tr> <tr> <td> Secondary</td> <td>472 (57)</td> <td>927 (53)</td> </tr> <tr> <td> Higher</td> <td>276 (34)</td> <td>757 (43)</td> </tr> <tr> <td>Current smokers</td> <td>337 (41)</td> <td>542 (31)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) age at first intercourse (years)</td> <td>18.5 (2.7)</td> <td>18.4 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>Previous clinical pelvic inflammatory disease</td> <td>13 (2)</td> <td>12 (1)</td> </tr> <tr> <td>Previous documented <i>Chlamydia trachomatis</i> infection</td> <td>16 (2)</td> <td>13 (1)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) No of pregnancies</td> <td>2.0 (2)</td> <td>1.2 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Menopausal</td> <td>119 (14)</td> <td>144 (8)</td> </tr> <tr> <td>First smear</td> <td>0</td> <td>220 (13)</td> </tr> <tr> <td>Previous abnormal smears</td> <td>828 (100)</td> <td>68 (5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Contraception:</td> </tr> <tr> <td> Combined oral contraceptive</td> <td>368 (44)</td> <td>913 (52)</td> </tr> <tr> <td> Intrauterine device</td> <td>90 (11)</td> <td>176 (10)</td> </tr> <tr> <td> Condoms</td> <td>49 (6)</td> <td>53 (3)</td> </tr> <tr> <td>HIV positive</td> <td>10 (1)</td> <td>5 (0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Centre:</td> </tr> <tr> <td> Hôpital Jean Verdier (public, Paris suburbs)</td> <td>35 (4)</td> <td>70 (4)</td> </tr> <tr> <td> Hôpital Louis Mourier (public, Paris suburbs)</td> <td>238 (29)</td> <td>54 (3)</td> </tr> <tr> <td> Laboratoire Cartier (private, Paris)</td> <td>520 (63)</td> <td>559 (32)</td> </tr> <tr> <td> Centre d'Anatomie pathologique (private, Besançon)</td> <td>35 (4)</td> <td>1074 (61)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Results of colposcopy *:</td> </tr> <tr> <td> Normal</td> <td>131 (16)</td> <td>1405 (80)</td> </tr> <tr> <td> Acetowhite epithelium</td> <td>389 (47)</td> <td>146 (8)</td> </tr> <tr> <td> Iodine negative epithelium</td> <td>665 (80)</td> <td>322 (18)</td> </tr> </tbody> </table>		Women referred for colposcopy (n=828)	Women attending for routine smear (n=1757)	Mean (SD) age (years)	37.8 (11.6)	33.3 (11.1)	French	605 (73)	1579 (90)	Educational:			No schooling or primary only	74 (9)	66 (4)	Secondary	472 (57)	927 (53)	Higher	276 (34)	757 (43)	Current smokers	337 (41)	542 (31)	Mean (SD) age at first intercourse (years)	18.5 (2.7)	18.4 (2.1)	Previous clinical pelvic inflammatory disease	13 (2)	12 (1)	Previous documented <i>Chlamydia trachomatis</i> infection	16 (2)	13 (1)	Mean (SD) No of pregnancies	2.0 (2)	1.2 (1.6)	Menopausal	119 (14)	144 (8)	First smear	0	220 (13)	Previous abnormal smears	828 (100)	68 (5)	Contraception:			Combined oral contraceptive	368 (44)	913 (52)	Intrauterine device	90 (11)	176 (10)	Condoms	49 (6)	53 (3)	HIV positive	10 (1)	5 (0)	Centre:			Hôpital Jean Verdier (public, Paris suburbs)	35 (4)	70 (4)	Hôpital Louis Mourier (public, Paris suburbs)	238 (29)	54 (3)	Laboratoire Cartier (private, Paris)	520 (63)	559 (32)	Centre d'Anatomie pathologique (private, Besançon)	35 (4)	1074 (61)	Results of colposcopy *:			Normal	131 (16)	1405 (80)	Acetowhite epithelium	389 (47)	146 (8)	Iodine negative epithelium	665 (80)	322 (18)
	Women referred for colposcopy (n=828)	Women attending for routine smear (n=1757)																																																																																							
Mean (SD) age (years)	37.8 (11.6)	33.3 (11.1)																																																																																							
French	605 (73)	1579 (90)																																																																																							
Educational:																																																																																									
No schooling or primary only	74 (9)	66 (4)																																																																																							
Secondary	472 (57)	927 (53)																																																																																							
Higher	276 (34)	757 (43)																																																																																							
Current smokers	337 (41)	542 (31)																																																																																							
Mean (SD) age at first intercourse (years)	18.5 (2.7)	18.4 (2.1)																																																																																							
Previous clinical pelvic inflammatory disease	13 (2)	12 (1)																																																																																							
Previous documented <i>Chlamydia trachomatis</i> infection	16 (2)	13 (1)																																																																																							
Mean (SD) No of pregnancies	2.0 (2)	1.2 (1.6)																																																																																							
Menopausal	119 (14)	144 (8)																																																																																							
First smear	0	220 (13)																																																																																							
Previous abnormal smears	828 (100)	68 (5)																																																																																							
Contraception:																																																																																									
Combined oral contraceptive	368 (44)	913 (52)																																																																																							
Intrauterine device	90 (11)	176 (10)																																																																																							
Condoms	49 (6)	53 (3)																																																																																							
HIV positive	10 (1)	5 (0)																																																																																							
Centre:																																																																																									
Hôpital Jean Verdier (public, Paris suburbs)	35 (4)	70 (4)																																																																																							
Hôpital Louis Mourier (public, Paris suburbs)	238 (29)	54 (3)																																																																																							
Laboratoire Cartier (private, Paris)	520 (63)	559 (32)																																																																																							
Centre d'Anatomie pathologique (private, Besançon)	35 (4)	1074 (61)																																																																																							
Results of colposcopy *:																																																																																									
Normal	131 (16)	1405 (80)																																																																																							
Acetowhite epithelium	389 (47)	146 (8)																																																																																							
Iodine negative epithelium	665 (80)	322 (18)																																																																																							
	*Acetowhite and iodine negative epithelium are not mutually exclusive so the total exceeds 100%.																																																																																								
Ergebnisse	Befunde wurden von allen Frauen erhoben:																																																																																								

Table 2 Specimen adequacy and causes of inadequacy and limitation by method (clinical reading)*

	Conventional cervical smear (n=2582)*	Monolayer (n=2580)†
Satisfactory for evaluation	2343 (91%)	2241 (87%)‡
Satisfactory for evaluation but limited by§:	236	328
Cytolysis	6	19
Obscuring blood	36	25
Obscuring inflammation	79	44
Endocervical component absent	75	235
Scant squamous epithelial cells	3	4
Air drying artefacts	32	0
Staining problem	5	1
Unsatisfactory for evaluation:	3	11
Cytolysis	0	0
Obscuring blood	0	5
Obscuring inflammation	0	1
Endocervical component absent	0	0
Scant squamous epithelial cells	1	5
Air drying artefacts	2	0
Staining problem	0	0

*Data missing data for three.

†Data missing for five.

‡P<0.0001 for difference between groups (MacNemar χ^2 test).

§Causes of limited evaluation were not mutually exclusive.

Der Anteil brauchbarer Präparate war beim konventionellen Abstrich höher.

Table 3 Interpretation of conventional cervical smear tests* or monolayer testing versus† reference standard (colposcopy and biopsy) by population

Reference standard results	Women referred for colposcopy					Women attending for routine smears				
	Normal	ASCUS/AGUS	LSIL	HSIL	Invasive cancer	Normal	ASCUS/AGUS	LSIL	HSIL	Invasive cancer
Conventional cervical smear (optimised interpretation)										
Normal colposcopy/negative biopsy	231	26	25	7	0	1510	77	54	11	0
CIN grade I	30	21	157	37	0	22	11	22	6	0
CIN grades II-III	14	8	19	230	7	4	5	6	20	0
Invasive cancer	0	2	0	6	7	1	1	0	3	1
Monolayer (optimised interpretation)										
Normal colposcopy/negative biopsy	220	24	35	9	0	1493	73	73	15	0
CIN grade I	37	23	158	25	0	22	9	18	12	0
CIN grades II-III	19	10	32	212	4	5	3	5	22	0
Invasive cancer	0	3	0	9	3	0	0	1	4	0
Conventional cervical smear (clinical reading)										
Normal colposcopy/negative biopsy	175	31	63	21	0	1550	59	37	6	1
CIN grade I	18	20	173	33	0	23	8	24	6	0
CIN grades II-III	9	6	35	248	10	5	4	9	18	0
Invasive cancer	1	0	0	3	11	1	1	0	2	1
Monolayer (clinical reading)										
Normal colposcopy/negative biopsy	166	34	59	27	0	1503	85	51	9	0
CIN grade I	29	29	157	30	0	26	9	15	11	0
CIN grades II-III	11	12	37	211	7	8	4	7	17	0
Invasive cancer	1	1	0	7	6	1	0	0	4	0

ASCUS/AGUS—atypical squamous cells/glandular cells of undetermined significance.

LSIL—low grade squamous intraepithelial lesions.

HSIL—high grade squamous intraepithelial lesions.

CIN—cervical intraepithelial neoplasia.

*Data missing for three to five conventional slides.

†Data missing for 11 monolayer slides

Table 4 Interpretation of conventional cervical smear testing* versus monolayer tests† by population

Result with conventional cervical smear test	Result with monolayer test									
	Women referred for colposcopy					Women attending for routine smears				
	Normal	ASCUS/AGUS	LSIL	HSIL	Invasive cancer	Normal	ASCUS/AGUS	LSIL	HSIL	Invasive cancer
Optimised interpretation										
Normal	229	19	17	7	0	1445	51	32	7	0
ASCUS/AGUS	19	17	16	3	0	48	21	15	9	0
LSIL	15	17	160	9	0	20	11	45	6	0
HSIL	12	7	32	227	2	4	2	5	29	0
Invasive cancer	0	0	0	9	5	0	0	0	1	0
Clinical reading										
Normal	147	17	26	9	0	1480	66	23	3	0
ASCUS/AGUS	24	14	18	1	0	39	20	9	4	0
LSIL	30	34	181	26	0	15	11	36	8	0
HSIL	6	9	28	230	2	1	1	5	25	0
Invasive cancer	0	1	0	9	11	1	0	0	1	0

ASCUS/AGUS—atypical squamous cells/glandular cells of undetermined significance. LSIL—low grade squamous intraepithelial lesions. HSIL—high grade squamous intraepithelial lesions.

*Data missing for three to five conventional slides.

†Data missing for 11 monolayer slides.

Der Anteil ASCUS/AGUS-Befunde war bei der Dünnschichtzytologie höher.

Table 5 Sensitivity, specificity, and likelihood ratios of conventional cervical smear testing, monolayer, and human papillomavirus (HPV) DNA testing for detection of cervical intraepithelial neoplasia grade I and above

Abnormality threshold	Colposcopy			Screening		
	Sensitivity(95% CI)	Specificity(95% CI)	Likelihood ratio+/ likelihood ratio-	Sensitivity(95% CI)	Specificity(95% CI)	Likelihood ratio+/ likelihood ratio-
≥ASCUS/AGUS*						
Cervical smear (clinical reading)	95 (93 to 97)	60 (55 to 66)	2.39/0.09	72 (63 to 80)	94 (93 to 95)	11.49/0.30
Monolayer (clinical reading)	92 (90 to 95)	58 (52 to 64)	2.19/0.13	66 (56 to 75)	91 (90 to 93)	7.47/0.38
Cervical smear (optimised interpretation)	92 (90 to 94)	80 (75 to 85)	4.58/0.10	74 (66 to 83)	91 (90 to 93)	8.64/0.28
Monolayer (optimised interpretation)	90 (87 to 92)	76 (71 to 81)	3.79/0.14	73 (65 to 82)	90 (89 to 92)	7.53/0.30
≥Low grade squamous intraepithelial lesions†						
Cervical smear (clinical reading)	90 (87 to 92)	71 (66 to 76)	3.11/0.14	59 (49 to 68)	97 (97 to 98)	22.10/0.42
Monolayer (clinical reading)	85 (82 to 88)	70 (65 to 75)	2.81/0.22	53 (43 to 63)	96 (95 to 97)	14.54/0.49
Cervical smear (optimised interpretation)	86 (83 to 89)	89 (85 to 93)	7.77/0.16	57 (48 to 67)	96 (95 to 97)	14.59/0.44
Monolayer (optimised interpretation)	83 (80 to 86)	85 (81 to 89)	5.42/0.20	61 (52 to 71)	95 (94 to 96)	11.54/0.41
RLU/cut-off value ratio >1.0‡						
HPV DNA (high risk types)	79 (74 to 83)	77 (71 to 83)	3.46/0.28	64 (53 to 76)	86 (85 to 88)	4.73/0.41
HPV DNA (high and low risk types)	82 (77 to 86)	74 (67 to 80)	3.13/0.25	69 (58 to 79)	83 (81 to 85)	4.09/0.38
≥Low grade squamous intraepithelial lesions or RLU/cut-off value ratio >1.0 if ASCUS/AGUS§						
Monolayer (clinical reading) or HPV DNA (high risk types) if ASCUS/AGUS	87 (83 to 91)	66 (58 to 73)	2.41/0.20	59 (47 to 70)	96 (95 to 97)	13.50/0.43
Monolayer (optimised interpretation) or HPV DNA (high risk types) if ASCUS/AGUS	85 (80 to 89)	82 (76 to 88)	4.75/0.19	67 (56 to 78)	94 (92 to 95)	10.86/0.35

*Clinical reading: conventional smear superior to monolayer for both sensitivity (p<0.05) and specificity (P<0.001). Optimised interpretation: conventional smear superior to monolayer for specificity (P<0.05) but not for sensitivity (P=0.07).

†Clinical reading: conventional smear superior to monolayer for sensitivity (P<0.001) but not for specificity (P=0.07). Optimised interpretation: conventional smear superior to monolayer for specificity (P<0.001) but not for sensitivity (P=0.08).

‡HPV results expressed as relative light units (RLUs), which represent ratio of light emission of sample to average of three positive controls provided by manufacturer, containing 1 pg/ml HPV 16 DNA. RLU ≥1, corresponding to ≥5000 HPV-DNA copies per test well, was considered to be positive.

§Sensitivity and specificity of HPV DNA testing (high risk types) lower (P<0.0001) than both cytological techniques.

¶Clinical reading: paired monolayers/HPV testing superior but not significantly to standard conventional smear for sensitivity (P=0.88) and inferior for specificity (P<0.001). Optimised interpretation: paired monolayers/HPV testing superior but not significantly to standard conventional smear for sensitivity (P=0.06) and inferior for specificity (P<0.001).

Table 6 Sensitivity, specificity, and likelihood ratios of conventional cervical smear testing, monolayer, and human papillomavirus (HPV) DNA testing for detection of cervical intraepithelial neoplasia grade II and above

Abnormality threshold	Colposcopy			Screening		
	Sensitivity(95% CI)	Specificity(95% CI)	Likelihood ratio+/ likelihood ratio-	Sensitivity(95% CI)	Specificity (95% CI)	Likelihood ratio+/ likelihood ratio-
≥High grade squamous intraepithelial lesions *						
Cervical smear (clinical reading)	83 (78 to 87)	90 (87 to 92)	8.17/0.19	51 (36 to 67)	99(99 to 100)	67.53/0.49
Monolayer (clinical reading)	79 (74 to 84)	89 (87 to 92)	7.34/0.24	51 (36 to 67)	99 (98 to 99)	43.25/0.49
Cervical smear (optimised interpretation)	85 (81 to 89)	92 (89 to 94)	10.36/0.16	60 (45 to 75)	99(99 to 99)	60.46/0.40
Monolayer (optimised interpretation)	78 (73 to 83)	94 (92 to 96)	12.19/0.23	65 (50 to 80)	98 (98 to 99)	41.29/0.36
RLU/cut-off value ratio >1.0†						
HPV DNA (high risk types)	80 (74 to 86)	54 (49 to 60)	1.75/0.37	96 (88 to 100)	85 (83 to 87)	6.52/0.05
HPV DNA (high and low risk types)	81 (75 to 87)	50 (44 to 55)	1.60/0.39	96 (88 to 100)	82 (80 to 84)	5.32/0.05
≥High grade squamous intraepithelial lesions or RLU/cut-off value ratio >1.0 if ASCUS/AGUS‡						
Monolayer (clinical reading) or HPV DNA (high risk types) if ASCUS/AGUS	82 (76 to 88)	86 (82 to 90)	5.94/0.21	64 (45 to 83)	98 (97 to 99)	28.47/0.37
‡Monolayer (optimised interpretation) or HPV DNA (high risk types) if ASCUS/AGUS	80 (74 to 86)	93 (90 to 96)	11.60/0.21	76 (59 to 93)	97(97 to 98)	29.71/0.25

*Clinical reading: conventional smear is superior to monolayer but not significantly for both sensitivity (P=0.12) and specificity (P=0.16). Optimised interpretation: conventional smear is superior to monolayer for sensitivity (P<0.001) but not for specificity (P=1.00).

†Sensitivity of HPV DNA testing (high risk types) is higher but not significantly than that of conventional smear (P=0.66) but specificity is lower (P<0.0001).

‡Clinical reading: paired monolayers/HPV testing is superior but not significantly to standard conventional smear for sensitivity (P=0.29) but inferior for specificity (P<0.001). Optimised interpretation: paired monolayers/HPV testing is superior but not significantly to standard conventional smear for sensitivity (P=0.73) but inferior for specificity (P<0.001).

Der konventionelle Test hatte bessere oder gleich gute Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung von intraepithelialen Neoplasien Grad I und höher bzw. Neoplasien Grad II und höher.

Die Reliabilität der Untersucher wurde ebenfalls untersucht:

Table 7 Interobserver reliability for conventional smear tests and monolayer tests*

First interpretation	Second interpretation				
	Normal	ASCUS/AGUS	LSIL	HSIL	Invasive cancer
Cervical smear					
Normal	448	35	15	13	0
ASCUS/AGUS	13	25	14	4	0
LSIL	34	11	33	8	0
HSIL	6	4	4	86	0
Invasive cancer	0	0	0	0	8
Monolayer cytology					
Normal	442	33	14	8	0
ASCUS/AGUS	29	11	10	6	0
LSIL	48	10	28	10	0
HSIL	16	10	22	65	0
Invasive cancer	0	0	0	0	2

*Data available (two blinded interpretations) for 761 conventional smear slides and 764 monolayer slides.

Konsequenzen	Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Ergebnisse die Überlegenheit des konventionellen Pap-Abstrichs unterstützen und dass das konventionelle Screening nicht durch die Dünnschichtzytologie ersetzt werden sollte. Das HPV Screening sollte weiter untersucht werden.
Bemerkungen	

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	Ja, der Referenzstandard (Kolposkopie) wurde bei allen Studienteilnehmerinnen angewandt und somit ein work-up-bias weitgehend vermieden.
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	Bei allen Studienteilnehmer wurden die gleiche Präparate abgenommen Keine Verblindung der Ärzte hinsichtlich der Befunde.
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	nicht näher dargestellt

6. Anhang

4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	ja
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	Es wurde nur auf die einmalige Untersuchung abgehoben; insofern sind Rückschlüsse zu Entdeckungsraten von Cervixneoplasien über einen längeren Zeitraum (3-4 Jahre) nicht möglich
II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolut-Werte; Berechnungen möglich Mögliche Benachteiligung der Dünnschichtmethode durch die Art der Probengewinnung: Dünnschichtpräparate wurden aus dem Restmaterial der zuerst gewonnenen konventionellen Proben hergestellt.
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	ja
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	Ja, der größte Teil des untersuchten Kollektiv entsprach einer Screening-Population.
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	Ja.. Die Studie liefert Hinweise dafür, dass unter den betrachteten Bedingungen (besonders hohe Zytologie-Standards) der konventionelle PAP Abstrich besser abschneidet als die Dünnschichtzytologie.
Bewertung	Insgesamt handelt es sich methodisch um eine relativ gute Studie, da hier bei allen Studienteilnehmerinnen der Referenzstandard (Kolposkopie) angewandt wurde und somit ein "work-up bias" vermieden wurde. Allerdings ist es eine sogenannte "Split-sample"-Studie, dies kann durch die Art der Probengewinnung zu einer möglichen Benachteiligung der Dünnschichtmethode geführt habe, denn es wurde nur ein Abstrich entnommen, aus dem zuerst ein konventioneller Abstrich und dann aus dem Restmaterial ein Dünnschichtpräparat erstellt wurde.

Quelle	Mattosinho de Castro Ferraz Mda G, Nicolau SM, Stavale JN, Focchi J, Castelo A, Dores GB, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A, Rodrigues de Lima G. Cervical biopsy-based comparison of a new liquid-based thin-layer preparation with conventional Pap smears. Diagn Cytopathol. 2004 Apr;30(4):220-6.
Abstract	The objective of this study is to compare the diagnostic efficacy of universal collection medium (UCM) liquid-based cytology (LBC) (Digene Corp., MD) and the conventional Pap smear in a comparative study, using histologic results as the gold standard. This was a cross-sectional study. Conventional Pap smears and UCM LBC specimens, obtained from women in a low socioeconomic outpatient population referred to a tertiary center for gynecologic care, were compared. For the purpose of this study, when cervical specimens were collected for cytology, all women underwent colposcopy and biopsy was done if a cervical abnormality was observed. Cytologic evaluation of UCM LBC and conventional Pap smears were carried out separately, masked to the results of the other method. Agreement beyond chance between the two cytologic methods was ascertained by means of the unweighted kappa statistic. Sensitivity, specificity, and predictive values with 95% confidence intervals were calculated for both methods. McNemar's test was used to determine the level of association between the two cytology procedures. A total of 800 women were evaluated. Assessment of the overall agreement between the two cytologic methods yielded a kappa of 0.777 ($P < 0.0001$). After adjustment for histologic diagnosis, the computed kappa in each stratum was as follows: normal = 0.733; CIN 1 = 0.631; CIN 2/3 = 0.735; cancer = 0.652. The sensitivity and specificity of UCM LBC for detection of cervical intraepithelial lesions and cancer were 75.3% and 86.4%, respectively, not statistically different from the 81.8% and 85.2% seen with the conventional method. This study demonstrates that the UCM LBC method is as accurate as the conventional Pap smear cytology in detecting cervical intraepithelial lesions and cancer even so the UCM samples were systematically prepared from a second sampling of the cervix.
Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der diagnostischen Wirksamkeit der Dünnschichtzytologie (Kombination des Konservierungsmediums mit der Dünnschichtzytologie / universal collection medium UCM und liquid based cytology LBC) mit dem konventionellen PAP-Abstrich. UCM ist ein neues Konservierungsmedium, das ermöglicht, dass mit dem Abstrich auch morphologische und molekularbiologische Tests durchgeführt werden können. Ziel dieser Studie war auch die klinische Evaluation dieses neuen Konservierungsmediums.
Anwendungssituation	Anwendung in einer Population mit einem niedrigen sozioökonomischen Standard in Brasilien; Probanden wurden in einem Zentrum der Universität in Sao Paulo, Brasilien, vorgestellt.
zu prüfendes Verfahren	– universal collection medium (UCM) und liquid based cytology (LBC)(Abnahme mit "Digene cervical sampler brush"); – konventioneller PAP-Abstrich (Abnahme mit Spatel und Bürste)
Referenzverfahren (Goldstandard)	Eine Kolposkopie wurde bei allen Frauen durchgeführt; eine Biopsie wurde bei einer sichtbaren Abnormalität entnommen.
Design	Beobachtungsstudie, nicht kontrolliert, bei allen Probanden wurde ein konventioneller PAP-Abstrich und ein Dünnschichtzytologie-Abstrich (UCM/LBC) abgenommen ("direct-to-vial"-Studie)

Zahl der Zentren	1
Patientenauswahl	Hochrisikokollektiv (in ein tertiäres Zentrum zur gynäkologischen Untersuchung überwiesene Frauen aus niedriger sozioökonomischer Schicht)
wechselseitige Verblindung	manuelle Auswertung von zwei Zytopathologen, die besonders ausgebildet waren; es erfolgte eine verblindete Überprüfung des Befundes. Widersprüchliche Befunde wurden einem weiteren Zytopathologen vorgelegt. Bewertung nach dem Bethesda-System (TBS).
Vorgehen	Bei allen wurden zwei Abstriche entnommen (konventioneller PAP, UCM-LBC), alle wurden einer Kolposkopie unterzogen. Biopsie bei einem sichtbaren auffälligen Befund.
Anzahl zu behandelnder Patienten	nicht berechnet
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	n = 800 Frauen wurden zwischen April 2000 und Juni 2001 in die Untersuchung einbezogen.

Ergebnisse**Table I.** Cytologic Final Diagnoses*

<i>Conventional Pap smear</i>	<i>UCM</i>		<i>Conventional</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Normal ^a	622	77.8	608	76.0
ASCUS	23	2.8	20	2.5
AGUS	3	0.4	7	0.9
LSIL	103	12.9	107	13.3
HSIL	36	4.5	48	6.0
Cancer	8	1.0	10	1.3
Unsatisfactory	5	0.6	0	0.0
Total	800	100.0	800	100.0

AGUS, atypical glandular cells of uncertain significance; ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; UCM, universal collection medium for liquid-based cytology; Pap, Papanicolaou. Normal includes negative and inflammatory diagnoses.

*Definitions according to Bethesda System terminology.

Der Anteil der Dysplasien und Karzinome ist auffallend hoch (entspricht nicht einem deutschen Screeningkollektiv).

Table II. Correlation Between Conventional Pap Smears and UCM Results in Satisfactory Cases*

<i>Conventional Pap smear</i>	<i>UCM slides</i>						<i>Total</i>
	<i>Normal</i>	<i>ASCUS</i>	<i>AGUS</i>	<i>LSIL</i>	<i>HSIL</i>	<i>Cancer</i>	
Normal	592	3	0	7	2	0	604
ASCUS	7	10	0	3	0	0	20
AGUS	2	1	3	0	0	0	6
LSIL	18	6	0	82	1	0	107
HSIL	3	3	0	11	31	0	58
Cancer	0	0	0	0	2	8	10
Total	622	23	3	103	36	8	795
$\kappa = 0.774 \quad P < 0.0001$							

AGUS, atypical glandular cells of undetermined significance; ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; UCM, universal collection medium for liquid-based cytology.

*Definitions according to Bethesda System terminology. Normal diagnosis includes negative and inflammatory diagnoses.

Die Übereinstimmung der Befunde war in den meisten Fällen gegeben.

Table III. Comparison of Specimen Adequacy Between UCM LBC and Conventional Pap Smears by the Bethesda System Categories

Specimen adequacy (n = 800)	UCM		Conventional	
	n	%	n	%
Satisfactory	689	86.1	696	87.1
Satisfactory for evaluation but limited by	106	13.3	104	13.0
Transformation zone component absent	52	6.5	36	4.5
Obscuring inflammation	2	0.3	46	5.8
Atrophy	11	1.4	18	2.3
Scant squamous epithelial component	3	0.4	1	0.1
Other	38	4.8	3	0.4
Unsatisfactory	5	0.6	0	0.0

UCM, universal collection medium (for liquid-based cytology); LBC, liquid-based cytology.

Tafel III führt Vergleiche auf. Bei der UCM-LBC ergaben sich mehr unbrauchbare Befunde.

Histologische Proben (Tafel IV und V) wurden 226 mal untersucht. Ob diese Proben auch n = 226 Frauen entsprechen, ist nicht dargelegt.

Table IV. Frequency of Conventional Cytologic Results by Histologic Examination*

Conventional cytologic diagnoses	Histologic diagnoses									
	Normal		CIN 1		CIN 2/3		Cancer		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal (n = 141)	127	90.1	10	7.1	4	2.8	0	0.0	141	100
ASCUS (n = 4)	1	25.0	1	25.0	0	0.0	2	50.0	4	100
LSIL (n = 48)	17	35.4	28	58.3	3	6.3	0	0.0	48	100
HSIL (n = 25)	4	16.0	6	24.0	14	56.0	1	4.0	25	100
Cancer (n = 8)	0	0.0	0	0.0	4	50.0	4	50.0	8	100
Total	149	65.9	45	19.9	25	11.1	7	3.1	226	100

AGUS, atypical glandular cells of undetermined significance; ASCUS, atypical squamous cells of uncertain significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; UCM, universal collection medium (for liquid-based cytology).

*Definitions according to Bethesda System terminology. Normal diagnosis includes negative and inflammatory results.

22 im PAP-Test als pathologisch angesehene Befunde (1x ASCUS, 17x LSIL, 4x HSIL) erwiesen sich histologisch als unauffällig, umgekehrt erwiesen sich 14 im PAP-Test als normal befundete Ergebnisse in der histologischen Untersuchung als auffällig (10x CIN 1 und 4x CIN 2/3).

Table V. Frequency of UCM-Cytology Results by Histologic Examination*

UCM cytologic diagnoses	Histologic diagnoses									
	Normal		CIN 1		CIN 2/3		Cancer		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal (n = 146)	127	87.0	13	8.9	5	3.4	1	0.7	146	100
ASCUS (n = 7)	4	57.1	2	28.6	0	0.0	1	14.3	7	100
LSIL (n = 43)	13	30.2	28	65.1	2	4.7	0	0.0	43	100
HSIL (n = 22)	3	13.6	2	9.1	15	68.2	2	9.1	22	100
Cancer (n = 6)	0	0.0	0	0.0	3	50.0	3	50.0	6	100
Unsatisfactory (n = 2)	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100
Total	149	65.9	45	19.9	25	11.1	7	3.1	226	100

ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; UCM, universal collection medium (for liquid-based cytology).

*Definitions according to Bethesda System terminology. Normal diagnosis includes negative and inflammatory results.

20 im UCM-LBC als pathologisch angesehene Befunde (4x ASCUS, 13x LSIL, 3x HSIL) erwiesen sich histologisch als unauffällig, umgekehrt erwiesen sich 19 im UCM-LBC als normal befundete Ergebnisse in der histologischen Untersuchung als auffällig (13x CIN 1, 5x CIN 2/3, 1x Karzinom).

Table VI. Diagnostic Parameters of Conventional Pap Smears and UCM Slides in Terms of Predicting Intraepithelial Lesions and Cancer (%) using LSIL as Cytology Cutoff

	Conventional Pap smear	CI	UCM slides	CI
Sensitivity	81.8	73.2–90.4	75.3	65.7–85.0
Specificity	85.2	79.5–90.9	86.4	80.9–91.9
PPV	74.1	64.8–83.4	74.4	64.7–84.0
NPV	90.1	85.1–95.0	87.0	81.5–92.4
Overall accuracy	84.1	79.3–88.8	82.6	77.6–87.6

UCM, universal collection medium (for liquid-based cytology); LSIL, low-grade intraepithelial lesion; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Die Unterschiede von Sensitivität und Spezifität sind nicht signifikant.

Table VII. Cross-tabulation Between Conventional Pap Smears, UCM Slides, and Histologic Results

Histologic result	UCM					Total	
	Normal	ASCUS	LSIL	HSIL	Cancer		
Normal Pap smear Normal	123	0	2	0	0	125	$\kappa = 0.733 (P < 0.0001)$
ASCUS	1	0	0	0	0	1	
LSIL	3	3	11	0	0	17	
HSIL	0	1	0	3	0	4	
Total	127	4	13	3	0	147	
CIN 1 Pap smear Normal	10	0	0	0	0	10	$\kappa = 0.631 (P < 0.0001)$
ASCUS	0	0	1	0	0	1	
LSIL	3	1	24	0	0	28	
HSIL	0	1	3	2	0	6	
Total	13	2	28	2	0	45	
CIN 2/3 Pap smear Normal	4	0	0	0	0	4	$\kappa = 0.735 (P < 0.0001)$
LSIL	1	0	1	1	0	3	
HSIL	0	0	1	13	0	14	
Cancer	0	0	0	1	3	4	
Total	5	0	2	15	3	25	
Cancer ASCUS	1	1	0	0	0	2	$\kappa = 0.652 (P < 0.0001)$
HSIL	0	0	0	1	0	1	
Cancer	0	0	0	1	3	4	
Total	1	1	0	2	3	7	

UCM, universal collection medium (for liquid-based cytology); ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

Konsequenzen	nicht dargelegt. Gefordert wird, dass die Kosteneffektivität des UCM-LBC noch weiter untersucht werden müsste.
Bemerkungen	Die Autoren schlussfolgern, dass die UCM-LBC genauso akkurat wie PAP-Test ist hinsichtlich der Detektion von Dysplasien und Karzinomen. Es wird erwartet, dass die Ergebnisse des UCM-LBC durch weitere technische Verbesserungen mit anderen Dünnschichtzytologie-Techniken vergleichbar sein werden.

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	Ja, alle Frauen wurden mit Kolposkopie untersucht. Biopsieentnahmen erfolgten bei allen Frauen mit auffälligem Kolposkopie- Befund.
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	nein
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	nicht berechnet, nicht systematisch dargelegt
4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	mäßig
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	mäßig
II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolutwerte, Berechnungen möglich
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	-
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	bedingt, denn die Ergebnisse der Studie beziehen sich auch ein Hochrisikokollektiv
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	Ja, die Studie liefert Hinweise für eine Gleichwertigkeit der beiden Testmethoden, wobei Kstenaspekt nicht berücksichtigt wurden.
Bewertung	Die Publikation beschreibt die Ergebnisse des PAP-Tests und der UCM-LBC (keine automatisierte Auswertung) im Rahmen einer einmaligen Untersuchung. Sie liefert Hinweise für eine Gleichwertigkeit der beiden untersuchten Methoden in einem Hochrisikokollektiv. Ob die UCM-LBC mit Ergebnissen anderen Dünnschichtzytologie-Verfahren vergleichbar ist, muss ebenfalls durch weitere Studien erst erforscht werden.

Quelle	<p>Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Burk RD, Hutchinson M, Alfaro M, Greenberg MD, Morales J, Rodriguez AC, Schussler J, Eklund C, Marshall G, Schiffman M. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Sep;12(9):815-23.</p>
Abstract	<p>Increased understanding of human papillomavirus (HPV) infection as the central cause of cervical cancer has permitted the development of improved screening techniques.</p> <p>To evaluate their usefulness, we evaluated the performance of multiple screening methods concurrently in a large population-based cohort of >8500 nonvirginal women without hysterectomies, whom we followed prospectively in a high-risk region of Latin America. Using Youden's index as a measure of the trade-off between sensitivity and specificity, we estimated the performances of a</p> <ul style="list-style-type: none"> – visual screening method (cervicography), – conventional cytology, – liquid-based cytology (ThinPrep), and – DNA testing for 13 oncogenic HPV types. <p>The reference standard of disease was neoplasia \geq cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3), defined as histologically confirmed CIN 3 detected within 2 years of enrollment (n=90) or invasive cancer detected within 7 years (n=20). We analyzed each technique alone and in paired combinations (n=112 possible strategies), and evaluated the significance of differences between strategies using a paired Z test that equally weighted sensitivity and specificity.</p> <p>As a single test, either liquid-based cytology or HPV DNA testing was significantly more accurate than conventional cytology or cervicography. Paired tests incorporating either liquid-based cytology or HPV DNA testing were not substantially more accurate than either of those two test strategies alone. However, a possibly useful synergy was observed between the conventional smear and cervicography. Consideration of age or behavioral risk profiles did not alter any of these conclusions. Overall, we conclude that highly accurate screening for cervical cancer and CIN 3 is now technically feasible. The remaining vital issue is to extend improved cervical cancer prevention programs to resource-poor regions.</p> <p><u>Publikation wurde später nochmals veröffentlicht:</u></p> <p>Bratti MC, Rodriguez AC, Schiffman M, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Guillen D, Hutchinson M, Sherman ME, Eklund C, Schussler J, Buckland J, Morera LA, Cardenas F, Barrantes M, Perez E, Cox TJ, Burk RD, Herrero R. Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10000 women in Guanacaste, Costa Rica. Rev Panam Salud Publica. 2004 Feb;15(2):75-89.</p> <p>OBJECTIVE: The Guanacaste study ("Guanacaste Project," or GP), was designed to investigate the role of human papillomavirus (HPV) infection and its cofactors in the development of cervical neoplasia and to evaluate new cervical cancer screening technologies. The follow-up phase of the GP was designed to study why a small proportion of women infected with HPV develop cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN 2), CIN 3, or cancer (these three together are globally referred to as \geq CIN 2, that is, CIN 2 or worse). The purpose of this article is to describe this prospective study in detail and to present the preliminary findings regarding the incidence of cervical neoplasia.</p> <p>METHODS: A cohort of 10 049 randomly selected women from 18 to 97 years old from</p>

	<p>Guanacaste, a province in northwestern Costa Rica, was intensively screened in 1993-1994 and then followed up for seven years after being enrolled. A questionnaire for demographic and risk factors was administered, and a pelvic examination was performed on sexually active women at each follow-up visit in order to obtain samples for screening tests and for research purposes. The final diagnosis given at the end of the enrollment phase categorized women into several groups according to the perceived risk of their developing either high-grade precursors of cancer or cancer. These groups were followed up at different intervals according to the risk of developing \geq CIN 2. The most active follow-up (every 6-12 months) was concentrated on the women most likely to develop \geq CIN 2, based on cytology ($n = 492$). The remainder of the cohort was followed either annually ($n = 2\,574$) or after five to seven years of passive follow-up ($n = 3\,926$). All women with possibly severe lesions detected by any technique were referred to colposcopy for further evaluation and treatment, and they were also censored from the study. Lesions \geq CIN 2 served as both the censoring outcome and our surrogate for cancer risk.</p> <p>RESULTS: Participation during follow-up was high (near 90%). Suspected \geq CIN 2 by any screening technique censored 4.6% of women. Most of the women censored because of suspected \geq CIN 2 came from the large group perceived at entry as being at low risk of developing \geq CIN 2, but the greatest rates of progression to \geq CIN 2 were observed among women perceived at entry to be at highest risk of \geq CIN 2, based on their cytology, virology, or sexual behavior.</p> <p>CONCLUSIONS: The GP is the largest population-based longitudinal cohort for the study of HPV and cervical neoplasia in the world, and its results will hopefully let us soon plan future worldwide prevention strategies. Research projects such as this one require the long-term commitment of a large multidisciplinary team and ample financial resources. The intensive effort and expertise applied in all aspects of this study were key factors in its success as a model of cooperative, interdisciplinary cancer research in Latin America. Quality control played an important role at all times during the study and made it possible to adapt new diagnostic and screening technology to Guanacaste. The systematic follow-up of a population-based group of close to 10 000 women in Guanacaste should permit careful, time-dependent evaluation of factors postulated to be linked to the development of cervical cancer as well as the evaluation of clinical markers of disease progression. The study results that have already been published have validated sensitive screening techniques and have also promoted the use of more affordable screening techniques in resource-poor, developing countries. The GP has also contributed to building knowledge for the search for vaccines against HPV as part of the effort to develop an effective tool to reduce the incidence and mortality of cervical cancer worldwide.</p>
<p>Fragestellung / Zielsetzung</p>	<p>Keine Studienhypothese formuliert!</p> <p>„The present article summarizes the project experience related to performances of a visual screening method, conventional cytology, liquid based cytology, and DNA testing for 13 onvogenic HPV types in a large cohort study in Guanacaste, Costa Rica.“</p> <p>Bei den statistischen Methoden wird ausgeführt, dass jede Screening-Methode evaluiert wurde, anschließend wurden mögliche Kombinationen der Methoden hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität untersucht. Die sechs optimalen Kombinationen werden vorgestellt.</p>
<p>Anwendungssituation</p>	<p>Drei gesondert ausgebildete Krankenschwestern führten nach einem standardisierten Protokoll drei zytologische Techniken und zwei visuelle Techniken durch.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inspektion der Cervix 2. PAP-Abstrich mit „Cervix brush“ (Unimar, Wilton, CT): Rotation fünfmal im Bereich der ekto- und endocervikalen Region; PAP-Abstrich wurde fixiert 3. Cervix brush wurde dann in eine Konservierungslösung (PreservCyt solution) eingebracht; die Lösung wurde in die USA zur weiteren Untersuchung geschickt. 4. HPV DNA Testung erfolgte mit einem Abstrich der ekto- und endocervikalen Region mittels Dacron-Tupfer; Konservierung in

	Virapap DNA Transport-Medium 5. anschließend Spülung der Cervix mit 5 % Säure und Anfertigung von zwei Photographien (sogenanntes Cervigramm)
zu prüfendes Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> – visual screening method (cervicography), [Inspektion] – conventional cytology, [PAP-Abstrich] – liquid-based cytology (ThinPrep), [Dünnschichtzytologie] and – DNA testing for 13 oncogenic HPV types [DNA Testung].
Referenzverfahren (Goldstandard)	Kolposkopie bei Frauen mit auffälligem Befund bei mindestens einem der durchgeführten Screening- Tests, keine durchgängige Verwendung eines Referenzstandards.
Design	<p>"Nested-Fallkontrollstudie" im Rahmen einer prospektive Kohortenstudie "Split-sample"-Studie</p> <p>an anderer Stelle beschrieben:</p> <p>Herrero R, Schiffman MH, Bratti C, Hildesheim A, Balmaceda I, Sherman ME, Greenberg M, Cardenas F, Gomez V, Helgesen K, Morales J, Hutchinson M, Mango L, Alfaro M, Potischman NW, Wacholder S, Swanson C, Brinton LA. Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste Project. Rev Panam Salud Publica. 1997 May;1(5):362-75.</p> <p>This paper reports on the enrollment phase of a population-based natural history study of cervical neoplasia in Guanacaste, a rural province of Costa Rica with consistently high rates of invasive cervical cancer. The main goals of the study are to investigate the role of human papillomavirus (HPV) infection and its co-factors in the etiology of high-grade cervical neoplasia, and to evaluate new cervical cancer screening technologies.</p> <p>To begin, a random sample of census segments was selected and enumeration of all resident women 18 years of age and over was conducted with the aid of outreach workers of the Costa Rican Ministry of Health. Of the 10738 women who were eligible to participate, 10049 (93.6%) were interviewed after giving written informed consent. After the interview on cervical cancer risk factors was administered, a pelvic examination was performed on those women who reported previous sexual activity. The pelvic examination included a vaginal pH determination and collection of cervical cells for cytologic diagnosis using three different techniques. Additional cervical cells were collected for determination of the presence and amount of DNA from 16 different types of HPV, and two photographic images of the cervix were taken and interpreted offsite by an expert colposcopist. Finally, blood samples were collected for immunologic and micronutrient assays. Women with any abnormal cytologic diagnosis or a positive Cervigram, as well as a sample of the whole group, were referred for colposcopy, and biopsies were taken when lesions were observed. The enrollment screening will serve as the basis for a prevalent case-control study, and the members of the cohort free from serious disease will be followed actively, at intervals of no more than a year, to study the natural history of HPV infection and the origins of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). Details of the field operation are outlined, with particular reference to the realization of this kind of study in developing countries. Descriptive data on the prevalence of disease and exposure to various risk factors are also presented.</p> <p>Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, Balmaceda I, Greenberg MD, Alfaro M, Burk RD, Wacholder S, Plummer M, Schiffman M. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer Inst. 2000 Mar 15;92(6):464-74.</p> <p>BACKGROUND: Human papillomavirus (HPV) is the main cause of cervical neoplasia. Because few population-based studies have investigated the prevalence of type-specific infection in relation to cervical disease, we studied a high-risk population,</p>

	<p>estimating the prevalence of HPV infection and the risk associated with various HPV types.</p> <p>METHODS: We screened 9175 women in Guanacaste, Costa Rica, to obtain a referent standard final diagnosis, and tested 3024 women for more than 40 types of HPV with a polymerase chain reaction-based system.</p> <p>RESULTS: Among women with normal cytology, HPV infections peaked first in women younger than 25 years, and they peaked again at age 55 years or older with predominantly non-cancer-associated types of HPV and uncharacterized HPV types. Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSILs) (n = 189) decreased consistently with age. The prevalence of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs) (n = 128) peaked first around age 30 years and again at age 65 years or older. Seventy-three percent of LSILs were HPV positive, with HPV16 being the predominant type (16% of positive subjects). HPV was found in 89% of HSILs and 88% of cancers, with HPV16 being strongly predominant (51% and 53% of positive subjects). Virtually all HSILs and cancers had cancer-associated HPV types, with high odds ratios (ORs) and attributable fractions around 80%. Risk for HPV16 was particularly high (OR for HSILs = 320, 95% confidence interval [CI] = 97-1000; OR for cancer = 710, 95% CI = 110-4500).</p> <p>CONCLUSIONS: We confirm the early decline of HPV infection with age but note increased prevalence after menopause, which could be related to a second peak of HSILs, an observation that warrants further investigation. At least 80% of HPVs involved in cervical carcinogenesis in this population have been characterized. Polyvalent vaccines including the main cancer-associated HPV types may be able to prevent most cases of cervical disease in this region.</p>
Zahl der Zentren	nicht näher dargelegt
Patientenauswahl	$\frac{1}{6}$ der betroffenen Bevölkerung (Frauen ≥ 18 Jahre) in Guanacaste (Hochrisikoregion in Südamerika) wurde randomisiert ausgewählt, 90 % nahmen teil.
wechselseitige Verblindung	nicht berichtet
Vorgehen	<ul style="list-style-type: none"> – Bewertung der PAP-Abstriche in Costa Rica: Team von Zytologie-Technikern und ein Pathologe; zunächst konventionelle Interpretation, dann Untersuchung mit PapNet (computerbasierte Technologie) – Dünnschichtzytologie wurde in den USA ausgewertet (ThinPrep 2000 Processor); für die Untersuchungen wurde die Präparate ggf. nochmals aufbereitet; einige Präparate gingen verloren (5,5 %); – Cervigramme wurden in den USA interpretiert – Frauen, die bei der Inspektion, PAP-Test oder beim Cervigramm auffällige Befunde (z. B. Ulcera) aufweisen, wurden einer Kolposkopie zugeführt – DNA Testung: „Hybrid Capture Tube Test“ und ggf. auch weitere Testverfahren <p>Frauen mit CIN 2 oder schlechter wurden behandelt (z. B. Konisation) und vom follow up ausgeschlossen.</p> <p>Unterschiedliche Follow up- Strategien für die übrigen Frauen: Kontrolle nach 6-12 Monaten bei Hochrisikofrauen (n = 492), jährliche Kontrolle bei weiteren 2574 Frauen sowie 5 bis 7 Jahre nach Erstuntersuchung bei 3926 Frauen. Eine Zufallsauswahl von weiteren n = 416 Frauen diente als Kontrollgruppe, die auch nachuntersucht wurden.</p>
Anzahl zu behandelnder Patienten	Berechnung nicht ersichtlich

Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	<p>Erhebung erfolgte 1993 / 1994 (siehe Publikation: <i>BRATTI et al. 2004</i>). 10049 Frauen wurden zunächst in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen wurden ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 583 Jungfrauen – 624 Frauen mit Hysterektomie – 291 ohne Screening-Tests <p>Verblieben 8551 der Kohorte.</p>																																																																																																																											
	<p style="text-align: center;"><i>Table 1</i> Characteristics of the 8551 women in the Guanacaste study population, by case status</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"></th> <th style="text-align: center;">Percentage of noncases (n = 8441)</th> <th style="text-align: center;">Percentage of women with \geqCIN 3 (n = 110)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Age</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>18-19</td><td style="text-align: center;">1.9</td><td style="text-align: center;">0.9</td></tr> <tr><td>20-29</td><td style="text-align: center;">25.2</td><td style="text-align: center;">28.2</td></tr> <tr><td>30-39</td><td style="text-align: center;">29.2</td><td style="text-align: center;">38.2</td></tr> <tr><td>40-49</td><td style="text-align: center;">18.8</td><td style="text-align: center;">13.6</td></tr> <tr><td>50-59</td><td style="text-align: center;">11.1</td><td style="text-align: center;">7.3</td></tr> <tr><td>60-69</td><td style="text-align: center;">8.0</td><td style="text-align: center;">7.3</td></tr> <tr><td>\geq70</td><td style="text-align: center;">5.8</td><td style="text-align: center;">4.6</td></tr> <tr><td>Years of education</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>0</td><td style="text-align: center;">8.3</td><td style="text-align: center;">10.0</td></tr> <tr><td>1-3</td><td style="text-align: center;">18.7</td><td style="text-align: center;">13.6</td></tr> <tr><td>4-6</td><td style="text-align: center;">39.6</td><td style="text-align: center;">47.3</td></tr> <tr><td>7-9</td><td style="text-align: center;">11.7</td><td style="text-align: center;">10.9</td></tr> <tr><td>\geq 10</td><td style="text-align: center;">21.6</td><td style="text-align: center;">18.2</td></tr> <tr><td>Number of live births^a</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>0</td><td style="text-align: center;">5.8</td><td style="text-align: center;">0.9</td></tr> <tr><td>1-2</td><td style="text-align: center;">33.1</td><td style="text-align: center;">26.4</td></tr> <tr><td>3-4</td><td style="text-align: center;">28.6</td><td style="text-align: center;">31.8</td></tr> <tr><td>5-6</td><td style="text-align: center;">12.7</td><td style="text-align: center;">24.6</td></tr> <tr><td>7-10</td><td style="text-align: center;">13.3</td><td style="text-align: center;">10.9</td></tr> <tr><td>\geq11</td><td style="text-align: center;">6.5</td><td style="text-align: center;">5.4</td></tr> <tr><td>Number of sex partners^a</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>1</td><td style="text-align: center;">54.3</td><td style="text-align: center;">36.4</td></tr> <tr><td>2</td><td style="text-align: center;">21.5</td><td style="text-align: center;">22.7</td></tr> <tr><td>3</td><td style="text-align: center;">12.7</td><td style="text-align: center;">17.3</td></tr> <tr><td>\geq4</td><td style="text-align: center;">11.6</td><td style="text-align: center;">23.6</td></tr> <tr><td>Age at first intercourse^a</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>\leq14</td><td style="text-align: center;">8.8</td><td style="text-align: center;">12.7</td></tr> <tr><td>15-16</td><td style="text-align: center;">23.6</td><td style="text-align: center;">37.3</td></tr> <tr><td>17-18</td><td style="text-align: center;">28.6</td><td style="text-align: center;">23.6</td></tr> <tr><td>19-20</td><td style="text-align: center;">17.5</td><td style="text-align: center;">12.7</td></tr> <tr><td>\geq21</td><td style="text-align: center;">21.5</td><td style="text-align: center;">13.6</td></tr> <tr><td>Smoking^a</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Never</td><td style="text-align: center;">89.1</td><td style="text-align: center;">80.9</td></tr> <tr><td>Past</td><td style="text-align: center;">5.6</td><td style="text-align: center;">8.2</td></tr> <tr><td>Current</td><td style="text-align: center;">5.2</td><td style="text-align: center;">10.9</td></tr> <tr><td>Oral contraceptive use^a</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Never</td><td style="text-align: center;">36.7</td><td style="text-align: center;">27.3</td></tr> <tr><td>Past</td><td style="text-align: center;">43.0</td><td style="text-align: center;">38.2</td></tr> <tr><td>Current</td><td style="text-align: center;">20.4</td><td style="text-align: center;">34.6</td></tr> </tbody> </table> <p>^aDifference between cases and noncases statistically significant, $P \leq 0.01$.</p>		Percentage of noncases (n = 8441)	Percentage of women with \geq CIN 3 (n = 110)	Age			18-19	1.9	0.9	20-29	25.2	28.2	30-39	29.2	38.2	40-49	18.8	13.6	50-59	11.1	7.3	60-69	8.0	7.3	\geq 70	5.8	4.6	Years of education			0	8.3	10.0	1-3	18.7	13.6	4-6	39.6	47.3	7-9	11.7	10.9	\geq 10	21.6	18.2	Number of live births ^a			0	5.8	0.9	1-2	33.1	26.4	3-4	28.6	31.8	5-6	12.7	24.6	7-10	13.3	10.9	\geq 11	6.5	5.4	Number of sex partners ^a			1	54.3	36.4	2	21.5	22.7	3	12.7	17.3	\geq 4	11.6	23.6	Age at first intercourse ^a			\leq 14	8.8	12.7	15-16	23.6	37.3	17-18	28.6	23.6	19-20	17.5	12.7	\geq 21	21.5	13.6	Smoking ^a			Never	89.1	80.9	Past	5.6	8.2	Current	5.2	10.9	Oral contraceptive use ^a			Never	36.7	27.3	Past	43.0	38.2	Current	20.4	34.6
	Percentage of noncases (n = 8441)	Percentage of women with \geq CIN 3 (n = 110)																																																																																																																										
Age																																																																																																																												
18-19	1.9	0.9																																																																																																																										
20-29	25.2	28.2																																																																																																																										
30-39	29.2	38.2																																																																																																																										
40-49	18.8	13.6																																																																																																																										
50-59	11.1	7.3																																																																																																																										
60-69	8.0	7.3																																																																																																																										
\geq 70	5.8	4.6																																																																																																																										
Years of education																																																																																																																												
0	8.3	10.0																																																																																																																										
1-3	18.7	13.6																																																																																																																										
4-6	39.6	47.3																																																																																																																										
7-9	11.7	10.9																																																																																																																										
\geq 10	21.6	18.2																																																																																																																										
Number of live births ^a																																																																																																																												
0	5.8	0.9																																																																																																																										
1-2	33.1	26.4																																																																																																																										
3-4	28.6	31.8																																																																																																																										
5-6	12.7	24.6																																																																																																																										
7-10	13.3	10.9																																																																																																																										
\geq 11	6.5	5.4																																																																																																																										
Number of sex partners ^a																																																																																																																												
1	54.3	36.4																																																																																																																										
2	21.5	22.7																																																																																																																										
3	12.7	17.3																																																																																																																										
\geq 4	11.6	23.6																																																																																																																										
Age at first intercourse ^a																																																																																																																												
\leq 14	8.8	12.7																																																																																																																										
15-16	23.6	37.3																																																																																																																										
17-18	28.6	23.6																																																																																																																										
19-20	17.5	12.7																																																																																																																										
\geq 21	21.5	13.6																																																																																																																										
Smoking ^a																																																																																																																												
Never	89.1	80.9																																																																																																																										
Past	5.6	8.2																																																																																																																										
Current	5.2	10.9																																																																																																																										
Oral contraceptive use ^a																																																																																																																												
Never	36.7	27.3																																																																																																																										
Past	43.0	38.2																																																																																																																										
Current	20.4	34.6																																																																																																																										
Ergebnisse	<p>Bei der ersten Untersuchung wurden n = 73 Fälle \geq CIN III entdeckt (ob dies ausschließlich durch die Inspektion erfolgte, lässt sich dem Text nicht entnehmen); nach 2 Jahren nochmals n = 17, im weiteren follow up n = 8.</p> <p>Dargestellt wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Entdeckung von Anomalien von \geq CIN 3 [CIN I = geringgradige Dysplasie, CIN II = mäßiggradige Dysplasie, CIN III = hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS)].</p>																																																																																																																											

Table 2 Single and selected^a two-test strategies for detection of \geq CIN 3

Strategy ^b	Sensitivity ^c	Specificity ^d	Youden's index ^e	95% CI
HPV (+)	85.3%	88.2%	0.74	0.67–0.80
Liquid-based (\geq ASCUS)	85.7%	87.8%	0.74	0.67–0.80
Smear (\geq ASCUS)	63.0%	93.7%	0.57	0.48–0.66
Cervigram (\geq A)	61.7%	84.8%	0.46	0.37–0.56
Smear (\geq HSIL) or HPV (+)	90.7%	87.8%	0.79	0.73–0.84
Liquid-based (\geq HSIL) or HPV(+)	90.5%	88.0%	0.78	0.73–0.84
Cervigram (\geq P2) or HPV (+)	89.7%	88.1%	0.78	0.72–0.84
Liquid-based (\geq ASCUS) or cervigram (\geq P0)	93.2%	83.9%	0.77	0.72–0.82
Smear (\geq HSIL) or liquid based (\geq ASCUS)	86.5%	87.6%	0.74	0.68–0.81
Smear (\geq LSIL) or cervigram (\geq P0)	74.5%	90.9%	0.65	0.57–0.74

^a For each of the six possible two-technique combinations, the table shows the performance for the cut-points with the highest accuracy as measured by Youden's index.

^b There were three possible thresholds for conventional and liquid-based cytology (\geq ASCUS, \geq LSIL, \geq HSIL), five possible thresholds for cervicography [\geq Atypical, \geq Positive(0), \geq Positive(1), \geq Positive(2), \geq Positive(3)], and a single threshold for HPV DNA testing (positive versus negative). Techniques were considered singly and in pairs at all thresholds. Two kinds of combinations were evaluated, either requiring both techniques to be positive or at least one. Overall, there were 112 strategies considered, which were ranked in order of decreasing Youden's index.

^c Sensitivity calculated as the percentage of cases of \geq CIN 3 detected by the screening strategy.

^d Specificity calculated as the percentage of women without CIN 3 or cancer who tested negative by the screening strategy.

^e Youden's index calculated as sensitivity plus specificity (expressed as proportions) minus 1.00, with 95% CI.

Table 3 Positive and negative predictive values for single and selected^a two-test strategies for the detection of \geq CIN 3

Strategy ^b	Positive predictive value ^c	Negative predictive value ^d
Liquid-based (\geq ASCUS)	8.5%	99.8%
HPV (+)	8.6%	99.8%
Smear (\geq ASCUS)	11.5%	99.5%
Cervigram (\geq A)	4.9%	99.4%
Smear (\geq HSIL) or HPV (+)	8.8%	99.9%
Liquid-based (\geq HSIL) or HPV (+)	9.0%	99.9%
Cervigram (\geq P2) or HPV (+)	8.8%	99.9%
Liquid-based (\geq ASCUS) or cervigram (\geq P0)	7.0%	99.9%
Smear (\geq HSIL) or liquid-based (\geq ASCUS)	8.4%	99.8%
Smear (\geq LSIL) or cervigram (\geq P0)	9.5%	99.6%

^a For each of the six possible two-technique combinations, the table shows the predictive values for the cut-points with the highest accuracy as measured by Youden's index.

^b There were three possible thresholds for conventional and liquid-based cytology (\geq ASCUS, \geq LSIL, \geq HSIL), five possible thresholds for cervicography [\geq Atypical, \geq Positive(0), \geq Positive(1), \geq Positive(2), \geq Positive(3)], and a single threshold for HPV DNA testing (positive versus negative). Techniques were considered singly and in pairs at all thresholds. Two kinds of combinations were evaluated, either requiring both techniques to be positive or at least one. Overall, there were 112 strategies considered, which were ranked in order of decreasing Youden's index.

^c Positive predictive value was calculated as the percentage of women with a positive screening result that had CIN 3 or cancer diagnosed.

^d Negative predictive value was calculated as the percentage of women with a negative screening result that did not have CIN 3 or cancer diagnosed.

Die Autoren diskutieren, dass die Dünnschichtzytologie und die HPV Testung genauere Ergebnisse hinsichtlich der Entdeckung \geq CIN III erbringen als die konventionelle Abstrichentnahme oder die Cervicographie.

Eine Kombination von Dünnschichtzytologie mit anderen Techniken bringt keine weiteren Vorteile. Die Kombination des PAP-Testes mit dem HPV Test erbringt bezüglich der Entdeckung \geq CIN III deutlich bessere Ergebnisse

Konsequenzen	-
Bemerkungen	Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse vor dem Hintergrund der speziellen Situation (u.a. Guanacaste als Hochrisiko-Provinz in Costa Rica) und geben Hinweise zu Begrenzungen der Studie, so z. B. die Ausbildung und Qualifikation der Zytologie-Techniker / Pathologen vor Ort.

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue	nein;

6. Anhang

Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	nein
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	bezogen auf die untersuchte Region hoch
4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	ja
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	mäßig;
II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolutwerte fehlen an vielen Stellen
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	-
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	nein
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	Bedingt, denn die Studie wurde nicht unter den Screeningbedingungen in hochindustrialisierten Ländern durchgeführt.
Bewertung	Die Ergebnisse beziehen sich auf ein Hochrisikokollektiv, das nicht mit der deutschen Screeningpopulation vergleichbar ist. Da ein geeigneter Referenzstandard fehlt, wird die Studie aufgrund dieses methodischen Mangels nicht weiter berücksichtigt.

Quelle	Harkness CB, Theofrastous JP, Ibrahim SN, Galvin SL, Lawrence HC. Papanicolaou and thin-layer cervical cytology with colposcopic biopsy control. A comparison. J Reprod Med. 2003 Sep;48(9):681-6.
Abstract	<p>OBJECTIVE: To compare the accuracy of conventional Papanicolaou and fluid-based, thin-layer cervical cytology.</p> <p>STUDY DESIGN: Cervical cytology was performed in duplicate on women who presented for cervical screening. Papanicolaou and thin-layer (ThinPrep, Cytoc Corp., Boxborough, Massachusetts) cytologic samples were collected simultaneously using a split-sample method. Cytologic slides were read and reported independently. Clinical follow-up was based on the most abnormal result. Colposcopy was performed as clinically indicated, and biopsy results were compared with cytologic diagnoses.</p> <p>RESULTS: Three thousand samples were compared. Papanicolaou and thin-layer results were significantly different ($P = .0001$), with identical diagnoses in 1,844 (61%) of patients. Eighty thin-layer (2.7%) and 177 Papanicolaou (5.9%) samples were read as limited or unsatisfactory ($P < .0001$). The rates of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) were not statistically different ($P = .06$). Thin-layer cytology was read more often as low grade squamous intraepithelial lesion ($P = .001$) or high grade squamous intraepithelial lesion ($P = .006$). Colposcopy with biopsy was performed on 291 patients. With ASCUS considered an abnormal result, thin-layer cytology was more sensitive (91% vs. 85%) but had lower positive predictive value (69% vs. 74%) than Papanicolaou cytology for the presence of cervical neoplasia.</p> <p>CONCLUSION: Papanicolaou and thin-layer cervical cytology yielded significantly different information. Thin-layer cytology yielded significantly fewer unsatisfactory results and was more sensitive for identifying cervical intraepithelial neoplasia.</p>
Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich des PAP-Testes mit dem ThinPrep (Dünnschichtzytologie)
Anwendungssituation	Screening
zu prüfendes Verfahren	Thin Prep ./PAP-Test
Referenzverfahren (Goldstandard)	Kolposkopie/Histologie (aber nur bei ca. 50% der auffälligen Befunde)
Design	prospektive nicht kontrollierte Studie
Zahl der Zentren	1
Patientenauswahl	Frauen, die sich zwischen April und November 1999 in der Klinik zum Screening vorstellten, wurden gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollte
wechselseitige Verblindung	nein
Vorgehen	<p>Abstrichentnahme mit einer endozervikalen Bürste</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anfertigung des PAP-Abstriches 2. dann Konservierung (PreservCyt) für die Dünnschichtzytologie <p>Auswertung durch Zytologie-Techniker, die hinsichtlich der Ergebnisse des jeweils anderen Verfahrens verblindet waren.</p>

	Der behandelnde Arzt erhielt beide Auswertungsergebnisse. Das weitere Procedere wurde vom jeweils ungünstigsten Befund abhängig gemacht. Indikationen für eine Kolposkopie waren: <ul style="list-style-type: none"> – LSIL – HSIL – atypische Zellen (ASCUS, AGUS)
Anzahl zu behandelnder Patienten	Fallzahlberechnung wurde durchgeführt (20 % Unterschied zwischen den Testergebnissen, Power 80 %, Signifikanz 0,05). Fallzahl 2016
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	n = 3054 Frauen wurden in die Untersuchung einbezogen, Durchschnittsalter 35 Jahre. n = 3000 wurden ausgewertet, bei den anderen fehlten Daten

Ergebnisse**Table I** Comparison of Cytologic Diagnoses of Conventional Pap and Thin-Layer Samples

Pap	ThinPrep®							Total
	WNL	BRC	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	Other	
WNL	1,390	300	88	3	41	9	40	1,871
BRC	185	229	66	1	17	9	7	508
ASCUS	44	42	46	0	35	20	2	189
AGUS	6	2	2	3	0	2	0	13
LSIL	4	11	13	0	89	25	2	145
HSIL	2	3	4	1	17	58	0	85
Other	93	45	8	0	5	2	29	182
Total	1,724	632	227	8	204	125	80	3,000

WNL = normal, BRC = benign reactive changes, ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance, AGUS = atypical glandular cells of undetermined significance, LSIL = low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion.

Bei 1844 Untersuchungen bestand Übereinstimmung (61 %). Die Anzahl der unbrauchbaren Befunde war bei der PAP-Gruppe (n = 177) signifikant höher als beim ThinPrep (n = 81) [diese Daten erschließen sich nicht eindeutig der Tabelle]. Beim ThinPrep wurden deutlich häufiger ASCUS (nicht signifikant), LSIL und HSIL (beide signifikant) Befunde berichtet.

n = 291 Frauen wurden einer Kolposkopie zugeführt:

Vergleich PAP mit Histologie:**Table II** Comparison of Pap Cytologic Diagnoses and Colposcopic Biopsy Diagnoses

Pap	Cervical biopsy						Total
	Normal	Meta	CIN 1	CIN 2	CIN 3	CIS	
WNL	12	6	3	4	5	1	31
BRC	19	6	3	8	1	0	37
ASCUS	14	6	19	6	14	0	59
AGUS	2	0	1	1	4	0	8
LSIL	15	5	32	15	14	0	81
HSIL	10	3	7	7	37	2	66
Limited	4	2	0	0	3	0	9
Total	76	28	65	41	78	3	291

WNL = normal, ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance, BRC = benign reactive changes, AGUS = atypical glandular cells of undetermined significance, LSIL = low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion, Meta = squamous metaplasia, CIN = cervical intraepithelial neoplasia, CIS = carcinoma *in situ*.

Vergleich ThinPrep mit Histologie:

Table III Comparison of ThinPrep® Cytologic Diagnoses and Colposcopic Biopsy Diagnoses

ThinPrep®	Cervical biopsy						Total
	Normal	Meta	CIN 1	CIN 2	CIN 3	CIS	
WNL	8	2	4	1	1	0	16
BRC	11	4	6	1	2	1	25
ASCUS	14	5	12	8	7	0	46
AGUS	1	2	0	0	1	0	4
LSIL	31	5	33	13	21	0	103
HSIL	10	10	10	18	46	2	96
Limited	1	0	0	0	0	0	1
Total	76	28	65	41	78	3	291

Abbreviations as in Table I.

Die Übereinstimmung zwischen HSIL-Zytologie und schweren Neoplasien sei beim PAP 37 % und beim ThinPrep 54 % gewesen (Unterschied nicht signifikant).

Aus den vorliegenden Zahlen wurden verschiedene Testgütekriterien berechnet, diese variieren, je nachdem, ob ASCUS noch als Normalbefund oder bereits als auffälliger Befund definiert wird.

(Tabelle IV, eigene Darstellung)

Kriterien	ASCUS als Normalbefund (%)		ASCUS als auffälliger Befund (%)	
	Pap	ThinPrep	Pap	ThinPrep
Sensitivität	64	77	85	91
Spezifität	66	43	47	25
positiver prädiktiver Wert	77	71	74	69
negativer prädiktiver Wert	51	51	64	62
Genauigkeit	65	65	71	66

Konsequenzen	keine; die Autoren betonen, dass noch weitere Studien erforderlich sind
Bemerkungen	Die Autoren argumentierten, dass diese Studie zeigt, dass im Vergleich zum Pap-Test bei LBC die Detektionrate von zervikalen Neoplasien höher ist und die Anzahl der unzureichenden Abstriche um mehr als die Hälfte reduziert wird. Außerdem wird darauf verwiesen, dass die Testgüte von LBC eventuell unterschätzt wird, da mit einem Abstrich zu erst der Pap-Test und dann erst LBC erstellt wurde.

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	Durchführung des Referenztests nur bei auffälligem Screeningbefund, keine durchgängige Anwendung eines Referenztests
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	nein
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	gering
4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	ja
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	mäßig

II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolutwerte
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	-
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	nein
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	nein
Bewertung	Aus der vorliegenden Studie können keine definitiven Rückschlüsse gezogen werden. Da der Referenztest nur bei einem Teil der auffälligen Studien durchgeführt wurde, wird die Studie aufgrund von methodischen Mängeln ausgeschlossen.

Quelle	Sass MA. Use of a liquid-based, thin-layer Pap test in a community hospital. Impact on cytology performance and productivity. Acta Cytol. 2004 Jan-Feb;48(1):17-22.
Abstract	<p>OBJECTIVE: To evaluate the direct-to-vial efficacy of the SurePath Pap test (TriPath Imaging, Burlington, North Carolina, U.S.A.) in a community hospital laboratory and to assess its impact on productivity, as measured by Pap test turnaround times (TATs).</p> <p>STUDY DESIGN: A total of 8,771 SurePath Pap tests were compared to 5,055 conventional Pap smears collected and processed over the same 12-month period. SurePath histologic correlation rates were compared to historical correlation rates for conventional Pap smears. Pap test TATs for 3 months prior to implementing SurePath were compared to TATs for the last 3 months of the study, which included an approximate 70:30 ratio of SurePath to conventional Pap tests. Laboratory staffing was unchanged, and mean monthly accessions were relatively constant.</p> <p>RESULTS: SurePath showed statistically significant improvements in the detection of low grade (LSIL) (196%) and high grade (HSIL) (243%) squamous intraepithelial lesions (SILs) relative to conventional Pap smears. The atypical cells of undetermined significance (ASCUS) rate remained nearly constant with SurePath, while the ASCUS/SIL ratio decreased by 68%. Unsatisfactory rates declined 81%. Histologic correlation rates with SurePath increased over those of conventional Pap smears. Pap test mean TATs improved 73% with SurePath.</p> <p>CONCLUSION: Sure-Path detected significantly more cases of LSIL and HSIL than conventional smears without compromising specificity. The ASCUS/SIL ratio and unsatisfactory rate declined dramatically. Pap test TATs also improved markedly with SurePath.</p>
Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich des SurePath-Testes (Dünnschichtzytologie) mit dem PAP-Test
Anwendungssituation	Auswertung des Tests erfolgte in einem Krankenhauslabor. Wo und von wem der Test abgenommen wurde ist unklar.
zu prüfendes Verfahren	SurePath-Testes ./ PAP-Test
Referenzverfahren (Goldstandard)	Histologie
Design	vergleichende Studie, historische Kontrollgruppe (aus der gleichen Region und ähnliche demographische Daten wie die Studienpopulation) "direct-to-vial"-Studie
Zahl der Zentren	1
Patientenauswahl	nicht beschrieben
wechselseitige Verblindung	nein
Vorgehen	nicht dargelegt
Anzahl zu behandelnder Patienten	keine Fallzahlberechnung
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	Anzahl der Patienten nicht angegeben! Demographische Daten der Patienten sollen vergleichbar gewesen sein [keine weitere Darlegung]

	Ausgewertet wurden die in einem Labor eingegangenen Präparate: – n = 8771 SurePath Befunde – n = 5055 PAP-Teste Die Herkunft der Präparate wurde nicht näher beschrieben.
--	--

Ergebnisse

Table I Comparison of Performance

Cytologic parameter	Conventional smears	SurePath™	Percent change with SurePath™
No. of Pap cases	5,055	8,771	
R/R	803 (15.9%)	1,016 (11.6%)	-27
ASCUS	129 (2.6%)	216 (2.5%)	-4
LSIL	36 (0.71%)	184 (2.1%)	+196
HSIL	7 (0.14%)	42 (0.48%)	+243
ASCUS/SIL ratio	3.0 (129/43)	0.96 (216/226)	-68
Unsatisfactory	43 (0.85%)	14 (0.16%)	-81
SBLB	774 (15.3%)	1,296 (14.8%)	-3

R/R = reactive / reparative changes
SBLB = satisfactory but limited specimens

Die Gründe für unbefriedigende Präparate wurden dargestellt:

Table II Factors Contributing to Unsatisfactory Specimens

Pap method	Total unsatisfactory	Obscuring elements*	Poor preservation	Scant cellularity†
Conventional	43	10 (23%)	3 (7%)	30 (70%)
SurePath™	14	0	0	14 (100%)

*Includes blood, inflammatory exudate, mucus, debris and thick cellular aggregates obscuring >75% of epithelial cells present.

†Conventional smears: <10% of slide occupied by squamous epithelial cells.

SurePath™ method: < 8 squamous epithelial cells on average per 400x field (<5,000 squamous cells per slide).

Die Gründe für SBLB-Präparate (= satisfactory but limited specimens) wurden dargestellt:

Table III Factors Contributing to SBLB Specimens

Pap method	Total SBLB	ECC/ICZ* absent or insufficient	Obscuring elements	Poor preservation	Modest cellularity†
Conventional	774	559 (72.2%)	180 (23.3%)	4 (0.5%)	31 (4.0%)
SurePath™	1,296	1,263 (97.5%)	0	0	33 (2.5%)

*Insufficient defined as <10 endocervical or squamous metaplastic cells per slide.

†Conventional smears: >10% but <40% of the slide occupied by squamous epithelial cells. The upper limit of <40% was used to accommodate concurrent obscuring factors of maximal SBLB degree (up to 75% obscuration).

SurePath™ method: 8–15 squamous epithelial cells on average per 400x field (5,000–10,000 squamous cells per slide).

Dann wird eine Tabelle (Table IV) präsentiert, deren Ursprung unklar bleibt. Verglichen wurden PAP-Test-Ergebnisse und auch SurePath-Ergebnisse mit histologischen Befunden. Wann, wie und warum die Untersuchungen durchgeführt wurden, bleibt unklar.

Table IV Histologic Correlation Rates for SIL

Cytologic method & parameter	No. of cases with biopsy	Biopsy results			
		Negative/inflammatory	CIN 1	CIN 2 and 3	Other findings
Conventional					
LSIL	259	50 (19%)	181 (70%)	26 (10%)	2 (1%)
HSIL	147	15 (10%)	9 (6%)	122 (83%)	1 (<1%)†
SurePath™					
LSIL	79	8 (10%)	66 (84%)	5 (6%)	0%
HSIL	35	3 (9%)	1 (2%)	31 (89%)	0%

*Vaginal and endocervical mucous polyps.

†Microinvasive squamous cell carcinoma.

Aus dem Untersuchungszeitraum können die Daten nicht stammen, da in der PAP-Test-Gruppe nur 43 Präparate LSIL bzw. HSIL Ergebnisse aufwiesen.

Ebenso bleibt der Ursprung der Tabelle V unklar, da im Untersuchungszeitraum in der PAP-Gruppe nur n = 129 ASCUS-Befunde auftraten:

6. Anhang

Table V *Histologic Correlation Rates for ASCUS*

Cytologic method	No. of cases with biopsy	Biopsy results		
		Negative/inflammatory	CIN 1	CIN 2 and 3
Conventional	384	232 (60%)	106 (28%)	46 (12%)
SurePath™	68	35 (52%)	15 (22%)	18 (26%)

Als Vorteil der SurePath-Technik führen die Autoren aus, dass mehr LSIL- und HSIL-Befunde erhoben wurden. Was dies für die weiteren klinischen Entscheidungen bedeutet und ob tatsächlich mehr oder gezielter Karzinome im weiteren Verlauf entdeckt wurden (im Vergleich zum PAP-Test) wurde nicht dargelegt.

Konsequenzen	-
Bemerkungen	siehe Ergebnisse

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	unbefriedigend
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	nein
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	unklar
4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	nein
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	schlecht
II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolutwerte, Berechnungen nicht immer nachvollziehbar
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	-
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	nein
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	nein, da unklar bleibt, ob die Daten aus Screeningprogrammen stammen
Bewertung	Die Publikation wird aufgrund fehlender Transparenz der dargestellten Daten nicht weiter berücksichtigt.

Quelle	Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. Cancer. 2002 Dec 25;96(6):338-43.
Abstract	<p>BACKGROUND: The current study was performed to compare the accuracy of the ThinPrep trade mark Papanicolaou (Pap) test with that of the conventionally prepared Pap smear in detecting cervical and endometrial adenocarcinomas.</p> <p>METHODS: The subject group consisted of all ThinPrep cases of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) or adenocarcinoma diagnosed between March 1998 and March 2000. Conventional smears collected between January 1996 and January 1998, before laboratory conversion to the ThinPrep system, comprised the control group. Histologic follow-up was obtained.</p> <p>RESULTS: One hundred eighty-six (0.17%) of 112,058 ThinPrep Pap tests were interpreted as AGCUS/adenocarcinomas, compared with 77 (0.09%) of 83,464 conventional smears ($P < 0.001$). The overall sensitivity of a ThinPrep AGCUS/adenocarcinoma smear in detecting either cervical or endometrial adenocarcinoma was increased (72.0% vs. 41.5%; $P < 0.001$). The ThinPrep Pap test was more sensitive in detecting endometrial adenocarcinomas (65.2% vs. 38.6%; $P = 0.010$) and there was a trend for a higher sensitivity in detecting cervical adenocarcinomas (87.1% vs. 55.5%; $P = 0.108$).</p> <p>CONCLUSION: The ThinPrep Pap test is a more sensitive method of detecting cervical and endometrial adenocarcinomas than the conventional Pap smear.</p>
Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der Genauigkeit von ThinPrep im Vergleich zu konventionellem PAP-Abstrich hinsichtlich der Entdeckung von zervikal und endometrialen Adenokarzinomen
Anwendungssituation	ungenau beschrieben, kein systematisches Screening; berücksichtigt wurde alle Abstriche einer bestimmten Region (Dallas County, Texas) von Krankenhäusern und Ambulanzen
zu prüfendes Verfahren	ThinPrep (Abnahme mit Bürste/Spatel oder "broom-type sampling device") ./. PAP-Test (Abnahme mit Bürste/Spatel)
Referenzverfahren	Histologie
Design	retrospektive Studie (historisches Kontrollkollektiv) "direct-to-vial"-Studie
Zahl der Zentren	1 Labor
Patientenauswahl	Patienten von der "high-risk inner-city population of Dallas County"
wechselseitige Verblindung	nein
Vorgehen	<p>über einen Zeitraum von 24 Monaten (März 1998 bis März 2000) wurden alle ThinPrep Dünnschichtzytologien erfasst (retrospektive Datenerhebung);</p> <p>Konventionelle PAP-Abstriche über einen Zeitraum von 24 Monaten (Januar 1996 bis Januar 1998) wurden als Vergleichsgruppe herangezogen.</p> <p>Weiterhin wurde versucht, aus dem Labor-Computer ggf. histologische Befunde zu ermitteln. Wenn sich durch die Biopsie ein Adenokarzinom bestätigte, wurden frühere Pap-Befunde überprüft.</p>

Anzahl zu behandelnder Patienten	keine Fallzahlberechnung
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	n = 112058 ThinPrep Dünnschichtzytologien n = 83464 PAP-Abstriche

Ergebnisse

Im ThinPrep-Test gab es n = 186 auffällige Befunde (0,17 %), im PAP-Test n = 77 (0,09 %). Die Ergebnisse wurden auf zwei Tabellen (Ca ./ . atypische Befunde) aufgeteilt:

TABLE 1
Subcategories of Pap Smears Interpreted as Adenocarcinoma

Subcategory	TP (%)	CS (%)	P value
Cervical	22 (42.3)	2 (11.8)	0.045
Endometrial	11 (21.1)	2 (11.8)	0.616
Not otherwise specified	19 (36.6)	13 (76.4)	0.010
Total	52	17	

Pap: Papanicolaou; TP: ThinPrep Pap test; CS: conventional smear.

TABLE 2
Subcategories of Pap Smears Interpreted as Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance

Subcategory	TP (%)	CS (%)	P value
AGCUS-favor reactive	32 (23.8)	9 (15.0)	0.226
AGCUS-undetermined	35 (26.2)	30 (50.0)	0.002
AGCUS-favor neoplastic	46 (34.3)	12 (20.0)	0.065
AGCUS-endometrial origin	21 (15.7)	9 (15.0)	0.924
Total	134	60	

AGCUS: atypical glandular cells of undetermined significance; TP: ThinPrep Pap test; CS: conventional smear.

Histologische Aufarbeitungen konnten für n = 157 ThinPrep-Befunde und n = 68 PAP-Befunde identifiziert werden. Die Ergebnisse wurden gegenübergestellt. n = 29 ThinPrep-Präparate und n = 9 PAP-Präparate konnten wegen insuffizientem Gewebe nicht bewertet werden:

TABLE 3
Correlation of Adenocarcinoma/AGCUS Pap Smears with Histologic Diagnoses

Histologic diagnoses	TP (%)	CS (%)	P value
Adenocarcinoma	72 (45.9)	22 (32.4)	0.082
Cervical, in situ	13	2	
Cervical, invasive	14	3	
Endometrial	45	17	
Glandular atypia	4 (2.8)	3 (4.4)	0.748
Endocervical	3	3	
Endometrial hyperplasia	1	0	
Squamous lesions	31 (19.7)	23 (33.8)	0.036
Carcinoma	4	3	
High-grade SIL	11	11	
Low-grade SIL	16	9	
Benign condition	50 (31.8)	20 (29.4)	0.837
Total	157	68	

AGCUS: atypical glandular cells of undetermined significance; TP: ThinPrep Pap test; CS: conventional smear; SIL: squamous intraepithelial lesion.

Zwei weitere Tabellen wurden präsentiert, deren Berechnungsgrundlage sich nicht unmittelbar erschließt:

TABLE 4 Positive Predictive Value of AGCUS Pap Smear Subcategories in Detecting Cases of Cervical and Endometrial Adenocarcinoma			TABLE 5 Cervical and Endometrial Adenocarcinomas with a Preceding Pap Diagnosis Other than Adenocarcinoma/AGCUS		
AGCUS subcategory	Cases/TP (%)	Cases/CS (%)	Pap diagnosis	TP (n = 28)	CS (n = 31)
Favor reactive	0/24 (0)	0/6 (0)	Normal	20	25
Undetermined	5/30 (17)	3/27 (11)	ASCUS	2	3
Favor neoplastic	16/40 (40)	5/11 (45)	Low-grade SIL	1	1
Endometrial origin	9/15 (60)	0/6 (0)	High-grade SIL	5	2
Total	134	60			

AGCUS: atypical glandular cells of undetermined significance; TP: ThinPrep Pap test; CS: conventional smear; ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; SIL: squamous intraepithelial lesion.

Konsequenzen	-
Bemerkungen	Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität (Sen) und der positive prädiktive Wert (ppW) von ThinPrep hinsichtlich der Detektion von Adenokarzinomen/AGCUS signifikant besser ist als beim konventionellen Pap-Test (Sen: 87,1% versus 55,5%; ppW 87,4% versus 77,8%). Außerdem werden die Abstrichbefunde seltener als "AGCUS-undetermined" oder "adenocarcinoma-not-otherwise-specified" eingestuft.

I. Validität der Studie	
1.) Wurde der neue Test bzw. das neue Verfahren mit einem validierten Test bzw. Verfahren (Goldstandard) verglichen?	ja, aber unvollständige Datenerhebung
2.) Waren die Studienteilnehmer, die Untersucher und/oder das Personal verblindet? Wie wurde die Verblindung durchgeführt?	nein
3.) Wie repräsentativ war die Stichprobe?	nicht repräsentativ, da Hochrisikopopulation
4.) Wie wurde die Testmethodik hinreichend beschrieben? Wäre eine wiederholte Anwendung problemlos möglich?	mäßig
5.) Wie genau wurden Krankheits- bzw. Gesundheitszustände operationalisiert?	ungenau
II. Aussagekraft der Studie	
6.) Welche Werte haben die angegebenen diagnostischen Kenngrößen? Lassen sich fehlende Größen ggf. berechnen?	Absolutwerte, fehlende Größen lassen sich schlecht berechnen
III. Anwendbarkeit der Studie	
7.) Sind die notwendigen Ressourcen für die Durchführung des Tests vorhanden?	-
8.) Sind die Ergebnisse übertragbar auf die Versorgungssituation?	nein
9.) Sind die Kosten des Verfahrens beschrieben?	nein
10.) Trägt die Studie zur Beantwortung der Fragestellung bei?	nein

Bewertung	Die Studie vergleicht nur, ob die einzelnen Techniken besser sind hinsichtlich der Detektion eines eher seltenen Karzinomtyps in einer Hochrisikopopulation. Es kann daher nur wenig über die allgemeine Testgüte ausgesagt werden.
------------------	---

9.10.3 Bewertungen der TG zu per Handsuche identifizierten HTAs zur Dünnschichtzytologie

9.10.3.1 Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices" A systematic review of the literature NZHTA Report, October 2000, Vol. 3, Number 1

Hintergrund, Fragestellung und Zielsetzung

Übergeordnetes Ziel des Berichtes war ein update des 1998 veröffentlichten Berichts „Review of automated and semi-automated cervical screening devices“ des Australian Health Technology Advisory Committee für den Zeitraum ab Januar 1997 zu erstellen.

Ziele des Berichts waren speziell:

- 1) Eine systematische Sichtung der internationalen Evidenz für die klinische Effektivität (vorzugsweise Sensitivität und Spezifität) und bezüglich der Kosten-Effektivität automatischer bzw. halb-automatischer Verfahren im Zervixcarzinom-Screening in Neuseeland anstelle des konventionellen, im dreijährlichen Intervall angebotenen Pap-Tests vorzunehmen.
- 2) Die Frage der Anwendbarkeit dieser Verfahren im neuseeländischen populationsweiten Zervixcarzinom-Screening-Programm zu klären.

Der Bericht wurde durch Mitarbeiter des New Zealand Health Technology Assessment Clearing House (NZHTA) erstellt und durch externe Experten einem peer review unterzogen. Die externen Experten garantierten, dass sie zum Zeitpunkt der Berichterstellung frei von finanziellen Interessen bezüglich der untersuchten Techniken waren. Auftraggeber des Berichts war die New Zealand Health Funding Authority. Das NZHTA ist eine Forschungseinrichtung der Universität Otago und wird durch die New Zealand Health Funding Authority und das New Zealand Ministry of Health finanziert.

Methodik

Es wurden systematische Literaturrecherchen in folgenden Datenbanken durchgeführt: Medline, Embase, Healthstar, Current Contents, Science Citation Index, Cancerlit, Econlit, Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS, Economic Evaluation database, Health Technology Assessment database, US National Library of Medicine, North Thames Regional Library (UK), World Health Organisation. An nationalen Datenbanken wurden folgende Quellen durchsucht: National Bibliographic Database, Ministry of Health website and library, university and medical library catalogues and the NZHTA in-house collection. Zusätzlich wurden die im Material zitierten Referenzen identifiziert.

Die Suche war limitiert auf englischsprachige Literatur, die im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 1997 und dem 31. Mai 2000 erschienen ist, um den o.g. Bericht des AHTAC zu aktualisieren.

Studien wurden eingeschlossen, sofern sie die klinische Effektivität oder Kosten-Effektivität neuer Verfahren mit dem konventionellen Pap-Test verglichen. Berücksichtigte Technologien waren automatische oder halbautomatische Verfahren, die schnell in das neuseeländische Screening-Programm zu implementieren wären.

Konkret umfasste dies ThinPrep, AutoCyte Prep als Dünnschichtzytologieverfahren sowie AutoPap als computergestütztes Auswertungsverfahren. Außerdem musste die zytologische Diagnose in den eingeschlossenen Studien durch ein Referenzverfahren bestätigt worden sein (normalerweise Biopsie bzw. Panel-Review durch Zytologen).

Ökonomische Analysen wurden eingeschlossen, sofern sie den Screening-Effekt der neuen Verfahren auf Lebenserwartung bzw. -qualität, Anzahl verhinderter Zervix-Carzinome, oder gesamte Gesundheitsausgaben mit einem konventionellen Pap-Test im dreijährigen Intervall verglichen.

Fokussiert wurde auf eine durch die neuen Verfahren im Vergleich zum Pap-Test möglicherweise verbesserte Entdeckung hochgradiger (HSIL+) Läsionen, da diese Befunde die höchste Progressionsrate in Richtung Zervix-Carzinom zeigen während Befunde niedrigeren Grades (LSIL) sich in den meisten Fällen spontan zurückbilden.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte durch die Autorin. Die Suchstrategie innerhalb der auf den Seiten 25-26 beschriebenen o.g. Datenbanken ist im Appendix 3 dargestellt.

Die primäre Literaturrecherche identifizierte über 700 Artikel, von denen auf Basis der Informationen des Abstracts oder des Titels 58 als Volltexte gesichtet wurden. Aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden letztlich 26 Artikel (6 systematische Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen und 20 Originalstudien) eingeschlossen. Ausgeschlossene Primärstudien werden im Appendix 4 aufgeführt. Die Ausschlussgründe werden nicht für jede einzelne Studie differenziert dargestellt, aber in den methodischen Kapiteln 2 und 3 generell und z.T. spezifisch referiert.

Die im Review beschriebenen Merkmale und die kritische Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien zur Effektivität beinhalten folgende Informationsbereiche:

- Studienquelle (Autoren, Erscheinungsjahr)
- Studiendesign (einschließlich Evidenz-Grading, Sample-Technik z.B. „split-sample“ oder „direct-to-vial“)
- zu vergleichende Techniken (Art der Durchführung des Pap-Test vs. neue Verfahren und Art der Durchführung)
- Ort und Datum der durchgeführten Tests (welches Land, evtl. Stadt)
- Studienkollektive (u.a. Anzahl Abstriche, hoch/niedrig-Risikokollektive)
- Test-Ergebnisse und ihre Verifikation (einschließlich Schwellen für positive Testergebnisse und Verifikation, welcher und wie angewandter Referenzstandard, Verzögerung bei Verifikation)
- Gesamtergebnis (Unterschiede in Detektionsraten bei definierten Schwellen, Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, falsch negative Rate, Kosten, p-Werte)
- Studienqualität (Rekrutierung, Verblindung, Referenzstandard, Verifikation, finanzielle Interessen)

Wie die Primärstudien werden die eingeschlossenen Sekundärstudien (HTA-Reviews, Meta-Analysen) jeweils tabellarisch dargestellt und kritisch bewertet.

In Hinsicht auf die Kosten-Effektivitäts-Untersuchungen werden das Studiendesign (Transitions-, Markov-Modelle, welche Ergebnisdarstellung, welche Limitierungen), die zugrundeliegenden Datenquellen und Annahmen, die wesentlichen Ergebnisse und die Frage von Sensitivitätsanalysen sowie die resultierenden Schlussfolgerungen der Autoren dargestellt und kritisch diskutiert.

Ergebnisse

Effektivität von Dünnschichtverfahren

1) ThinPrep

Im (den Zeitraum bis Juli 1997 betrachtenden) AHTAC-Review wurde festgestellt, dass es aufgrund unzureichender Verifikation positiver und negativer Testergebnisse nur wenig Informationen zu Sensitivität und Spezifität von ThinPrep gab. Im Vergleich zum Pap-Test war in dem australischen Review im Rahmen von „Split-Sample-Studien“ ein relativer

Anstieg von 5-6% bei HSIL-Befunden konstatiert worden. Für den Zeitraum ab Juli 1997 wurden im vorliegenden Review darüber hinaus sieben systematische Reviews sowie zehn primäre Studien ausgewertet.

Insgesamt konnte die Testgenauigkeit von ThinPrep für eine Schwelle ab HSIL oder höher nur aus einer der zehn primären Studien – und hier nur als relative Testgenauigkeit im Vergleich zum Pap-Test - ermittelt werden. Da der Referenzstandard normalerweise nur bei positiven Testergebnissen angewandt wurde, konnten Sensitivität und Spezifität hinsichtlich einer HSIL+-Detektion für keine der primären Studien ermittelt werden. Die Autorin kommt zu dem Ergebnis, dass die Test-Charakteristik von ThinPrep nicht zuverlässig bestimmt werden kann. Auch die neueren der o.g. Reviews kämen zu einem derartigen Schluss.

2) Autocyte Prep

Nach dem die Literatur bis Juli 1997 abdeckenden AHTAC-Review gab es auch hinsichtlich Autocyte Prep keine validen Daten zu Sensitivität und Spezifität. Darüber hinaus konnten nur zwei weitere systematische Reviews sowie drei primäre Studien in die Auswertung eingeschlossen werden. Keine der Primärstudien machte für einer Schwelle von HSIL+ die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität oder relativen wahren bzw. falschen Positivitätsraten möglich. Lediglich für LSIL lieferte Autocyte Prep eine höhere Positivitätsrate als der konventionelle Pap-Test. Die Autorin kommt unter Berücksichtigung auch der genannten systematischen Reviews wie für ThinPrep zu dem Ergebnis, dass die Effektivität für Autocyte Prep nicht valide bestimmt werden kann.

Effektivität von computergestützten Auswertungsverfahren (AutoPap)

Zusätzlich zum AHTAC-Review konnten für den Zeitraum ab Juli 1997 sechs systematische Reviews/Metaanalysen, jedoch lediglich eine primäre Studie ausgewertet werden.

Im AHTAC-Review fand sich keine Studie, zum Einsatz von AutoPap im primären Screening, sondern lediglich als Re-Screening Verfahren. Insgesamt konnte beim Re-Screening AutoPap nach diesem Review im Vergleich zu einem manuellen 10 %-Zufalls-Re-Screening negativer Pap-Tests eine gering erhöhte Rate an abnormalen Abstrichen identifizieren. In den späteren Reviews zeigte sich tendenziell für das Re-Screening eine gering erhöhte Sensitivität von AutoPap im Vergleich zu einem manuellen 10%-Zufalls-Re-Screening für auffällige Befunde niedrigeren Grades (ASCUS, LSIL). Die einzige prospektive primäre Studie (Wilbur et al 1998, Wilbur et al 1999), die gänzlich von der Industrie finanziert wurde und AutoPap im primären Screening kombiniert mit Re-Screening untersuchte, erlaubte aufgrund unzureichender Verifikation keine direkten Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität. Bei einer Schwelle von HSIL+ fanden sich keine Unterschiede in der Rate richtig positiver Befunde zwischen AutoPap und konventionellem Pap-Screening. Insgesamt kommt die Autorin zu dem Schluß, dass keine validen Ergebnisse zur Spezifität von AutoPap vorliegen und lediglich in Hinsicht auf einen Einsatz als Re-Screening-Verfahren im Vergleich zu einem manuellen 10%-Zufalls-Re-Screening ein moderater Anstieg der Sensitivität möglich sein könnte.

Ökonomische Evaluation

Zusätzlich zu dem AHTAC-Review konnten 4 Studien identifiziert werden, die die Kosteneffektivität einer Neueinführung eines Dünnschichtverfahrens bzw. automatischen Auswertungsverfahrens in ein bestehendes Screening-Programm mit Pap-Test untersuchten. Es wird festgestellt, dass keine randomisierten kontrollierten Studien existieren, die die ökonomischen Auswirkungen in dieser Hinsicht untersucht haben, so dass die Auswirkungen auf Inzidenz invasiver Karzinome, Mortalität und evtl. gewonnene Lebensjahre unbekannt sind. Alle o.g. Studien bedienten sich Simulationsmodellen (Markov-, Transitionsmodelle), die eine hypothetische Screening-Kohorte unter verschiedenen Grundannahmen (Prävalenz, Test-Sensitivität, Test-Spezifität, Transitions-wahrscheinlichkeiten für Zustandsänderungen bezüglich verschiedener Befunde, Behandlungseffektivität, Screeningintervalle, Kostenannahmen für Screening, Abklärung und Behandlung, etc.) mehrere Zyklen (bzw. nur einen Zyklus im Falle der AHTAC-Studie)

durchlaufen ließen. Da das neuseeländische Screening-Programm ein dreijähriges Intervall vorsieht, wurden die Modell-Ergebnisse in Hinsicht auf ein dreijähriges Intervall beurteilt.

Alle 5 analysierten Studien werden im Review ausführlich in Hinsicht auf ihre Annahmen und Beschränkungen diskutiert. Im einzelnen streuten die Ergebnisse zur Kosteneffektivität einer Einführung neuer Verfahren (Dünnschichtpräparation, halbautomatische Auswertungsverfahren) in weiten Grenzen von Kostenreduktionen von 975 US\$ pro gewonnenem Lebensjahr (AutoPap) über inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelationen von 37.000 US\$ (ThinPrep) bzw. 16.000 US\$ (AutoPap) pro gewonnenem Lebensjahr (bei einem 3-Jahres-Screeningintervall) bis zu 240.000 AU\$ pro verhinderter Krebserkrankung (durch Dünnschichtverfahren bzw. AutoPap im Re-Screening). Dies resultierte aus unterschiedlichen Grundannahmen v.a. zur Effektivität (Sensitivität, Spezifität) der neuen Verfahren und zu Screening-Kosten. Auch wurde in den verschiedenen Modellen z.T. mit unterschiedlichen Diskontierungsraten gearbeitet. Dementsprechend verhielten sich die Modelle in Sensitivitätsanalysen außerordentlich instabil bei Veränderungen dieser Schlüsselparameter.

Die Autorin des Reviews stellt daher fest, dass die Parameter, zu denen auch keine validen Ergebnisse in den klinischen Effektivitätsstudien gewonnen werden konnten (s.o.) , v.a. also zur Spezifität und Sensitivität der neuen Verfahren - im besonderen bezüglich einer HSIL+-Schwelle – gleichzeitig diejenigen Parameter in Simulationsmodellen sind, die die Ergebnisse der ökonomischen Analysen am meisten beeinflussen. Zusätzlich wurden in den ökonomischen Modellen keine Parameter zur Lebensqualität inkorporiert. Dieses würde v.a. bezüglich einer etwaigen geringeren Spezifität (Lebensqualitätsverluste bei falsch positiv getesteten Frauen) neuer Verfahren selbst bei moderat erhöhter Sensitivität die ökonomischen Ergebnisse zuungunsten der neuen Verfahren im Vergleich zum herkömmlichen Screening verschieben.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kommt die Autorin zu folgenden Schlussfolgerungen:

Die klinische Effektivität von ThinPrep und AutoCyte Prep für die Entdeckung hochgradiger (HSIL+) Läsionen kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht zuverlässig bestimmt werden. Eine Einschätzung einer etwaigen Überlegenheit des einen Verfahrens über ein anderes Verfahren in Hinsicht auf die untersuchten Outcome ist nicht möglich. Valide Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität der untersuchten Dünnschichtverfahren müssten durch weitere Studien mit verbesserten Designs erhoben werden

Hinsichtlich der Spezifität von AutoPap gibt es nur unzureichende Evidenz. Aus den analysierten Studien ergibt sich, dass die Verwendung von AutoPap im Vergleich zu einem konventionellen Pap-Test-Screening mit manuellem Rescreening von 10% zufällig ausgewählten negativen Befunden möglicherweise zu einer erhöhten Entdeckungsrate bei Befunden niedrigeren Grades führen könnte (LSIL). Der Vergleich mit einem manuellem Re-Screening von 10% zufällig ausgewählten negativen Befunden ist für Neuseeland jedoch nicht relevant, da dort effektivere Re-Screening-Verfahren, die die Unterschiede in der Entdeckungsrate minimieren würden, eingesetzt werden („rapid review“ aller Befunde bzw. „targeted reviews“). Für eine erhöhte Entdeckungsrate ab einer Schwelle von HSIL+ gibt es hingegen keine Evidenz.

Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität neuer Verfahren hinsichtlich Zervixcarzinominzidenz- und mortalität fehlen. Bei einiger Evidenz, dass neue Verfahren die Rate positiver Befunde bei Läsionen niedrigen Schweregrades im Vergleich zum Pap-Test erhöhen könnten, sind zuverlässige Angaben zur Test-Sensitivität und Test-Spezifität nicht möglich. Insgesamt gibt es keine zuverlässige Evidenz, dass die untersuchten Verfahren die Entdeckungsrate hochgradiger Läsionen (HSIL+) im Vergleich zum konventionellen Screening verbessern.

Um die Evidenzlücken in Bezug auf die Effektivität neuer Verfahren zu schließen, sind Studien mit Referenzstandards zur Verifikation positiver und negativer Testergebnisse erforderlich.

Kosten-Effektivitätsstudien sind aufgrund fehlender valider Ergebnisse zu den Test-Charakteristika der untersuchten Verfahren kaum aussagefähig, da diese Parameter die Ergebnisse am meisten beeinflussen.

Insoweit eine verbesserte Entdeckung aller Läsionen durch die untersuchten Verfahren angenommen wird, ist die Auswirkung auf gewonnene Lebensstage im Vergleich zu einem regelmäßigen 3-jährlichen Pap-Screening außerordentlich gering.

Die Möglichkeit, dass durch eine evtl. geringere Spezifität der untersuchten Verfahren im Vergleich zum Pap-Test eine höhere Anzahl falsch positiver Befunde mit Lebensqualitätsverlusten der betroffenen Frauen entstehen könnte, wurde in den ökonomischen Modellen nicht ausreichend untersucht, würde die Kosteneffektivität jedoch drastisch reduzieren. In diesem Zusammenhang sind valide Untersuchungen notwendig.

Als Implikationen aus den Ergebnissen für das neuseeländische Screening-Programm ergeben sich für die Autorin v.a. folgende Punkte:

Bei regelmäßiger Teilnahme der Bevölkerung an dem bestehenden 3-jährlichen Screening mit Pap-Test wäre das Verbesserungspotential zur Entdeckung falsch negativer, höhergradiger Befunde durch neue Verfahren grundsätzlich extrem beschränkt. Signifikante Kosteneffektivitätssteigerungen würden daher wahrscheinlich nur durch verminderte Screening-Kosten zu erzielen sein.

Die Berücksichtigung einer Lebensqualitätsverminderung bei einer etwaigen verminderten Spezifität neuer Verfahren im Vergleich zum Pap-Test-Screening bei nur gering zu steigender Sensitivität würde Kosteneffektivitäts-Relationen massiv beeinflussen.

Die Einführung der untersuchten Verfahren in das neuseeländische Screening-Programm kann auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht empfohlen werden.

Hingegen ließen sich Verbesserungspotentiale des neuseeländischen Screening-Programms durch eine verbesserte Screening-Akzeptanz in höheren Altersgruppen, die Eindämmung eines in zu kurzem Intervall durchgeführten Re-Screenings bei jüngeren Frauen, verbesserte Pap-Abstrichtechniken und durch eine verbesserte Qualitätssicherung der Laborbefunde realisieren.

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Der Bericht ist in Hinsicht auf methodische Fragestellungen und die Berücksichtigung verzerrender Einflussgrößen bei der Interpretation der Studienergebnisse sehr ausführlich und genau. Die Studienergebnisse werden vor diesem Hintergrund kritisch und nachvollziehbar diskutiert. Die Schlussfolgerungen der Autorin in Hinsicht auf die zu bearbeitenden Fragestellungen sind einleuchtend. Da sich der Bericht auf das neuseeländische Zervix-Carzinom-Screening bezieht, wäre zu prüfen, inwieweit eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse zulässig erscheint (z.B. 1-jähriges Screening-Intervall, Re-Screening negativer Pap-Tests, Abklärungsdiagnostik). Eingeschränkt wird die Validität des Reviews durch die Beschränkung der Analyse auf englischsprachige Publikationen.

9.10.3.2 "Liquid-based cytology for cervical screening: a rapid and systematic review", herausgegeben von: Payne N., Chilcott, J. McGoogan, E. Health Technol Assess 2000; 4 (18)

Fragestellung

Ziel des HTA-Berichtes ist die Bewertung der klinischen Effektivität und der Kosteneffektivität der Dünnschichtzytologie (LBC) versus konventionellen Pap-Abstrich für den Einsatz im bevölkerungsbezogenem Zervixkarzinom-Screening. Der Bericht ist untergliedert in fünf Abschnitte:

1. Ziel und Hintergrund,
2. Klinische Effektivität der LBC im Zervixkarzinom-Screening,
3. Systematischer Review der ökonomischen Evidenz der LBC,
4. Die Modellierung des gesundheitsökonomischen Einfluss einer auf LBC basierenden Zervixkarzinom-Früherkennung in Großbritannien,
5. Fazit.

Der HTA wurde durch das HTA-Programm für das National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Auftrag gegeben. Eine Erklärung der Autoren, dass keine inhaltlichen Interessenkonflikte bestehen, liegt vor.

In England werden jährlich ca. 4 Millionen Frauen mittels Pap-Test in einem 3-5-Jahres-Intervall auf ein Zervixkarzinom gescreent. Derzeit liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate in England bei ca. 9,3/100.000 pro Jahr. Die Mortalitätsrate betrug 1997 3,7/100.000 Frauen pro Jahr.

Methodik

Es wurden Literaturrecherchen durchgeführt zu den Fragen:

- Klinische Effektivität der LBC,
- Kosteneffektivität der LBC,
- Gesundheitsökonomische Modelle zum Zervixkarzinom-Screening allgemein.

Die folgenden **Datenbanken** wurden durchsucht:

MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, Cochrane Library, NHS CRD: DARE, NEED, HTA; Health STAR und National Research Register.

Nur für die MEDLINE-Recherche ist die Suchstrategie angegeben (Anhang 1). Die übrigen Suchstrategien können bei den Autoren nachgefragt werden.

Von der Industrie zur Verfügung gestellte Unterlagen wurden ebenfalls in den Review eingeschlossen. Berücksichtigt wurde Literatur von **1966** bis November 1999, zusätzliches Material bis **Februar 2000** wurde ebenfalls eingeschlossen.

Einschlusskriterien

Grundsätzlich wurden alle HTA's sowie verwandte Sekundärliteratur eingeschlossen. Primärstudien wurden eingeschlossen, wenn wichtige vergleichende Outcomeparameter (z. B. Sensitivität oder Spezifität, Anteil inadäquater Proben) erfasst wurden und diese für den Vergleich Pap/LBC eine klare tabellarische Auflistung der numerischen Ergebnisse enthielten. Im vorliegenden HTA gibt es keinen Hinweis darauf, ob die verwendeten Studien einem Peer-Review-Verfahren unterzogen wurden.

Die Daten wurden nur von einem Autor extrahiert. Eine Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen liegt nicht vor.

Sekundärliteratur

Im Bereich der Sekundärliteratur wurden drei HTA's eingeschlossen.

Australian Health Technology Advisory Committee Report, April 1998

Für diesen Bericht wurde Literatur von 1990 bis Juli 1997 hinsichtlich der Anwendung von ThinPrep und AutoCytePrep bewertet. Allgemein zeigte sich eine schlechte Studienlage (wenige Studien, keine RCT's, etc.). Zusammenfassend kommt der australische HTA zu dem Ergebnis, dass es durch die LBC möglicherweise zu einer Zunahme der Entdeckungsrate biopsiebestätigter höhergradiger zervikaler Veränderungen um ca. 5-6 % kommen kann. Außerdem wird durch LBC die Anzahl nicht auswertbarer Abstriche verringert.

Aus Sicht der Autoren des australischen HTA's ist aufgrund der derzeitigen Datenlage die Verbesserung im Bereich der Sensitivität nicht ausreichend, um eine universelle Einführung der LBC zu befürworten. Es werden bevölkerungsbezogene Studien gefordert.

Canadian Co-ordinating Office for Health Technology Assessment, Mai 1997

Dieser HTA kommt zu dem Ergebnis, dass „eine große Übereinstimmung zwischen LBC und Pap-Abstrich vorhanden ist (88-99%)“. Im Gegensatz zum australischen HTA kommt der kanadische HTA zu dem Ergebnis, dass bei LBC durch die reduzierte Gesamtzahl von Zellen die Zahl von nicht akzeptablen Objektträgern steigen kann. Des Weiteren wird auf die Notwendigkeit eines gründlichen Trainings für die Zytologen sowie die mit der LBC verbunden hohen Kosten hingewiesen.

AHCPR, Januar 1999

Im Rahmen des AHCPR wurde nur eine Studie identifiziert, die zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität einen Goldstandard (Kolposkopie und histologische Bestätigungsdiagnose) verwendete. Daher wurden die Einschlusskriterien modifiziert, um insgesamt 8 Studien einzubeziehen, die einen zytologischen Referenzstandard genutzt haben. Während die Studie mit dem histologischen

Goldstandard zu dem Ergebnis kommt, dass die Ergebnisse zur LBC hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der des Pap-Abstriches entsprechen, zeigen die Studien, die einen zytologischen Referenzstandard aufweisen eine signifikante Verbesserung im Bereich der Sensitivität durch die LBC. Generell konstatieren die Autoren, dass substantielle Unsicherheiten über die Schätzung der Sensitivität und Spezifität der LBC bestehen.

Primärliteratur

Es wurden keine RCT's mit dem Zielparameter Mortalität oder Inzidenz von invasiven Zervixkarzinomen gefunden. Des Weiteren wurden keine Studien gefunden, bei denen der Goldstandard (Kolposkopie/Histologie) bei allen gescreenten Probanden (sowohl bei Test-Positiven als auch bei Test-Negativen) angewandt wurde (Auf die Schwierigkeit, Studien durchzuführen, bei denen einer großen Anzahl von Frauen ohne Krankheitsverdacht invasive Zusatzuntersuchungen zugemutet werden, wird hingewiesen). Stattdessen wurde zum einen eine Annäherung an den Goldstandard versucht, indem eine obligatorische zytologische Doppelbefundung durchgeführt wurde, zum anderen wurden Studien identifiziert, die zusätzliche Untersuchungen wie Kolposkopie und Biopsie nur bei Hochrisikofrauen (auffällige Vorbefunde) angewendet haben. Insgesamt wurden **elf Studien** identifiziert, die versuchten die Sensitivität und Spezifität zu schätzen. Die wichtigsten Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben. Dargestellt ist die Studienpopulation, die verwendete Dünnschichttechnik, die Sensitivität und Spezifität sowohl für Pap als auch für LBC sowie die Definition von positiven Befunden und dem Referenzstandard.

Alle Studien dieser Kategorie zeigen eine höhere oder gleiche Sensitivität bei der Dünnschichtzytologie. In vielen Fällen waren die untersuchten Populationen jedoch zu klein oder die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 1 Sensitivität von Pap und LBC

Definition für positive Befunde	Anzahl der Studien	Min/Max Sensitivität Pap	Min/Max Sensitivität LBC
LSIL+	7	34,5% – 85,1%	71,4 % – 95,2%
HSIL+	1	88,6%	91,0%
invasives Karzinom	1	93,6%	95,7%
glanduläre Läsionen	1	56,4%	84,6%
nicht angegeben	1	67,3%	73,6%

Split-Sample-Studien

Die häufigste gefundene Studienform ist die sogenannte „Split-Sample-Study“, bei der ein Abstrich entnommen wird und dieser verwandt wird, um sowohl einen Abstrich nach Pap anzufertigen, als auch eine LBC. Diese Studien sind größtenteils industriefinanziert. Die Autoren stellen klar dar, dass diese Studien wegen der fehlenden oder inkonsistenten Anwendung eines Goldstandards nur eine Annäherung hinsichtlich der möglichen Sensitivitätsunterschiede darstellen können.

Eingeschlossen wurden Studien, die eine klare tabellarische Auflistung der erzielten Ergebnisse in jeder möglichen Klassifikation zum Vergleich Pap/LBC enthielten. Insgesamt wurden 26 Split-Sample-Studien identifiziert, davon 15, die sich mit ThinPrep auseinandersetzten, 10 mit AutoCytePrep sowie eine Studie, die sich mit beiden Verfahren befasste. Die wichtigsten Merkmale der eingeschlossenen Split-Sample-Studien sind tabellarisch aufgelistet (Anzahl der Proben/Frauen, die Abweichung bei Befundung von Pap und LBC, Näherungswerte zur Sensitivität (Anteil der pathologischen Befunde LSIL+) sowie in vielen Studien die Auswirkung der LBC auf die Rate der inadäquaten Abstriche).

Bei 19 der 26 Split-Sample-Studien konnten durch LBC mehr Dysplasien diagnostiziert werden, als bei Pap. Bei den restlichen 7 Studien sind die Ergebnisse gleich oder es konnten durch Pap mehr Dysplasien gefunden werden.

Obwohl in den meisten Studien mehr Dysplasien durch LBC entdeckt wurden, zeigen die Split-Sample-Studien, dass durch LBC nicht alle Dysplasien entdeckt wurden, die bereits mit dem Pap-Test festgestellt wurden (Sawaya und Grimes) (Min/Max nur durch durch Pap-Test festgestellte LSIL+: 0,3% - 7,7%).

Aufgrund der unterschiedlichen Risikostruktur der Studienpopulationen der verschiedenen Studien wurden keine Metaanalysen durchgeführt (Min/Max der LSIL+, die durch LBC und Pap ermittelt wurden: 1,3% - 54,4%).

„Two-Cohort-Studies“

Bei den „Two-Cohort-Studies“ wurden i. d .R. zwei Gruppen von Frauen aus der gleichen Ausgangspopulation zu unterschiedlichen, voneinander unabhängigen Zeitpunkten mittels Pap-Test oder LBC untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass Veränderungen bezüglich der Anzahl der entdeckten Dysplasien (LSIL+) nicht durch unterschiedliche Studienpopulationen, sondern durch die unterschiedlichen Untersuchungsverfahren erklärt werden können.

Alle „Two-Cohort-Studies“ (9) konnten zeigen, dass durch LBC (AutoCyte, CytoRich, ThinPrep) mehr Dysplasien entdeckt wurden als mit Pap. Obwohl manche Autoren der „Two-Cohort-Studiens“ dies als Hinweis für eine bessere Sensitivität der LBC interpretieren, meinen die Autoren des HTA's, dass diese Ergebnisse nur als Näherungswerte („proxy guide“) für verbesserte Testcharakteristika betrachtet werden sollten.

Andere Outcomeparameter

Im Rahmen der oben genannten Studien wurden neben Sensitivität und Spezifität weitere Outcomeparameter erfasst. Von besonderer Bedeutung ist die Anzahl der

inadäquaten Präparate, da im NHS-Programm circa 9% inadäquate Abstriche auftreten.

Die Mehrzahl der Studien zeigt, dass durch den Einsatz von LBC eine Verringerung inadäquater Präparate erreicht werden kann. Tabellarisch dargestellt sind die Ergebnisse aus 23 Studien, die die Anzahl inadäquater Abstriche ausführlich dokumentiert haben. In 15 Studien konnte gezeigt werden, dass durch LBC die Anzahl der inadäquaten Abstriche reduziert wird. In den anderen 8 Studien ist sie bei LBC höher oder gleich dem Pap-Test. (Pap: 0,22% – 17,3%; LBC: 0,0% – 8,5%; S. 17)

Zusammenfassung der Ergebnisse zur klinischen Effektivität

Die Autoren des HTA's kommen hinsichtlich der klinischen Effektivität zu folgenden Ergebnissen:

Die vorliegenden Studien deuten darauf hin, dass durch LBC folgende Vorteile erzielt werden können:

- Ein Rückgang des Anteils inadäquater Abstriche,
- Eine Verbesserung der Sensitivität (wobei diese aufgrund der vorliegenden Daten nur schwer zu quantifizieren ist),
- Einen wahrscheinlichen Rückgang der erforderlichen Befundungszeit,
- Das Potenzial mittels der Zellsuspension auch weiterführende Untersuchungen wie HPV-Tests durchzuführen.

Kritisch wird angemerkt, dass:

- keine RCT's vorliegen, die Outcomeparameter wie die Inzidenz invasiver Zervixkarzinome oder Mortalität zugrunde legen,
- die Kosten im Bereich LBC höher sind, insbesondere was die Laborausstattung angeht,
- ein deutlicher Fortbildungsaufwand für die beteiligten Leistungserbringer erforderlich ist,
- wenige Sensitivitäts-Studien einen Goldstandard bei allen Probanden anwenden (die Spezifität der LBC ist größtenteils unbekannt und könnte gegebenenfalls schlechter als beim Pap-Test sein),
- neben der Sensitivität des einzelnen Tests die Sensitivität des gesamten Screeningprogramms berücksichtigt werden sollte (Teilnahmeraten, Kontinuität der Teilnahme, Screening-Intervalle),
- Split-Sample-Studien nicht optimal sind (Sie zeigen, dass durch die LBC nicht alle Dysplasien entdeckt wurden, die bereits mit dem Pap-Test festgestellt wurden. Sawaya und Grimes),
- auch durch eine veränderte Abnahmetechnik die Effektivität des Pap-Abstrich verbessert sowie die Anzahl inadäquater Abstriche reduziert werden könnte (Metaanalyse von Hirsch).

Systematischer Review der ökonomischen Evidenz für die Dünnschichtzytologie

Es wurden drei gesundheitsökonomische Studien zur LBC gefunden. Zwei davon sind in den HTA's, AHCPR (1999) und Australien HTAC (1998), enthalten. Die dritte Studie (Brown und Garber, 1999) ist in einem Journal mit Peer-Review-Verfahren erschienen. Die wichtigsten Merkmale der eingeschlossenen Studien sind beschrieben.

Die Studie im AHCPR-Report sowie die Studie von Brown und Garber verwendeten ein Modell, das die Übergangswahrscheinlichkeiten der einzelnen Krankheitsstadien mit und ohne Screening-Intervention berücksichtigt (Zervixkarzinom-Screening-Model von Eddy). Beide Modelle simulieren die Lebenserwartung einer typischen amerikanischen Frauen-Kohorte und verwenden altersspezifische Inzidenz-, Progressions- und Regressionsraten. Ebenso berücksichtigen beide Modelle nur direkte Kosten und diskontieren Kosten sowie den Gesundheitsgewinn (der lediglich als „health benefit“ definiert ist) mit 3%.

Im Gegensatz dazu benützt die australische Studie ein einfacheres Modell, das nur die potentiell vermeidbaren Karzinome erfasst und den Nutzen bewertet, der durch LBC innerhalb einem Screening-Intervall von zwei Jahren erzielt werden könnte.

AHCPR (1999)

Der AHCPR-Report wurde von den Autoren des vorliegenden HTA's als ausgezeichnete Zusammenfassung der Kosteneffektivität der LBC im amerikanischen Gesundheitswesen bewertet.

Die Autoren des AHCPR-Report kommen zu dem Ergebnis, dass unter der Annahme von günstigen Bedingungen durch LBC, bei einer verbesserten Sensitivität und einem 3-jährigen Screening-Intervall eine akzeptable Kosteneffektivität im Vergleich zum konventionellen Pap-Screening möglich ist.

Die Kosteneffektivität bezieht sich nicht auf ein bestimmtes Dünnschichtverfahren und wurde für verschiedene Screening-Intervalle (1-3 Jahre) ermittelt. Allerdings ist nur das Ergebnis des 3-Jahres-Intervalls akzeptabel. Bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren betragen die inkrementellen Kosten für die Vermeidungen eines invasiven Zervixkarzinoms US\$ 50.000 (£30.000), für ein gewonnenes Lebensjahr US\$ 22.000 (£13.200).

Die Autoren räumen aber ein, dass aufgrund der substantiellen Unsicherheit über die Schätzung der Sensitivität und Spezifität der neuen Technologien Schlussfolgerungen hinsichtlich der Kosteneffektivität problematisch sind.

Brown und Garber (1999)

Die Studie von Brown und Garber hat die Kosteneffektivität von automatisiertem Re-Screening (ThinPrep) und dem konventionellen Pap-Test verglichen.

Der Vergleich hat gezeigt, dass automatisierte Verfahren effektiver und günstiger sind. Angegeben sind die Ergebnisse für verschiedene Screening-Intervalle (1-4 Jahre). Für das 3-Jahres-Intervall wurden folgende inkrementelle Kosten bei der Verwendung von ThinPrep: US\$ 270.000 (£160.000) für die Vermeidung eines invasiven Zervixkarzinoms und US\$ 37.000 (£22.000) für ein gewonnenes Lebensjahr.

Australien HTAC (1998)

Die Ergebnisse des australischen HTAC wurden nicht berichtet, da aufgrund ungenauer Angaben zu einzelnen Parametern der Kosteneffektivitätsanalyse eine Interpretation der Ergebnisse nur schwer möglich ist.

Eigenständige gesundheitsökonomische Modellierung für Großbritannien

Fragestellung

Der HTA untersucht den wahrscheinlichen Einfluss der LBC in Bezug auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms, die assoziierte Mortalität sowie die Kosten und die Kosteneffektivität im Vergleich zum konventionellen Pap-Test für die typische britische Bevölkerung.

Das Modell besteht aus drei Teilen,

- 1 ein Modell der Übergangswahrscheinlichkeiten, um den natürlichen Verlauf der Krankheit zu simulieren (basiert auf dem Modell von Sherlaw-Johnson),
- 2 ein Modell der Screening-Intervention um den Einfluss des Screening-Programms zu beurteilen
- 3 und eine „life-time-table“ um die gesamte altersspezifische Mortalität abzuwägen.

Zugrunde gelegt wird eine fiktive Kohorte von Frauen von 18 bis 95 Jahren. Die Kostenperspektive ist die des National Health Service (nur direkte Kosten), alle Kosten werden mit 6 %, diskontiert, die Diskontierung der Lebensjahre erfolgt mit 1,5 %. Diese Diskontierungssätze werden vom NICE empfohlen (S. 25).

Die verwendeten Parameter sowie die zugrunde liegenden Zahlenwerte wurden tabellarisch dargestellt.

Annahmen des Modells

- Der zeitliche Verlauf ist in Zeitintervalle von 6 Monaten aufgeteilt.
- Als inzidenter Fall gilt ein CIN1 Befund. Ohne Intervention werden bis zum Auftreten eines invasiven Karzinoms alle drei Vorstufen (CIN1– CIN 3) durchlaufen. Eine Regression zum Ausgangsstadium (gesund) ist ohne Intervention nur von CIN1 möglich. Entsprechend dem Zeitintervall werden 6-

Monats-Progressionsraten verwendet. (clear to CIN1: altersabhängig von 0,0% – 2,2%; CIN1 to clear: 2,0%; CIN1 to CIN2: 6%; CIN1 to CIN3: 2,5%; CIN2 to CIN3: 15,0%; CIN3 to IC: 1,0%;)

- Die Inzidenzrate zwischen 18 und 64 Jahren ist konstant (in Wirklichkeit höhere Inzidenzraten bei jüngeren Jahrgängen). Nach dem 64. Lebensjahr treten keine Neuerkrankungen mehr auf. Ebenso werden keine altersspezifischen Unterschiede bei der Progression und der Verteilung schnell wachsender Karzinome berücksichtigt.
- Für invasive Karzinome wird ein konstantes Mortalitätsrisiko von 2% angenommen, d. h. dass in einem Zeitraum von 6 Monaten 2% der Patienten mit einem invasiven Karziom sterben.
- Als Basiswert für die Screening-Teilnahmerate wurden 85% angenommen (regelmäßige Teilnahme ist erforderlich, wer unregelmäßig teilnimmt, gilt als Nicht-Teilnehmer).
- Bei der Einschätzung der verbesserten Sensitivität wird nicht zwischen verschiedenen Dünnschichttechniken unterschieden, sondern es wird davon ausgegangen, dass sich allgemein durch LBC die Sensitivität bei CIN1 und CIN2 um 15% absolut verbessert, bei den CIN3 und invasiven Karzinomen um 2% absolut.
- Im Modell wird davon ausgegangen, dass inadäquate Abstriche (Basiswert 9%) sofort wiederholt werden, danach sind sie korrekt.
- Bei auffälligen Befunden sind zwei Interventionsstrategien möglich: A) Kolposkopie bei allen Frauen mit auffälligem Befund, B) Kolposkopie bei „moderate“ und „severe“ Befunden, Re-Screening nach 6 Monaten bei „borderline“ und „mild“ Befunden, falls wieder auffällig, dann Kolposkopie (die angegebenen Ergebnisse im HTA beziehen sich auf Strategie B). Kolposkopie hat eine Sensitivität und Spezifität von 100%.
- Alle bei der Kolposkopie gefundenen Abnormalitäten werden behandelt. Der Basiswert für die Effektivität der Behandlung ist bei Konsistation 90% und bei Hysterektomie 85%.
- Als Basiswert für die Grenzkosten werden £ 3,50 angenommen.

Ergebnisse des britischen Modells (Baseline)

Gesundheitlicher Nutzen

Bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren reduziert sich die Anzahl der Zervixkarzinome von 60/100.000 beim Pap-Abstrich auf 14/100.000 und bei LBC auf 13/100.000. Der inkrementelle Nutzen (gewonnene Lebensjahre) durch LBC liegt bei einer Diskontierung von 1,5% unter 1 Tag.

Ressourcenverbrauch

Durch LBC sinkt die Zahl der inadäquaten Abstriche, aber LBC ist teurer und erhöht die Anzahl an Kolposkopien. Bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren reduziert sich die Anzahl der Abstriche pro Frauenleben von 13,9 beim Pap auf 13,1 beim

LBC. Die Anzahl der Kolposkopien pro Frauenleben steigt von 0,104 beim Pap auf 0,110 beim LBC, da das Modell davon ausgeht, dass LBC bei niedergradigen Dysplasien eine 15% höhere Sensitivität hat.

Gesundheitsökonomische Ergebnisse

Bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren betragen die inkrementellen Kosten für ein vermiedenes Zervixkarziom £ 2.700, pro gewonnenes Lebensjahr £ 2.500.

Sensitivitätsanalyse

Eine Ein-Weg-Sensitivitätsanalyse wurde nacheinander durchgeführt für folgende Parameter: Progressionsrate, Sensitivität, Grenzkosten und Diskontierung. Eine Zwei-Weg-Sensitivitätsanalyse erfolgte für Grenzkosten und Diskontierung. Es zeigte sich, dass neben den Grenzkosten vor allem der Diskontierungssatz für die gewonnenen Lebensjahre die Kosteneffektivität beeinflusst. Bei einem Diskontierungssatz von 1,5 % liegen die inkrementellen Kosten für ein zusätzliches Lebensjahr bei £ 2.500. Bei einem Diskontierungssatz von 6% erhöhen sich die inkrementellen Kosten auf £ 21.000. Würde man die gleichen Grenzkosten und Diskontierungssätze wie der AHCPR-Report verwenden, so wären die inkrementellen Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr £ 25.000 bei einem 3-5-jährigen Screening-Intervall.

Zusammenfassung

Die Autoren räumen ein, dass es im britischen Modell zahlreiche Faktoren gibt, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben können.

Unter diesem Vorbehalt kommt die inkrementelle Kostenanalyse zu dem Schluss, dass die LBC im Vergleich zum Pap-Abstrich bei einem Screening-Intervall von 5 Jahren ein inkrementelles Kosteneffektivitätsratio von weniger als £10.000 pro gewonnenem Lebensjahr hat. Die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr steigen deutlich bei einem dreijährigen Screening-Intervall. Ein Screening-Intervall von weniger als drei Jahren ist im Vergleich zum gewonnenen Nutzen für die meisten Annahmen und unabhängig von der verwendeten Technologie als sehr teuer anzusehen (mehr als £100.000 pro gewonnenen Lebensjahr im Vergleich zu einem 3-Jahres-Screening-Intervall).

Fazit der Autoren

Aufgrund der verfügbaren Evidenz ist es wahrscheinlich, dass die LBC zu einer Reduzierung der Zahl von falsch negativen Tests, einer Reduzierung des Anteils von nicht beurteilbaren Proben sowie eventuell zu einer Reduzierung der Befundungszeit beiträgt. Es ist nicht sicher, ob dadurch die Inzidenz von invasiven Zervixcarzinomen reduziert wird, aber die Ergebnisse von Modellierungsstudien legen dies nahe.

Das gesundheitsökonomische Modell ermittelt für LBC im Vergleich zum Pap-Abstrich bei einem Screening-Intervall von 5 Jahren ein inkrementelles Kosteneffektivitätsratio von weniger als £10.000 pro gewonnenem Lebensjahr.

Im Zuge der Bearbeitung des Reviews wurde auch klar, dass durch eine gesteigerte Teilnahmerate sowie eine effektivere Abstrichentnahmetechnik ebenfalls eine Reduzierung von invasiven Zervixkarzinomen zu erzielen ist. Es wird empfohlen, die Schlussfolgerung dieses HTA's im Juli 2001 zu überprüfen.

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Ingesamt handelt es sich bei dem vorliegenden HTA um eine umfassende und kritische Darstellung der Studien zur LBC.

Obwohl die Autoren des HTA mehrfach auf die schlechte Datenlage hinsichtlich der Einschätzung der Sensitivitätsunterschiede von Pap und LBC verwiesen haben, wurden für die gesundheitsökonomische Modellierung sehr hohe Sensitivitätswerte für LBC angenommen (bei CIN1 und CIN2 eine Verbesserung um 15% absolut, bei CIN3 und invasivem Zervixkarzinom eine Verbesserung um 2% absolut). Bei der Sensitivitätsanalyse wurde gezeigt, dass ein Sensitivitätsunterschied von 5% absolut bei CIN1 und CIN2 ausreichen würde, um bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren ein inkrementelles Kosteneffektivitätsratio von weniger als £10.000 pro gewonnenes Lebensjahr zu erzielen. Unklar ist, warum bei der Sensitivitätsanalyse andere Basiswerte für die Sensitivität verwendet wurden (15% und 1%).

In dem dargestellten gesundheitsökonomischen Modell wird davon ausgegangen, dass durch LBC die Anzahl der inadäquaten Abstriche um 6% reduziert wird. Würde man davon ausgehen, dass die Anzahl der inadäquaten Abstriche gleich bleibt, würden bei einem 3-Jahres-Screening-Intervall die inkrementellen Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr von £ 2.522 auf £ 17.536 steigen.

Da die Rate inadäquater Abstriche in unterschiedlichen Gesundheitssystemen starke Schwankungen zeigt (laut Tabelle 10 des update- Berichtes liegen die Raten zwischen 0 und 27,5%, bei 38 eingeschlossenen Studien) ist diese Schätzung für andere Gesundheitssysteme nur bei vergleichbaren Raten inadäquater Abstriche übertragbar. Diese Rate wird für das NHS mit 9% angegeben.

Der wichtigste Unsicherheitsfaktor im vorgestellten gesundheitsökonomischen Modell sind die Grenzkosten für die LBC. Geringfügige Veränderungen können hier zu einem inkrementellem Kosteneffektivitätsratio von über £10.000 pro gewonnenes Lebensjahr führen.

9.10.3.3 "Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis", herausgegeben von: Karnon J., Peters J., Platt J., Chilcott J., McGoogan, E., and Brewer N. Health Technol Assess 2004; 8 (20).

Fragestellung

Ziel war es, den im Januar 2000 veröffentlichten Original-HTA, hinsichtlich der derzeit vorliegenden Evidenz zu aktualisieren. Von besonderer Bedeutung sind hier die Ergebnisse der britischen Pilotstudien, die aufgrund des ersten HTA's implementiert wurden. Aufgrund des ersten HTA's kam NICE zu dem Ergebnis, dass obwohl die LBC zu signifikanten und wichtigen Vorteilen führen kann, die Qualität der vorliegenden Evidenz variabel ist und nicht ausreicht, um eine nationale Einführung der LBC-Technik zu diesem Zeitpunkt zu rechtfertigen. Stattdessen wurden einige Modellprojekte ins Leben gerufen.

Methodik

Die Literaturrecherche bezog sich auf den Zeitraum 1999 bis Oktober 2002. Ausgenommen von diesem begrenzten Zeitrahmen war die Cochrane Library für die systematische Reviews zum Pap-Test. Insgesamt wurden 11 elektronische Datenbanken durchsucht (CCTR, CDSR, EMBASE, MEDLINE, NRR, NHS DARE, NHS EED, NHS HTA, PreMEDLINE, Science Citation Index und Social Science Citation Index). Die zugrunde liegenden Suchstrategien sind für die wichtigsten Datenbanken im Anhang aufgelistet.

Alle Abstracts und Studien wurden von zwei Beurteilern gelesen. Relevante Daten wurden von einem der Autoren extrahiert und von einem zweiten Autor gegengecheckt. Wichtige Berechnungen für Zusammenfassung wurden anhand der vorliegenden Daten nachgerechnet.

Einschlusskriterien

Es wurden nur Studien mit einer klaren Auflistung der numerischen Daten eingeschlossen. Die methodische Qualität der Primärstudien wurde anhand des modifizierten Cochrane Modells bewertet.

Sekundärliteratur

Zwischen 1999 und 2002 wurden mehrere systematische Reviews publiziert. Da sich aber unabhängig von der Reviewqualität die Evidenzlage hinsichtlich des Original-HTA's nur bestätigt hat, wurden die aktuelleren Reviews vom Update ausgeschlossen. Einbezogen wurde ein zusätzlicher HTA aus Neuseeland vom Oktober 2000.

New Zealand Health Technology Report, Oktober 2000

Der New Zealand Health Technology Report untersucht die Evidenz für die klinische Effektivität (Sensitivität und Spezifität) sowie für die Kosteneffektivität von automatischen oder semi-automatischen Befundungsmethoden für das Zervixkarzinom-Screening. Damit sollte der australische HTA von 1998 aktualisiert werden.

Die Techniken, die untersucht wurden, waren ThinPrep, SurePath und Autopap (semi-automatische Technik). Die Literatursuche beschränkte sich auf den Zeitraum von Januar 1997 bis Mai 2000, es wurde nur englischsprachige Literatur eingeschlossen.

Es wurden 15 Studien identifiziert, die LBC und PAP hinsichtlich der klinischen Effektivität verglichen haben, davon waren 9 zumindest teilweise von der Industrie gesponsert. Die Autoren der neuseeländischen HTA konstatieren, dass sich die meisten Studien durch schlechtes Studiendesign, inadäquate Referenzstandards und ähnliches auszeichnen.

Die Hauptschlussfolgerungen des Berichtes waren:

- Sensitivität und Spezifität der neuen Untersuchungsverfahren können nicht zuverlässig geschätzt werden.
- Die vagen Schätzungen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität waren die Hauptursache für Unsicherheiten in der ökonomischen Modellierung.
- Eine Steigerung der Sensitivität durch LBC kann ggf. zu einer verminderten Spezifität führen.

Primärliteratur

Es wurden keine RCT's mit dem Zielparameter Mortalität oder Inzidenz von invasiven Zervixkarzinomen gefunden, sondern nur 15 weitere Studien zur Sensitivität und Spezifität von LBC/Pap, die nach dem Original-HTA publiziert worden waren. Davon enthielten 5 Studien zusätzliche Informationen, die in die Metaanalyse aufgenommen wurden. Die wichtigsten Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben.

Im Gegensatz zu den ursprünglich einbezogenen 11 Studien ist bei den zusätzlichen 5 neuen Studien in 4 Fällen die Sensitivität für den Pap-Test höher als für die LBC und in der verbleibenden Studie wurden keine Werte für die Sensitivität des konventionellen PAP angegeben. Die Unterschiede bei diesen Studienresultaten zeigten keine statistische Signifikanz.

Ein zusätzliches Problem ist, dass von den eingeschlossenen 16 Studien nur 5 eine normale Bevölkerung abdecken. 10 Studien wurden bei Hochrisikopopulationen durchgeführt. In die Metaanalyse wurde 14 Studien eingeschlossen. Als gemeinsamer Schätzer wurde das relative Risiko für ein falsch negatives Testergebnis berechnet. Das relative Risiko für ein falsch negatives Testergebnis auf der Basis von LSIL+ beträgt bei Studien mit normalen Studienpopulationen 0,55 (statistisch signifikant) und bei Studien mit Hochrisikopopulationen 0,88 (statistisch nicht signifikant). Insgesamt ist das relative Risiko 0,75.

Die Autoren des HTA's schließen aus den vorliegenden Studien, dass durch LBC insgesamt eine relative Sensitivitätssteigerung von 12% zu erwarten ist (Sensitivität Pap = 0,715; Sensitivität LBC = 0,801). Die Autoren unterscheiden hier nicht, ob der Test bei einer normalen Population oder einer Hochrisikopopulation durchgeführt wird. Die Meta-Analyse der Spezifität zeigte keine Unterschiede zwischen Pap und LBC.

Aus der Sicht der Autoren hat sich die Einschätzung der Testqualität der LBC im Vergleich zum Original-HTA durch die zusätzlichen Studien nicht geändert.

Anzumerken ist hier, dass die Berechnung des RR sowie der relativen Sensitivitätssteigerung völlig unklar ist. Außerdem variieren die Angaben der Werte für das RR im Text und in der Grafik.

Split-Sample-Studien

Im Rahmen des Updates konnten 8 weitere Studien in den HTA einbezogen werden. Diese sind häufig ganz oder teilweise industriefinanziert. Analog zur ersten Version des HTA's wurden nur Studien eingeschlossen, die eine klare tabellarische Auflistung der Ergebnisse enthielten. Ebenso mussten bei den Studien die Ergebnisse zu allen möglichen Kombinationen der Befund-Klassifikationen aus dem Vergleich Pap/LBC angegeben sein.

Bei den meisten Studien wurde eine Probe entnommen. Von dieser wurde zuerst der Pap-Abstrich gemacht und danach mit dem restlichen Material die LBC. Dadurch kann es zu einer Unterschätzung der Effektivität der LBC kommen. In dem aktuellen HTA wird eine Studie beschrieben, bei der zwei Proben entnommen wurden und diese zufällig für Pap oder LBC verwendet wurden (S.17).

Bereits im Original-HTA zeigte sich, dass durch LBC mehr Abstriche als LSIL+ klassifiziert werden als mittels Pap-Test (hier nur negativ oder ASCUS). 7 der 8 neuen Studien kommen zu dem gleichen Ergebnis.

Da sich die Studienpopulationen der Studien bezüglich der Risikostruktur unterscheiden, wurde hier wie im Original-HTA keine Meta-Analyse durchgeführt (S.19).

„Two-Cohort- Studies“

In den Update wurden 5 zusätzliche „Two-Cohort-Studies“ eingeschlossen, die alle zu dem Ergebnis kamen, dass durch LBC mehr LSIL+ Befunde diagnostiziert werden. Damit werden die Ergebnisse des Original-HTA bestätigt. Außerdem werden bei den neuen Studien eher HSIL+ Vergleiche veröffentlicht. Bei allen neuen Studien wurde bei LBC auch eine Zunahme der Klassifikation von HSIL+ gefunden (S. 21).

Andere Outcomeparameter

Im Original-HTA ist die Anzahl inadäquater Abstriche ein bedeutender Faktor zur Beurteilung der Effektivität. Der Original-HTA schließt bereits 20 (Diskrepanz zu den Angaben im Original-HTA, denn dort wurden bereits 23 Studien einbezogen.) Studien ein, die sich mit der Verringerung des Anteils an inadäquaten Proben beschäftigen.

Die meisten Studien zeigen, dass durch LBC die Anzahl inadäquater Proben reduziert wird.

In den aktuellen HTA wurden 15 weitere Studien einbezogen. Die meisten Studien zeigten ebenfalls eine Reduzierung des Anteils an nicht adäquaten Proben durch LBC.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei 24 Studien durch LBC die Anzahl der inadäquaten Abstriche reduziert wird. In den anderen 14 Studien ist sie bei LBC höher oder gleich dem Pap-Test (Pap: 0,0% – 27,5%; LBC: 0,0% – 8,5%; S. 22). Es wird darauf hingewiesen, dass bei den meisten dieser Studien der Anteil inadäquater Abstriche erheblich geringer ist als im NHS Programm, wo ein Anteil von 9% angegeben wird (bei 14 der 35 eingeschlossenen Studien liegt dieser Anteil bei unter 1%)..

Zusammenfassung

Die Autoren des aktuellen HTA's kommen hinsichtlich ihrer Beurteilung der klinischen Effektivität von LBC zu den gleichen Ergebnissen wie im früheren HTA.

Systematischer Review der ökonomischen Evidenz für die Dünnschichtzytologie

Es wurden 4 neue gesundheitsökonomische Studien gefunden, wobei eine nur eine Journalversion des AHCPR-Reports ist. Zusätzlich wurde der vorläufige Bericht (Moss et al. 2002) zur Bewertung von HPV/LBC-Screening aus den britischen Pilotstudien in den systematischen Review einbezogen.

Die wichtigsten Ergebnisse der ökonomischen Studien, die Daten zur inkrementellen Kosteneffektivität liefern, sind tabellarisch aufgelistet (S.30). Die Kosten wurden zur Vergleichbarkeit in £ umgerechnet und dann anhand des „NHS Pay and Prices Index“ für das Jahr 2002 hochgerechnet.

Die Autoren des HTA teilen die ökonomischen Studien bezüglich ihrer Aussagekraft in drei Kategorien ein.

1. Studien der ersten Kategorie (Raab et al. 1999) gehen davon aus, dass die Aussagen über Sensitivität und Spezifität bei LBC zu vage sind, um als Grundlage für politische Entscheidungen dienen zu können. Die Autoren von diesen Studien fordern weitere Forschung.
2. Zur zweiten Kategorie gehören die anderen amerikanischen Studien (Brown and Garber 1999, AHCPR 1999, Hutchinson et al. 2000, Montz et al. 200). Diese verwenden für die Testcharakteristika Schätzer („most likely value“ S. 3, welche von den Autoren des vorliegenden HTA als zu hoch eingeschätzt werden) und berücksichtigen nicht die ökonomischen Konsequenzen einer Reduktion inadäquater Abstriche. Aus Sicht der Autoren des vorliegenden HTA haben diese Studien nur eine geringe Bedeutung für Großbritannien, da sie amerikanischen Inzidenzraten und Kosten sowie ein amerikanisches Klassifikationssystem für Dysplasien (Bethesda) verwenden. Obwohl die relativen Werte der gewonnenen Lebensstage zwischen den Screening-Alternativen ähnlich sind, präsentieren die amerikanischen Studien

unterschiedliche Kosten und gewonnene Lebensstage. Die Unterschiede im inkrementellen Kosteneffektivitätsratio sind demzufolge auf die unterschiedlich eingeschätzten Kosten für die Screening Alternativen zurückzuführen.

3. Die britische Studie von Moss et al. 2002 wird der dritten Kategorie zugeordnet. Diese Studie bestätigt weitgehend die Annahmen des Modells des Original-HTA's. Änderungen sind nur erforderlich bei den Kosten für die Tests und dem Anteil inadäquater Proben. Obwohl unklar ist, wie groß die Sensitivitätsunterschiede zwischen Pap und LBC sind, so sind die Autoren der britischen Studie doch überzeugt, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Sensitivität von LBC niedriger ist als die von Pap.

Modellierung des gesundheitsökonomischen Einflusses der LBC in Großbritannien

Die Grundstruktur des Modells des Original-HTA wurde nicht verändert. Allerdings wird jetzt eine fiktive Kohorte von Frauen von 15 bis 95 Jahren zugrunde gelegt (ursprünglich 18 bis 95 Jahre) und altersspezifische Inzidenzraten von 15 bis 68 Jahre verwendet (nach 68 Jahren gibt es keine Neuerkrankungen mehr; ursprünglich wurden konstante Inzidenzraten und keine Neuerkrankungen mehr nach dem 64. Lebensjahr angenommen, S. 37).

Das ursprüngliche Modell wird hauptsächlich anhand der Ergebnisse aus den britischen Pilotstudien (Moss et al. 2002) aktualisiert. Obwohl diese Studien nicht geplant wurden, um die Sensitivität der Tests zu messen, könnte aus den Daten geschlossen werden, dass die Sensitivität bei den CIN3-Befunden durch LBC um 4% verbessert wird (Pap: 50%; LBC: 54%; S.34). Laut dem schottischen Bericht konnten mit LBC die doppelte Anzahl von „mild“, „moderate“ und „severe“ Dysplasien diagnostiziert werden. Allerdings gibt es in dem aktuellen HTA keine Angaben darüber, ob diese Befunde durch eine Kolposkopie bestätigt wurden.

Aus der bereits beschriebenen Metaanalyse wird für LBC bei CIN1/2-Befunden eine Sensitivitätsverbesserung von 8,42% abgeleitet.

Zusätzlich konnten aus den Pilotstudien verlässlichere Angaben hinsichtlich der Rate von inadäquaten Abstrichen (Reduktion von 9% auf 1,4%) und den Screening-Kosten (siehe Tabelle 16, S. 39) entnommen werden.

Ergebnisse des aktualisierten britischen Modells (Baseline)

Gesundheitlicher Nutzen

Bei einem Screening-Intervall von 3-5 Jahren reduziert sich die Anzahl der Zervixkarzinome von 54/100.000 beim Pap-Abstrich auf 12-15/100.000 und bei LBC auf 10-13/100.000. Der inkrementelle Nutzen (gewonnene Lebensstage) durch LBC liegt bei einer Diskontierung von 1,5% unter 1 Tag (S. 41 – 42).

Ressourcenverbrauch

Durch LBC sinkt die Zahl der inadäquaten Abstriche. Bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren reduziert sich die Anzahl der Abstriche pro Frauenleben von 13,99 beim Pap, auf 13,01 beim LBC. Die Anzahl der Kolposkopien pro Frauenleben ist jetzt, im Gegensatz zum ursprünglichen Modell, beim Pap und LBC gleich.

Gesundheitsökonomische Ergebnisse

Bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren dominiert LBC den Pap-Test, d. h. LBC ist effektiver und günstiger (S. 42).

Sensitivitätsanalyse

Zunächst wurde für folgende Parameter eine deterministische Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Inzidenzrate, Progressionsrate, Sensitivität, Grenzkosten, Lebensqualität. Neu an dem aktuellen HTA ist die Berücksichtigung der Lebensqualität. Geht man davon aus, dass durch pathologische Befunde die Lebensqualität der betroffenen Frauen sinkt, wäre wahrscheinlich ein Screening-Intervall von 5 Jahren die bessere Alternative.

Außerdem wurde eine stochastische Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Modellparameter innerhalb einem definierten Bereich schwanken können. Eine Grafik beschreibt für die wichtigsten Screening-Alternativen die Zahlungsbereitschaft für ein gewonnenes Lebensjahr (S. 48, die Grafik wäre gut, wenn sie ausreichend beschriftet wäre). Bei steigenden Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr ist die Zahlungsbereitschaft am höchsten bei einem Screening mit LBC, in einem 3- oder 5-Jahres-Intervall.

Zusammenfassung

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die LBC eine kosteneffektive Alternative zu Pap ist (von den Autoren verwendeter Grenzwert für Kosteneffektivität: £ 30.000). Am kosteneffektivsten scheint ein Screening-Intervall von 3 Jahren zu sein (S. 42).

Bei einem 3-Jahres-Intervall liegt die Kosteneffektivitätsratio der LBC unter £10.000 pro gewonnenem Lebensjahr. Berücksichtigt man allerdings die Lebensqualität, so sind die QALYs bei einem 3-Jahres-Intervall geringer und die Kosten höher als bei einem 5-Jahres-Intervall.

Die Ergebnisse werden unter den meisten Annahmen als relativ stabil angegeben.

Fazit der Autoren

Aufgrund der verfügbaren Evidenz kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass LBC die Anzahl der falsch negativen Resultate reduziert. Die Modellierung lässt erwarten, dass dies zu einer Reduzierung der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms führt. Mehr Evidenz gibt es aktuell hinsichtlich der Annahme, dass der Einsatz von LBC den Anteil von inadäquaten

Proben reduziert und die Befundungszeit verkürzt. Im Vergleich LBC versus Pap ist bei einem Screening-Intervall von 3 Jahren eine Kosteneffektivitätsratio von unter £10.000 pro gewonnenem Lebensjahr anzunehmen. Wenn man die Lebensqualität berücksichtigt, wäre ein längeres Screening-Intervall kosteneffektiver.

Auch wenn sich die Datenlage im Vergleich zum Original-HTA verbessert hat, wären aus Sicht der Autoren weitere Studien, insbesondere in Bevölkerungen mit einer niedrigen Prävalenz, erforderlich.

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Nach Erstellung des Original-HTA's sind weitere Studien zur Bewertung von LBC erschienen. Diese wurden aber nur teilweise im Update berücksichtigt.

So wurden beispielsweise keine aktuellen systematische Reviews bearbeitet und nur 5 der 15 aktuellen Studien zu Sensitivität und Spezifität in die Metaanalyse einbezogen. Im Original-HTA wurde aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Studien keine Metaanalyse durchgeführt. Warum im aktuellen HTA eine Metaanalyse möglich ist, wird von den Autoren nicht begründet. Außerdem behaupten die Autoren, dass der Update hinsichtlich der Testgüte keine neuen Erkenntnisse gebracht hat. Dies widerspricht der Tatsache, dass in 4 der 5 neuen Studien die Sensitivität des Pap-Test besser ist als bei LBC (Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant!).

Mittels Metaanalyse wurde im vorliegenden HTA ein gemeinsamer Schätzer für die gesundheitsökonomische Modellierung berechnet. Allerdings ist die Vorgehensweise sehr undurchsichtig und es werden unterschiedliche Zahlen genannt. Völlig unklar ist z. B., wie die Autoren aus dem gemeinsamen Schätzer der Metaanalyse (relatives Risiko für ein falsch negatives Ergebnis) den Wert für die Sensitivitätsverbesserung durch LBC ermitteln, den sie später für die Modellierung verwenden. Die Werte für die Sensitivitätsverbesserung bei CIN1 und CIN2 haben die Autoren im überarbeiteten Modell von 15% auf 8,42% reduziert. Bei der vagen Datenlage sind diese Zahlen aber immer noch viel zu optimistisch. Die Sensitivität bei CIN3 und invasiven Karzinomen haben sie hingegen, anhand der Daten der britischen Pilotstudien von 2% auf 4% angehoben. Somit wurden für die gesundheitsökonomische Modellierung andere Daten zugrunde gelegt als für die Beurteilung der medizinischen Effektivität im ersten Teil des Berichts, wo die britischen Pilotstudien nicht in die Beurteilung eingeschlossen wurden. Diese Vorgehensweise ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Im zitierten Bericht über die Pilotstudien (Moss et al), dessen Daten zugrunde gelegt wurden, wird mehrfach ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich aus den präsentierten Daten keine Aussagen zu Testgütekriterien ableiten lassen.

Da Großbritannien einen hohen Anteil an inadäquaten Abstrichen hat, ist insbesondere die Reduktion dieser Abstriche von 9% auf 1,5% durch LBC relevant. Jedoch betonen selbst Moss et al. in ihrem Bericht, dass diese Reduktion nicht eindeutig auf die Einführung von LBC zurückgeführt werden, denn im Rahmen der Pilotstudien änderte sich die Definition für inadäquate Abstriche und wurden Qualitätssicherungsmaßnahmen eingeführt.

Der überarbeitete HTA verwendet für das gesundheitsökonomische Modell hauptsächlich die Ergebnisse aus den britischen Pilotstudien. Erkenntnisse aus dem amerikanischen Kontext werden kaum berücksichtigt. Daraus könnte man folgern,

dass beispielsweise die Kosten sowie die Anzahl der inadäquaten Abstriche stark kontextabhängig sind und dadurch eine Übertragung der Ergebnisse aus internationalen Studien auf Deutschland nur bedingt möglich ist.

Interessant an dem neuen HTA ist die Berücksichtigung der Lebensqualität.

Fazit nach Bearbeitung

Insgesamt müssen die positiven Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung von LBC angezweifelt werden, denn für das ökonomische Modell wurden zum Teil wissenschaftlich nicht belegte Annahmen verwendet. So sind z. B. die Progressionsraten für ein Modell mit einem Halbjahreszyklus viel zu hoch, ebenso fragwürdig sind die Annahmen bezüglich der Sensitivitätsverbesserungen und der Rückgang der inadäquaten Abstriche kann nicht eindeutig durch die Einführung von LBC erklärt werden (siehe Fazit der Bewerter).

Das vorliegende gesundheitsökonomische Modell ist explizit für Großbritannien entwickelt worden und kann nicht auf Deutschland übertragen werden. So liegt bei diesem Modell die Teilnehmerate zwischen 80% und 90% (bezogen auf anspruchsberechtigte Frauen zw. 25 und 65 Jahren bei 3-5-jährigen Screeningintervall). Da Großbritannien bereits sehr hohe Teilnehmeraten hat, hätten Verbesserungen in diesem Bereich nur noch einen marginalen Effekt auf das Gesamtergebnis. Da in Deutschland die Teilnehmerate unter 50% (alle Frauen ab 20 J., einjähriges Screeningintervall) liegt, könnten hier durch eine Verbesserung der Teilnehmerate die Qualität des Screening-Programms insgesamt erheblich verbessert werden.

Ebenso sind die Schätzungen zu den Kosten aufgrund Organisations- und Finanzierungsunterschieden des britischen und deutschen Gesundheitssystems nicht auf Deutschland übertragbar.

9.10.3.4 Karnon J, Peters J, Platt J et al.: Liquid based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2004;8(20)**Medizinische Effektivität:**

Das NHS-update enthält zur Frage der Testgüte von LBC versus konventionellem PAP fünf neu eingeschlossene Studien, von denen vier bezüglich der *Sensitivität* einen nicht signifikanten Vorteil für den konventionellen PAP ergaben (S. 14-17). Aus der fünften neu eingeschlossenen Studie lässt sich nur die Sensitivität der LBC, nicht die des konventionellen PAP ableiten.

Die Metaanalyse der Studien, die die *Spezifität* angeben, ergibt keinen Unterschied zwischen konventionellem PAP und LBC. Die Autoren stellen fest (S.17), dass das update hinsichtlich der Testgüte keine neuen Erkenntnisse gegenüber dem alten Report liefert.

Bewertung:

Hinsichtlich der medizinischen Effektivität ergibt sich aus den neu eingeschlossenen Studien mehr Evidenz, dass bezüglich Sensitivität und Spezifität zwischen den beiden Techniken kein Unterschied besteht.

Ökonomische Analyse:

Obwohl sich die Datenlage hinsichtlich der Testgüte nicht geändert hat (eher verschlechtert für LBC), wurden im vorliegenden update in der ökonomischen Bewertung hinsichtlich der Testgütekriterien Veränderungen vorgenommen:

Die Grundannahmen für die Berechnung wurden unter anderem hinsichtlich der Beurteilung der Überlegenheit der Testgüte von LBC gegenüber konventionellem PAP geändert:

Sensitivität:

Die Überlegenheit der Sensitivität für LBC gegenüber konv. PAP für CIN1/2 wurde nach unten korrigiert (von vorher 15% auf 8%). Für CIN 3 wurde dagegen nach oben korrigiert: von 2% auf 4% Überlegenheit von LBC gegenüber PAP. Die letztgenannte Änderung wird begründet mit Daten aus dem Interim Report von Moss et al. nach Einführung der LBC in England und Wales, da dieser die beste Schätzung zur Sensitivität für CIN 3 Läsionen liefert. Die Sensitivität bezüglich CIN 3 Läsionen ist wegen der niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine spontane Regression besonders relevant, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung erheblicher Folgekosten beim Übersehen eines solchen Befundes.

Rate nicht beurteilbarer Befunde:

Die angenommene Reduktion der Rate nicht beurteilbarer Befunde durch LBC wird gegenüber dem ersten Report von 6% auf 7,6% erhöht, begründet wird dies mit den Daten aus dem Interim-Report von Moss et al.

Bewertung:Sensitivität und Spezifität:

Moss et al. betonen in dem zitierten Bericht mehrfach, dass sich aus ihren Daten keine Daten zur Testsensitivität und Spezifität ableiten lassen. Die Schätzung von 4% Sensitivitätsverbesserung wurde aus den Detektionsraten von CIN 3 vor und nach Einführung der LBC abgeleitet. Die Publikation von Moss et al wird im ersten Teil des Berichtes, der sich auf die aktualisierte Bewertung der Testgüte für LBC versus konv. PAP bezieht, nicht berücksichtigt.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Grundannahmen hinsichtlich der Testgüte in der ökonomischen Analyse aus einer anderen Quelle hergeleitet werden als bei der Bewertung der medizinischen Effektivität. Die herangezogene Quelle ist, wie die Autoren mehrfach feststellen, nicht zur Berechnung der Testsensitivität geeignet.

Rate nicht beurteilbarer Befunde:

Die Bewertung im ersten Teil des Berichtes zu diesem Thema berücksichtigt den Report von Moss et al nicht. Von den zu diesem Thema eingeschlossenen 38 Studien (S.22) ergaben 24 eine Verminderung und 11 eine Erhöhung der Anzahl nicht beurteilbarer Präparate, in drei Studien blieb die Anzahl unverändert. Eine Metaanalyse aus den Daten wird nicht durchgeführt. Die Mehrzahl der Studien weist für beide Testverfahren einen erheblich geringeren Anteil nicht beurteilbarer Befunde auf als der Bericht aus England und Wales (Moss et al). Auf diese Diskrepanz wird im Text auch ausdrücklich hingewiesen.

Es wird festgestellt, dass die erhebliche Verminderung der Anzahl nicht beurteilbarer Befunde in England und Wales ggf. auch durch eine Änderung der Kriterien für die Beurteilbarkeit beeinflusst wurde. Die vorher geltende Regel, Abstriche ohne endozervikalen Anteil als inadäquat zu beurteilen, wurde aufgehoben. Im Bericht von Moss et al (S:11) wird nach Einführung der LBC ein Anteil von 8,5% an Ausstrichen ohne endozervikalen Anteil angegeben (diese wären bei Gelten der alten Regeln als inadäquat beurteilt worden).

Die Grundannahme einer Verminderung der Anzahl nicht beurteilbarer Präparate um jetzt 7,6% statt vorher 6% durch LBC lässt sich aus der im ersten Teil analysierten Datenlage nicht ableiten, hier werden andere Quelle zugrundegelegt, das Vorgehen ist insbesondere angesichts der von Moss et al dargestellten Unsicherheiten bei der Beurteilung der Auswirkung von LBC auf die Rate der nicht beurteilbaren Präparate nicht nachzuvollziehen.

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Die Ergebnisse aus dem ersten Teil des Berichtes stehen im Widerspruch zu den Aussagen der ökonomischen Analyse. Aus einer unveränderten (oder tendenziell verschlechterten Datenlage) zur medizinischen Effektivität wird eine höhere Evidenz für die ökonomische Überlegenheit der LBC berechnet. Die Grundannahmen der ökonomischen Analyse beinhalten eine Überlegenheit der LBC, die bisher durch die Datenlage nicht belegt ist.

9.10.3.5 Liquid based cytology for cervical screening August 2002; Medical Services Advisory Committee (MSAC) reference 12a, Australia; Assessment report

Hintergrund, Fragestellung und Zielsetzung

Der australische HTA-Report „liquid based cytology for cervical screening“ wurde von dem Medical Services Advisory Committee (MSAC), einem unabhängigen Beratungskomitee für den australischen Gesundheitsminister, beauftragt. MSAC evaluiert neue Technologien und Verfahren, deren Aufnahme in den Leistungskatalog diskutiert werden. Für die LBC wurde ein Antrag zur Aufnahme in den Medicare-Katalog gestellt, wobei der Antragsteller nicht explizit genannt wird. Erstmals publiziert wurde der Bericht im März 2003. Über die Internet-Adresse www.msac.gov.au/ wurde der Bericht heruntergeladen.

Es handelt sich um einen HTA-Bericht (Assessment report), der alle identifizierten Studien der „liquid based cytology“ (LBC) hinsichtlich der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität als Ersatz für den Pap-Test beim Screening auf Gebärmutterhalskrebs auswertet (S. 2).

Der Bericht gliedert sich in Einführung, Hintergrund, Vorgehensweise, Ergebnisse, Folgerungen und Empfehlungen. Die Kapitel Ergebnisse und Folgerungen sind nach den Fragen „is it safe?, is it effective? und what are the economic considerations?“ gegliedert (S. iii).

Eine Erklärung auf mögliche inhaltlich relevante Interessenskonflikte lässt sich nicht finden.

Indikation und Behandlungsziel sind die Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses.

Eingehend wird das australische Screeningprogramm auf Gebärmutterhalskrebs, einschließlich der spezifischen australischen Zytologieterminologie und der Datenlage zur Histologie beschrieben (S. 15-16).

Methodik:

Es wurden systematische Literaturrecherchen in den relevanten Datenbanken wie Cochrane Library und Medline und ergänzend in HTA-Datenbanken und auf Websites von HTA-Agenturen durchgeführt (S. 17). Die Suche erstreckte sich auf den Zeitraum von Januar 2000 bis April 2002, wobei der Januar 2000 gewählt wurde, weil in diesem Jahr der systematische Review von Broadstock erschien (S. 17). Die Suchstrategie, die Einschlusskriterien und die Suchergebnisse werden beschrieben. Eingeschlossen wurden HTAs, systematische Reviews, Meta-Analysen, randomisierte kontrollierte Studien und Vergleichs- oder Kohortenstudien (einschließlich Fallserien) (S. 19).

Im ersten Schritt wurden die Abstracts von 963 Artikeln von zwei Gutachtern gelesen, im zweiten Schritt wurden aus der Bewertung von 123 Volltexten 15 identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Für Zweifelsfälle wurde der Konsensus gefunden (S. 8-19).

Die Suchstrategie identifizierte 21 Primärstudien, die nach 2000 publiziert wurden, von denen sieben gemäß der Einschlusskriterien berücksichtigt werden konnten (S. 36).

Die ausgeschlossenen Studien und die Begründung für den Ausschluss sind dokumentiert (S. 19). Die eingeschlossenen Studien wurden anhand der Kriterien der Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnosis (1996) bewertet (S. 19-20).

Sekundärstudien, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden ebenfalls kritisch nach Checkliste der Quality of Reporting of Meta-Analyses group und anerkannter Qualitätskriterien bewertet (S. 23).

Ein Expertenkomitee wurde eingerichtet, um das Medical Services Advisory Committee aus der klinischen Perspektive heraus zu unterstützen (S. 23).

Limitationen des Reviews werden in der Fokussierung auf englischsprachige Literatur gesehen und die sog. „graue Literatur“ wurde nicht berücksichtigt (S. 23).

Ergebnisse der Bewertung:

Is it safe?:

Im Bericht wird lediglich ausgeführt, dass über die Sicherheit der Methode bzw. die Risiken des LBC in der Literatur nicht berichtet wird (S. 25).

Is it effective?:

Unter der Fragestellung „is it effective“ werden zuerst die Sekundärliteratur und dann die Primärstudien kritisch bewertet.

a) Sekundärliteratur:

Insgesamt werden fünf Reviews identifiziert: drei systematische Übersichtsarbeiten (Hartmann et al. 2001, Sulik et al. 2001, Moseley & Paget 2002), eine Meta-Analyse (Bernstein und Sanchez-Ramos, 2001) und ein HTA-Bericht aus Neuseeland (Broadstock, 2000). Ein tabellarischer Überblick über die Bewertung dieser fünf Arbeiten anhand der Checkliste der Quality of Reporting of Meta-Analyses group wird gegeben (S. 27). Es wird zudem eine Bewertung anhand qualitativer Kriterien (Chalmers & Altman, Greenhalgh, Sackett et al.) durchgeführt. Die Ergebnisse der Bewertung der Kriterien (focused question, inclusion and exclusion criteria, explicit comprehensive search strategy, assessed validity of included trials, summary of main results and strenghts and limitations) werden für die einzelnen Studien dargestellt (S. 28-32) und die fünf Studien jeweils zu den einzelnen Items

verglichen (S. 33-34). Limitationen der Sekundärliteratur wurden u.a. in der Restriktion auf englischsprachige Literatur und im Einschluss von Studien mit geringerer methodischer Qualität gesehen (S. 35).

Die Studien kommen zu dem Ergebnis, dass es keine ausreichenden qualitativ hochwertigen Daten vorliegen, die die These stützen, dass die Dünnschichtzytologie (LBC) besser als der Pap-Test für die Früherkennung des Zervix-Carzinoms ist (S. 41). Sulik et al. sehen eine gewisse Bedeutung der LBC für Frauen, die ein auffälliges Ergebnis eines Pap-Tests haben bzw. die ein hohes Risiko für ein Zervix-

Carzinom aufgrund unregelmäßiger Screeningteilnahme haben. Für Bernstein et al. verbessert sich durch LBC die Diagnose von gering- und hochgradigen intraepithelialen Veränderungen (S. 41).

Alle Autoren weisen darauf hin, dass das am häufigsten verwendete Studiendesign die „split-sample-Methode“ ist und dass diese teilweise durch Hersteller von LBC-Techniken finanziert werden (S. 41).

b) Primärstudien:

Die deskriptiven Merkmale der sieben bewerteten Primärstudien sind tabellarisch aufgeführt (S. 37). Es handelt sich um eine Fallserie, eine randomisierte und mehrere nichtrandomisierte Studien. Die Kriterien der Zuverlässigkeit (validity criteria) erfüllt keine der Studien (36). Tabellarisch dargestellt sind die Testergebnisse von Pap und LBC mit der Histologie als Referenzverfahren (S. 39). Lediglich aus Daten von zwei Studien (Bergeron et al. und Park et al.) können die Sensitivität und Spezifität berechnet werden, die positive und negative Ergebnisse sowohl von Pap als auch von LBC mit der Referenzmethode verifizieren (S. 38). Für den Pap-Test liegt die Sensitivität zwischen 39,4 und 86,8 Prozent, die Spezifität zwischen 47,8 und 98,9 Prozent. Beim LBC-Test liegt die Sensitivität zwischen 41,7 und 82,6 Prozent und die Spezifität zwischen 52,2 und 90,2 Prozent bei unterschiedlichen Schwellenwerten. Park et al. 2001 identifizierte eine Sensitivität von 89,6 und eine Spezifität von 52,1 Prozent für den Pap-Test, sowie eine Sensitivität von 82,8 und eine Spezifität von 62,0 Prozent für die LBC bei einem Schwellenwert (positive Zytologie definiert als > ASCUS) (S. 38).

Die relative TPR (relative true positive rate) und die FPR (relative false positive rate) (LBC im Vergleich zum Pap-Test) konnten aus drei Studien berechnet werden (Anton et al: 2001: TPR 1.17, FÜR 1.73; Bai 2000: TPR 1.25 – 1.52, FPR 0.82 – 0.88; Obwegeser & Brack 2001: TPR und FPR 0.91) (S. 41f.).

What are the economic considerations?:

Das australische Health Technology Advisory Committee (AHTAC) erarbeitete ein ökonomisches Modell, das von begrenzter Relevanz für diesen Bericht ist, da dort die neuen Technologien additiv angewendet werden (S. 43). Broadstock überarbeitete die AHTAC Evaluation für das neuseeländische HTA-Clearinghouse und kam zu dem Schluss, dass die Schätzung der Test-Sensitivität und Test-Spezifität für die neuen Techniken der Hauptunsicherheitsfaktor in den ökonomischen Modellen der überprüften Techniken war (S. 43). Die eingereichte Kosten-Nutzen-Analyse (decision-analytic model) von LBC versus Zervix-Carzinom-Screening mit konventionellen Methoden zeigten einige gravierende Mängel auf (S. 43).

Da kein adäquates Modell zur Verfügung stand, wurde ein neues entscheidungsanalytisches Modell für einen Zeitraum von 2 Jahren entwickelt, was zu einem Markov-Modell erweitert werden kann (S. 44). Die Charakteristika des entwickelten Modells werden ausführlich dargestellt (S. 44 ff.). Die Struktur des Modells basiert auf der klinischen Praxis der NHMRC-Leitlinien von 1994 (S. 44 ff)

Die aufzuwendenden finanziellen Mittel, die in der Analyse berücksichtigt wurden, sind tabellarisch zusammengefasst. Die zusätzlichen Kosten für den LBC-Arm belaufen sich auf \$ 34,50 (S. 48).

Table 21 Resource variables included in model

Description	CC arm (\$)	LBC arm (\$)
Cost of screening by conventional smears or LBC (also applies to re-screening)	55.75	67.25
Cost of actively investigating a cytological prediction of an abnormality	238.50	238.50
Total cost of actively managing a cytologically-predicted low grade abnormality	503.00	537.50
Cost to treat a lesion	1,021.25	1,055.75

CC=conventional cytology; LBC=liquid-based cytology

Die Test-Sensitivität für Pap und LBC wird mit 80% angenommen, angelehnt an Soost et al. 1991. Die Spezifität wurde anhand der Vierfeldertafel berechnet und beträgt 99,4% für Pap und LBC. Da die Werte für Sensitivität und Spezifität für das Screening mittels LBC den Werten für den konventionellen Pap-Test von den wenigen Studien entsprechen, die als Referenzstandard die Histologie oder die Kolposkopie verwenden, wird von gleichen Werten ausgegangen (S. 52).

Mit dem gesundheitsökonomischen Basismodell wurden die inkrementellen Kosten berechnet, die durch die Verwendung von LBC anstatt dem Pap-Test bei der Entdeckung von „high-grade lesions“ entstehen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz von pathologischen Befunden 3 % ist. Von diesen pathologischen Befunden sind 51% „low-grade lesions“ und 49% „high-grade lesions“.

Nach diesem gesundheitsökonomischen Modell geht die Anwendung von LBC mit höheren Kosten pro Frau als die konventionelle Zytologie einher. LBC ist auch nicht kosteneffektiv, da die Entdeckung von hochgradigen Läsionen mehr kostet und unzureichende Evidenz besteht, dass durch seine Anwendung mehr hochgradige Läsionen entdeckt werden (S.54).

Unter der Annahme, dass 3,5% der Screeninguntersuchungen mit dem Pap-Test unzulänglich sind und LBC die Rate der unzulänglichen Entnahmen von 3,5% auf 0,7% senkt, wie Roberts et al. 1997 annahmen, können bis zu \$0,665 pro Test eingespart werden, wenn die konventionellen Methoden durch LBC ersetzt würden (S. 55).

Die Gesamtkosten für ein Screening mit konventionellen Methoden werden auf \$19,00 geschätzt. Kosten für LBC von \$19,53 und die beschriebenen Reduktion der unzulänglichen Entnahmen könnten die Aufnahme von LBC in den Leistungskatalog rechtfertigen (S. 55). Der vorgeschlagene Preis von \$30,50 geht weit darüber hinaus (S. 58).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen führen zu dem Ergebnis, dass die geringste Sensitivität, bei der LBC eine Kosten-Effektivitäts-Ratio von \$40,000 oder weniger pro gewonnenen Lebensjahr hätte, bei 90% liegt, verglichen mit einer Sensitivität von 80% für das konventionelle Screening unter der Annahme, dass die Spezifität für beide Testverfahren bei 99,4% konstant bleibt.(S. 55 ff.).

Fazit der Autoren:

Aufgrund der unzureichenden Evidenz sehen sich die Autoren nicht in der Lage aus den diagnostischen Merkmalen von LBC und dem Pap-Test Folgerungen für das Zervix-Carzinom-Screening zu ziehen (S. 42).

Die Analyse der Sekundärliteratur ergab, dass die Datenlage qualitativ unzureichend ist, um anzunehmen, dass LBC besser ist als der Pap-Test für die Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses (S. 41).

Abschließende Bewertung durch die AG:

Insgesamt fällt der Bericht durch seine klare, prägnante Gliederung (Beispiel: Results of assessment: is it safe?, is it effective, what are the economic considerations?) auf. Das Vorgehen und die Ergebnisse sind nachvollziehbar und plausibel.

Anzumerken ist, dass nicht erklärt wird, warum zunächst über fünfzehn eingeschlossene Studien berichtet wird, es aber de facto nur zwölf sind.

Für die ökonomische Bewertung wurde ein Modell mit einem sehr begrenzten Zeithorizont (2 Jahre) gewählt. Aber unter der Annahme, dass für die LBC und den konventionellen Pap-Test die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte gleich sind, ist dies nicht relevant.

9.10.3.6 "Liquid-based Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening"; Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); Hussein Z. Noorani, Allan Brown, Becky Skidmore, Gavin C.E. Stuart; November 2003

Anmerkung: Nur die Aussagen zu Dünnschichtzytologie (Liquid based cytologie, LBC) werden bewertet, die Aussagen zu Tests auf HPV (Humanes Papilloma Virus) sind in diese Bewertung nicht eingeschlossen.

Hintergrund, Fragestellung und Zielsetzung:

Das Zervix-Carcinom ist der 12. häufigste Krebs bei Frauen in Kanada. Nach Schätzungen der Autoren werden im Jahre 2003 voraussichtlich 1.400 Frauen an einem invasiven Zervix-Carcinom erkranken und 420 an der Erkrankung versterben (geschätzte Inzidenz von 8/100.000). Dabei handelt es sich um eine Erkrankung, die im Rahmen sekundär präventiver Maßnahmen rechtzeitig erkannt und behandelt werden kann.

Die Infektion mit HPV ist die zentrale Ursache der Entstehung des Zervixcarcinoms. Resultate moderner Tests zeigen, dass 95% aller Zervixcarcinome HPV-positiv sind und 75 – 95 % der hochgradigen präkanzerösen Läsionen mit einem positiven HPV-Test assoziiert sind. Die WHO hat die HPV-Typen 16 und 18 als karzinogen identifiziert. Weitere HPV-Typen gelten ebenfalls als vermutlich karzinogen.

Obwohl seit 1950 ein Programm für ein einheitlich organisiertes Screening für das Zervix-Carcinom gefordert wurde, werden in den Provinzen Kanadas die Krebsfrüherkennungsprogramme in unterschiedlichen Varianten durchgeführt. Keine der Provinzen stellt derzeit ein populationsbezogenes Screeningprogramm für das Zervixcarcinom zur Verfügung.

Das Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) hat den Auftrag erteilt, einen HTA zu erstellen. Dabei sollen die neue Technologien untersucht werden, die einen positiven Benefit für die Gesamtheit der Frauen im Rahmen eines Screenings haben. Diese Verfahren werden mittlerweile in Screening-Programmen genutzt, die das Zervixcarcinom und seine Vorstufen entdecken können. Unterschieden werden drei Typen innovativer Technologien:

- Zur Verbesserung der Qualität von Zervixabstrichen sind Technologien entwickelt, die Fehler der Abnahme reduzieren sollen. Der bekannteste Test hierfür ist die LBC.
- Als Verfahren zur Minimierung technischer Fehler dienen computerunterstützte Verfahren zur automatischen Interpretation der Abstriche. Diese Methoden wurden in dem vorliegenden HTA-Bericht nicht untersucht.
- Der Pap-Test (Test nach Papanicolaou) kann durch ein grundsätzlich anderes Verfahren, den HPV-Test, ersetzt werden. Dies ist Teil des kanadischen HTA-Berichtes, wird aber in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Zwei Ziele des HTA sind:

- Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der LBC und des HPV-Tests.
- Evaluation der vergleichenden Kosten und der Kosten-Effektivität für die LBC und den HPV-Test.

Als sekundärer Effekt wird eine Aussage zum Stand des Zervixcarcinom-Screenings in Kanada erwartet.

Der Veröffentlichung des HTA-Berichtes liegt eine Aufteilung in zwei Aufgabenbereiche zugrunde: ein klinischer Review zur diagnostischen Genauigkeit und ein ökonomischer Review.

Die Autoren sind unter Angabe der beruflichen Tätigkeit und der bearbeiteten Bereiche des HTA-Berichtes benannt. Ein Conflict of interest ist für die genannten Autoren nicht genannt.

Die Veröffentlichung des HTA-Berichtes erfolgte auf der Website der CCOHTA. Die Ergebnisse wurden 2003 auf der nationalen Konferenz des Zervixcarcinom-Screenings in Ottawa vorgestellt.

Diagnostische Genauigkeit

Methodik

Die Literatursuche erfolgte von Januar 1997 bis Juli 2003 in folgenden Datenbanken, zusätzlich wurden weitere Literaturstellen berücksichtigt: Biosis Previews, Cancerlit, Embase, Medline, Pascal über Dialog Datenbank, PubMed, Cochrane Library (CD-ROM), graue Literatur, Register mit klinischer Forschung, NHS Cervical Cancer Screening Literature Database, Internet (Google u.a.), Bibliographien u. a.. Der Einschluß der Literatur wurde durch zwei Reviewer mittels der „Konsensusmethode“ getroffen. Es fand keine Restriktion bezüglich der Sprache statt.

Dabei wurden nachfolgende Einschlusskriterien angewendet:

- Studiendesign: Vergleichende Untersuchungen über die diagnostische Genauigkeit von LBC versus Pap-Test und HPV-Test versus Pap-Test.
- Studienpopulation: Frauen, die im Rahmen eines primären Screenings untersucht werden oder mit auffälligen zytologischen Befunden die Praxis aufsuchen.
- Art der Interventionen: In der Kontrollgruppe wird jeweils ein Pap-Abstrich durchgeführt.

Die Angaben bezüglich der Suchstrategie, der Ein-/Ausschlusskriterien von Studien und die Angaben zu den ein- und ausgeschlossenen Studien sind in Tabellen und graphischen Darstellungen beschrieben.

Die Ergebnisse wurden auf Sensitivität und Spezifität untersucht; alle eingeschlossenen Studien wurden nach einem einheitlichen Bogen jeweils von zwei Reviewern bewertet.

Für die Sensitivität, Spezifität und die nicht beurteilbaren Befunde (NBB) wurden Meta-Analysen anhand der Daten der Studien durchgeführt. Die einzelnen Daten sind im Anhang anhand von Tabellen aufgeführt (Appendix 7, S. 75 ff.).

Ergebnisse der Bewertung

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden für den **Vergleich von LBC versus Pap** 63 Studien identifiziert. Davon wurden 46 aufgrund methodischer Mängel (Abb. S. 13) ausgeschlossen. Die verbleibenden 17 Veröffentlichungen beziehen sich auf 13 Studien, die für den Vergleich zwischen LBC und Pap-Abstrich herangezogen wurden.

Die Studien wurden in neun Ländern durchgeführt, sechs in den USA, zwei in Frankreich, je eine in Costa Rica, Italien, Korea und der Schweiz und eine Multi-Zenter-Studie in Kanada, Kenia, USA und Vietnam. Das Alter der teilnehmenden Frauen liegt zwischen zehn und 87 Jahren. Vor den 13 Studien haben zehn die split-sample-Technik verwendet und neun verglichen THINPREP mit dem Pap-Abstrich. Sieben der Studien berichten über eine high-risk-, fünf über eine ordinary-risk- und

eine über beide Populationen. Eine Definition zu den Begriffen high- und ordinary-risk wird nicht angegeben. Völlige oder teilweise industrielle Unterstützung wird für acht Studien festgestellt. Keine der 13 Studien nimmt eine Randomisierung bezüglich des Pap-Abstriches bzw. LBC vor.

Die Sensitivität sowohl für LBC als auch für den Pap-Test wird in 13 Studien angegeben (n=4.406), die Spezifität in sechs Studien (n=2.878). Als Referenzstandard ist in zehn Studien eine histologische Bestätigung erfolgt, in zwei Studien wurde ein Panel-Review von zwei oder mehreren Zytologen durchgeführt und eine Studie nutzt sowohl Histologie als auch Zytologie. Mögliche Untersuchungsmethoden für die LBC sind durch THINPREP (CYTEC®) und AUTOCYTE PREP (TRIPATH®) gegeben, dabei berichten 2/3 der Studien über die Nutzung von THINPREP.

Nach Angaben der Autoren ist die Rekrutierung der Teilnehmerinnen schlecht beschrieben und vermutlich nur für zwei Studien randomisiert erfolgt. Die Histologie wird in sieben Studien nur bei den positiv getesteten Patientinnen durchgeführt. In zwei Studien mit einer ordinary-risk-Population wird zusätzlich zu der Verifikation der positiv getesteten Befunde durch ein Panel-Review-Verfahren 5 % der negativ-getesteten Befunde randomisiert in dieses Verfahren eingeschlossen. Die übrigen vier Studien führen die Sicherung der Ergebnisse für positive und negative Befunde durch (drei der Studien beschäftigen sich mit high-risk-Teilnehmerinnen bzw. eine Studie mit beiden Populationen).

Für elf der 13 Studien wird eine Analyse der **Sensitivität** durchgeführt, hier ergeben sich Sensitivitätswerte für die LBC im Bereich von 53 – 96 %, im Vergleich dazu schneidet der Pap-Test mit Werten von 34,5 – 94 % ab. Die Meta-Analyse zeigt eine Verbesserung der LBC um 11 % gegenüber dem Pap-Test (RR 1,11 95% CI 1,03; 1,20).

Für die Analyse der **Spezifität** können aus vier der ausgewählten sechs Studien Daten gewonnen werden, um eine Meta-Analyse durchzuführen. Hier ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (ordinary- oder high-risk) erkennbar, RR 1,35 (95% CI 0,82; 2,23). Für die LBC ergeben sich Werte im Bereich von 45 – 99,5 %, für den Pap-Test von 17 – 99,7 %.

Betrachtet man die Rate der **nicht beurteilbaren Befunde** (NBB) in acht Studien, so ergibt sich bei der Verwendung der LBC eine Rate an NBB von 0,1 – 1 %, beim Pap-Abstrich beträgt dies 0,1 – 12 %. Die Metaanalyse zeigt eine signifikante Reduzierung der NBB bei Verwendung der LBC, RR 0,34 (95% CI 0,20; 0,59).

Anhand von **Sensitivitätsanalysen** soll der Einfluß der untersuchten Populationen (high risk gegenüber ordinary-risk), die LBC Technik (AUTOCYTE PREP gegenüber THINPREP), das Studiendesign (split-sample-Technik gegenüber Zwei-Kohorten-Studie) und der Verification Bias der Sensitivitäts- und Spezifitätsraten ermittelt werden.

Sensitivität:

Elf Studien untersuchten alternative Screeningstrategien bei high-risk und ordinary-risk Populationen. Die fünf Studien, die sich mit ordinary-risk Populationen auseinandersetzten, zeigen einen signifikanten RR von 1,17 (95% CI 1,02; 1,35). Die Analyse der high-risk-Populationen in sechs Studien ergibt keine Signifikanz, RR 1,07 (95% CI 0,97; 1,18). Keine Unterschiede ergeben sich bei der Nutzung der LBC (acht Studien mit THINPREP, RR 1,12 (95% CI 1,00; 1,26) und drei Studien mit AUTOCYTE PREP, RR 1,07 (95% CI 1,00; 1,14). Als Ursache für die Spannweite der Werte geben die Autoren methodische Fehler, unterschiedliche Prävalenz in der Bevölkerung und unterschiedliche Referenztests der jeweiligen Untersuchungen an. Acht Studien auf Basis der split-sample-Technik zeigen ein signifikantes RR für LBC im Vergleich zum Pap-Abstrich von RR 1,15 (95% CI 1,04; 1,26). Für die Zwei-

Kohorten-Studien zeigt die Analyse ein nicht signifikantes RR von 1,03 (95% CI 0,91; 1,06).

Die histologische Verifikation der Ergebnisse findet in drei Studien sowohl für die positiven als auch die negativen Ergebnisse für die LBC und den Pap-Abstrich statt. Diese Studien betrafen high-risk-Populationen. In den übrigen drei Studien wurde die histologische Bestätigung nur bei positiven Befunden durchgeführt. Es ergibt sich keinen Unterschied in der Sensitivität zwischen LBC und Pap-Abstrich bei der Untersuchung der positiven und negativen Befunde im Vergleich zu den für alle high-risk-Populationen durchgeführten Analysen. Die Ergebnisse sind anhand eines Forest Plot dargestellt (S. 18).

Spezifität:

Kein signifikanter Unterschied zwischen LBC und Pap-Abstrich ist in den vier Studien für unterschiedliche Populationen (drei Studien für ordinary-risk, RR 1,00 (CI 95% 0,98; 1,02), eine Studie zu high-risk, RR 1,19 (CI 95% 0,96; 1,47) zu sehen. Auch das Studiendesign zeigt keinen signifikanten Unterschied (zwei Studien zur split-sample-Technik, RR 1,59 (CI 95% ,69; 3,65) und zwei Zwei-Kohorten Studien, RR 1,00 (CI 95% 0,99; 1,01).

Drei Studien basierend auf der THINPREP Technik zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen LBC und Pap-Abstrich, RR 1,00 (CI 95% ,098; 1,02). Eine Studie (*Bischof, 1998*) mit AUTOCYTE PREP hat einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, RR 2,60 (CI 95% 1,06; 6,36). Eine weitere Studie (*Park, 2001*) die den Verification Bias für die high-risk-Population kontrollierte, stellt keinen signifikanten Unterschied zwischen LBC und Pap-Abstrich dar, RR 1,19 (CI 95% 0,96; 1,47).

NBB:

Von den acht Studien beschäftigten sich vier mit THINPREP, hier ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar, RR 0,62 (CI 95% 0,25; 1,57). Die vier Studien zu AUTOCYTE PREP zeigen einen signifikanten Unterschied, RR 0,20 (CI 95% 0,09; 0,47). Fünf Studien zur split-sample-Technik zeigen keine Signifikanz für die Rate der NBB, RR 0,44 (CI 95% 0,13; 1,48), die Analyse der drei Zwei-Kohorten-Studien weisen eine Signifikanz nach, RR 0,24 (CI 95% 0,18; 1,48). Die Ergebnisse sind anhand eines Forest Plot dargestellt (S. 19, 20).

Zusammenfassung

Sensitivität:

- Elf Studien wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen. Die Sensitivität für die LBC ist im Vergleich zum Pap-Abstrich um 11 % verbessert, RR 1,11 (CI 95% 1,03; 1,20), mit Werten zwischen 53 bis 96 % bzw. 34,5 bis 94%.
- In der Analyse der ordinary-risk-Populationen zeigt sich ein signifikantes RR von 1,17 (CI 95% 1,02; 1,35), für die high-risk-Populationen stellt sich keine Signifikanz dar, RR 1,07 (CI 95% 0,97; 1,18).
- Acht Studien unter Nutzung der split-sample-Technik weisen einen signifikanten Benefit zu Gunsten der LBC im Vergleich zum Pap-Abstrich auf.

Spezifität:

- Die Meta-Analyse von vier Studien weist keinen signifikanten Unterschied zwischen LBC und Pap-Abstrich auf, RR 1,35 (CI 95% 0,82; 2,23), die Werte liegen zwischen 45 bis 99,5 %.

NBB:

- Acht Studien berichten über die Rate der NBB, das gesamte RR beträgt 0,34 (CI 95% 0,20; 0,59), die Werte liegen im Bereich von 0,1 bis 1 % bzw. 0,1 bis 12 %.
- Differenziert nach den beiden Technikverfahren für die LBC, zeigt sich für THINPREP keine Signifikanz, RR 0,62 (CI 95% 0,25; 1,57), für AUTOCYTE PREP ist in den Studien eine signifikante Verringerung der NBB bei Nutzung der LBC im Vergleich zum Pap-Abstrich nachweisen, RR 0,20 (CI 95% 0,09; 0,47).
- Zwei-Kohorten-Studien (drei Studien) konnten über eine signifikante Reduzierung von LBC im Vergleich zum Pap-Abstrich, RR 0,24 (CI 95% 0,18; 0,30).

Ökonomische Evaluation**Methodik**

Zur Identifizierung ökonomischer Evaluationen oder von Kosten-Studien wurde eine Literatursuche auf der Basis der medizinischen Recherche durchgeführt. Anstelle des medizinischen wurde ein ökonomischer Filter gesetzt. Zusätzlich zu den unter 2.1 aufgeführten Literaturstellen wurde die CD-ROM Version der Health Economic Evaluations Database (HEED) herangezogen. Die Auswahl der eingeschlossenen Studien entspricht dem unter 2.1 beschriebenen Verfahren mit zwei Reviewern (Appendix 5).

Ergebnisse

Es wurden 12 Veröffentlichungen identifiziert, davon konnten sieben eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich bei sechs Studien um ökonomische Studien, bei einer Studie handelt es sich um eine Kostenstudie.

Die Ergebnisse wurden nach mittleren Kosten pro Patient, gewonnenen Lebenstagen und inkrementeller Kostenersparnis pro Lebensjahr von den Ergebnissen der LBC jeweils mit den entsprechenden Faktoren des Pap-Tests verglichen.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Studien, aufgelistet nach LBC und Pap-Test.

	LBC		Pap-Test	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
<i>Brown und Garber, 1999</i>	93	96	82	96
<i>Hutchinson, 2000</i>	75 – 82	LBC = Pap	50 – 55	LBC = Pap
<i>Montz, 2001</i>	73	LBC = Pap	51	LBC = Pap
<i>Maxwell, 2002</i>	82	92	51	97
<i>MSAC 12 a, 2002</i>	80	99,4	80	99,4
<i>Nice, 2003</i>	67	97	60	97
<i>Mérea, 2002</i>	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben

Die weiteren Ergebnisse zu den Kostendaten, life day saved und cost per life year saved sind in einer Tabelle angegeben (S. 35).

Die Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität sind, bis auf einige Ausnahmen, in den medizinischen und ökonomischen Studien ähnlich. Für die LBC konnten die

Studien von *Hutchinson, Montz und Maxwell* eine höhere Sensitivität als die klinischen Reviews zeigen. Die *MSAC* Studie berichtet über eine geringere Sensitivität, aber die meisten Studien haben gleiche Spezifitäten als Ergebnis. Bei den Studien von *Hutchinson und Montz* werden die Spezifitäten, bei *Montz und Méréa* die Kosten und Outcomes nicht angegeben.

Aus Sicht der Autoren legen die Ergebnisse nahe, dass bei einer Frequenz von drei Jahren oder länger die LBC kosteneffektiv sein kann. LBC kann trotz höherer Kosten kosteneffektiv sein, aufgrund der verbesserten Sensitivität, der Reduktion der NBB und höherer Effizienz in den Labors.

Fazit der Autoren:

Klinischer Review:

LBC reduziert die Anzahl der falsch-negativen Resultate im Vergleich mit dem Pap-Abstrich und erhöht die Sensitivität. Dieses Ergebnis muss aber als vorläufig eingestuft werden, aufgrund der Darstellung und Vollständigkeit der zugrunde liegenden Studien. Über 50 % der eingeschlossenen Studien haben Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität bei einer selektierten Population von Frauen ermittelt. Die Teilnehmerinnen kommen sowohl aus der ordinary- und der high-risk-Population. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Sensitivität für die high-risk-Gruppe. Für die ordinary-risk-Gruppe liegt ein statistischer Unterschied zugunsten der LBC vor. Dies entspricht den Ergebnissen des NICE-Reports.

Die Evidenz zugunsten der LBC basiert häufig auf der split-sample-Technik. Hier wird auf eine mögliche Verfälschung hingewiesen, da für die nachfolgend durchgeführte Technik relativ weniger Material zur Verfügung steht. Den Einfluß des Studiendesigns auf die Sensitivitätsrate ist schwierig einzuschätzen aufgrund der geringen Anzahl der in diesem HTA-Bericht zugrunde gelegten Studien.

Erfolge zugunsten der Testsensitivität ziehen meist eine Verschlechterung der Spezifität nach sich, d.h. die Anzahl der falsch-positiven Befunde kann zunehmen. Die zugrundeliegende Evidenz für die Spezifität der LBC ist gering, da die falsch-positiven Befunde sich in wissenschaftlichen Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht niederschlagen. Der ungünstige Effekt auf die Lebensqualität einer Frau infolge unnötiger wiederholter Abstriche und möglichen Eingriffen würde die Kosteneffektivität einer Screeningtechnologie verringern, durch deren Einführung eine Reduzierung der Spezifität erfolgen würde.

Der Anteil der NBB wird durch Einsatz der LBC verringert, wobei eine Überlappung der Effekte beobachtet wurde. Dabei sind sowohl Variationen in der Technik der LBC als auch im Studiendesign anzuführen

Für die Labore kann die Einführung der LBC aus Gründen erfolgen, die nicht ausschließlich mit der diagnostischen Genauigkeit zusammen hängen. Dabei können Wettbewerbsfaktoren und Effizienz innerhalb des Labors eine Rolle spielen. Dies spiegelt die große Unterstützung durch die Industrie in den eingeschlossenen Studien wieder.

Ökonomischer Review:

Höhere Kosten (hauptsächlich Laborkosten) sind bei der Einführung der LBC zu erwarten. Die Höhe der potentiellen Einsparung ist schwierig zu quantifizieren, die aufgrund einer geringeren Anzahl von Testwiederholungen oder reduzierte Behandlung der invasiven Erkrankung möglich sind. Da keine der Studien im kanadischen Kontext erfolgte, ist eine Übertragbarkeit nicht gegeben. Zudem sind einige Studien in weniger entwickelten Ländern durchgeführt worden.

Allgemeine Betrachtungen:

Die Studien werden eingeschränkt durch die nicht ausreichend durchgeführte Absicherung der Ergebnisse bei negativ getesteten Frauen. Weniger als die Hälfte der Studien haben den Verification Bias überprüft. Zusätzlich müssen die Daten im kanadischen Kontext überprüft werden.

Screeningtests sollen die Mortalität und Morbidität reduzieren. Im Idealfall wird dies durch RCTs belegt, die für diese Fragestellungen schwierig durchzuführen sind (prolongierter natürlicher Verlauf der Erkrankung, niedrige Prävalenz des invasiven Carcinoms, fehlendes einheitliches wissenschaftliches Vorgehen). Neuere Studien unter Berücksichtigung der genannten Probleme sollten durchgeführt werden (Verweis auf eine kanadische Studie der CCCaST mit 12.000 Frauen).

Abschließende Bewertung durch die Arbeitsgruppe

Es handelt sich um einen umfassenden HTA-Bericht, der verschiedene Meta-Analysen zur Sensitivität und Spezifität und Sensitivitätsanalysen enthält. Die Ergebnisse sind übersichtlich und nachvollziehbar dargestellt. Der Ansicht der Autoren, dass die Evidenz der zugrunde liegenden Studien niedrig ist und die Anzahl der RCTS gering, kann sich angeschlossen werden.

Für verschiedene Populationen stellen sich die Ergebnisse unterschiedlich dar, die Nutzung der LBC erscheint für die ordinary-risk-Population sinnvoll, für die high-risk-Population hingegen nicht. Hieraus ergeben sich Fragen, inwieweit die Ergebnisse im klinischen Alltag umsetzbar sind.

Die durchgeführten Studien fanden nicht im deutschen Kontext statt, eine Übertragbarkeit auf das deutsche System ist nur bedingt gegeben. Insbesondere sind ökonomische Studien notwendig, um die Kostenwirkung im deutschen Gesundheitswesen abschätzen zu können. Eine Einschätzung der Kosteneffektivität für deutsche Verhältnisse ist aus dem vorliegenden HTA-Bericht nicht abzuleiten.

9.10.3.7 "Evaluation of Cervical Cytology", AHRQ Evidence Report/Technology Assessment Number 5 herausgegeben von: Mc Croy D.C., Matchar D.B. Februar 1999

Fragestellung

Der vorliegende HTA vergleicht neue Technologien für das zytologische Zervixkarzinom-Screening mit dem konventionellen Pap-Test hinsichtlich folgenden Parametern: diagnostische Genauigkeit, Kosten, Effektivität und Kosteneffektivität.

Der HTA beschränkt sich auf drei neue Technologien, die bei der Erstellung des Berichts bereits von der amerikanischen "Food and Drug Administration" (FDA) zugelassen worden waren:

- ThinPrep® (Dünnschichtzytologie = "Liquid Based Cytology" = LBC),
- AutoPap® (automatisiertes Rescreening-Verfahren),
- Papnet® (automatisiertes Entscheidungsverfahren nach Algorithmen).

In Auftrag gegeben wurde der HTA von der "Agency of Health Care Policy and Research".

Methodik

Die Fragen für die **systematische Literaturrecherche** ergaben sich aus einem Evidenzmodell, das im Anhang beschrieben ist.

Folgenden **Datenbanken** wurden diesbezügliche durchsucht: MEDLINE, CancerLit, EMBASE, HealthSTAR, CINAHL und EconLit. Die Suchstrategie ist angegeben. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche in aktuellen Zeitschriften. Die Literaturrecherche wurde im Januar 1998 durchgeführt und im Februar/März 1998 aktualisiert. Der Beginn der Literaturrecherche variiert je nach Datenbank von 1966 – 1983. Die Artikel wurden von sechs Mediznern/Medizinstudenten paarweise gesichtet.

Die Publikationen zur Testgenauigkeit wurden durch ein mehrstufiges Screening ausgewählt. Die jeweiligen **Ausschluss- bzw. Einschlusskriterien** sind detailliert dargestellt. Studien wurden am Ende eingeschlossen, wenn als Referenzstandard eine histologische Untersuchung oder Kolposkopie verwendet wurde und der Zeitraum zwischen Screeningtest und Referenztest nicht zu lange war (max. 3 Monate). Zusätzlich mussten alle Angaben vorhanden sein, damit eine Vierfeldertafel (Screening: normal/auffällig; Referenz: normal/auffällig) zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität erstellt werden kann. Da nur 2 Studien zu den neuen Technologien die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurden die Einschlusskriterien geändert und Studien eingeschlossen, die einen qualifizierten zytologischen Referenzstandard verwendeten und wenigstens die Berechnung der Sensitivität ermöglichten.

Studien zu Kosten und Effektivität wurden eingeschlossen, wenn als Screeningtest ein konventioneller Pap-Test, AutoPap®, Papnet® oder ThinPrep® verwendet wurde und ein entsprechender Outcomeparameter (Lebenserwartung, Lebensqualität, vermiedene Zervixkarzinomfälle oder Krankheitskosten) erfasst wurde.

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden keine RCT's gefunden. Die Aussagen zur Testgenauigkeit basieren daher auf Diagnosestudien, Metaanalysen und Reviews. Für die Kosten-Nutzenbewertung wurden Studien verwendet die Kosteneffektivitäts- oder Kosten-Nutzen-Analysen durchgeführt haben.

Bei dem vorliegenden HTA wurden **interne** (z. B. Artikel wurden von mind. 2 Reviewer gesichtet, Sensitivitätsanalysen) und **externe** (Peerreviewverfahren, Validierung des Modell mit externen Daten) **Qualitätssicherungsmaßnahmen** durchgeführt.

Ergebnisse

Metaanalyse der Testgenauigkeit des konventionelle Pap-Tests

84 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Die wichtigsten Informationen zu den einzelnen Studien sind in einer Evidenztabelle dargestellt. Die Studien variieren erheblich hinsichtlich Studiengröße (14 - 22.412 Teilnehmer), Angaben zur Sensitivität und Spezifität (jeweils von 0,06– 0,99) sowie Studiendesign und -qualität. Die Autoren weisen darauf hin, dass insbesondere das Setting, in dem die Studien durchgeführt werden, einen entscheidenden Einfluss auf das Testergebnis hat. Die meisten Studien wurden bei Frauen durchgeführt, die aufgrund von auffälligen Zytologiebefunden in eine Kolposkopieklinik überwiesen wurden. Dort wurde noch einmal ein Pap-Test für die Studie abgenommen. Man muss davon ausgehen, dass dieses Setting die Testgenauigkeit des Pap-Tests unterschätzt. Da häufig nur die auffälligen Befunde durch den Referenztest überprüft wurden haben viele Studien einen "work-up bias".

Die Qualität der Artikel wurde nach vorgegeben Kriterien bewertet. Studien mit einer hohen Qualität (z. B. Verblindung, Kolposkopie oder Histologie als Referenzstandard auch für unauffällige Befunde, nicht industriefinanziert, kein Bias) wurden bei der Metaanalyse stärker gewichtet.

Damit die Interdependenz von Sensitivität und Spezifität bei der Metaanalyse berücksichtigt wird, wurde ein "effectiveness score" berechnet. Ein "effectiveness score" von 1 besagt, dass der Test nicht zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden kann. Je höher der Wert, desto besser ist die Unterscheidung. Optimal wäre ein Wert von 3. Anhand von ROC-Kurven können so die Testmethoden verglichen werden.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Metaanalyse zusammengefasst. Der gemeinsame Schätzer wurde für verschiedene Kombinationen der Schwellenwerte (ASCUS/CIN1, LSIL/CIN1, LSIL/CIN2-3, HSIL/CIN2-3), Prävalenzen und Qualitätsniveaus der Studien berechnet. Es zeigt sich, dass die Testgenauigkeit des Pap-Tests am besten ist bei der Entdeckung von hochgradigen Läsionen. Wie weitere Berechnungen zeigten ist dies unabhängig von der Prävalenz.

Tabelle 1 Ergebnisse der Metaanalyse

Schwellenwert (Screeningtest/Referenztest)	Gemeinsamer Schätzer "effectiveness score"	95% Konfidenz- intervall	Log Odds Ratio	95% Konfidenz- intervall
ASCUS/CIN1 (31 Studien)	1.027	0.777, 1.144	1.863	1.409; 2.075
LSIL/CIN1 (69 Studien)	1.084	0.942, 1.226	1.966	1.709; 2.224
LSIL/CIN2-3 (43 Studien)	1.062	0.872, 1.252	1.926	1.582; 2.271
HSIL/CIN2-3 (45 Studien)	1.287	1.075, 1.499	2.334	1.950; 2.719
ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; LSIL = low grade squamous intraepithelial lesion; HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion				

Anhand von drei qualitativ hochwertigen Studien, die das Ergebnis des ersten Pap-Tests verwendeten und die unauffälligen Ergebnisse des Primärscreenings zumindest teilweise mittels des Referenztests überprüften, wurde ein gemeinsamer Schätzer für die Sensitivität und Spezifität des Pap-Tests berechnet: Sensitivität: 51% (95% KI: 37 – 66); Spezifität: 98 % (95% KI: 97 – 99). Der gemeinsame Schätzer des "effectiveness score" beträgt 2,185 (95% KI: 1,658 – 2,712).

Testgenauigkeit der neuen Technologien

In 6 Studien gab es Angaben zur Sensitivität von **AutoPap®**. Je nachdem, welcher Schwellenwert und Test verwendet wurde und ob der Test im Primärscreening oder Rescreening eingesetzt wurde, schwanken die Sensitivitätswerte von 0,43 - 0,92. Die Studienergebnisse zeigten, dass AutoPap® im Primärscreening eine höhere Sensitivität hat als beim Rescreening. Nur in einer Studie zum Primärscreening wurde die Spezifität des AutoPap® von 0,98 ermittelt.

Von den 11 eingeschlossenen Studien zu **Papnet®** gibt nur eine Studie Werte zur Testgenauigkeit an. Je nachdem ob der Schwellenwert ASCUS oder LSIL ist, beträgt die Sensitivität 0,38 - 0,41 und die Spezifität 0,82 - 0,92. Die anderen Studien geben nur an, wie sich ein Rescreening mit Papnet® auf die Sensitivität des Screenings insgesamt auswirkt. Hierzu wurde die Zahl der falsch negativen Testergebnisse ermittelt. Studien die einen histologischen Referenzstandard verwendeten zeigen niedrigere Sensitivitätswerte.

Bei **ThinPrep®** konnten 8 Studien in die Analyse eingeschlossen werden. Eine Studie mit histologischem Referenzstandard und LSIL/CIN2-3 als Schwellenwertkombination vergleicht ThinPrep® (Sensitivität: 0,94; Spezifität: 0,58) direkt mit dem Pap-Test (Sensitivität: 0,85; Spezifität: 0,36). In einer anderen Studie

wurde ThinPrep® und Pap-Test ebenfalls direkt verglichen. Allerdings konnten aus diesen Angaben die Sensitivität und Spezifität nicht ermittelt werden, sondern nur die TPR (true positive rate) und FPR (false positive rate). Diese Werte zeigen, dass die Sensitivität und Spezifität von ThinPrep® besser ist als die von Pap.

Kosteneffektivitätsanalyse

Für die Kosteneffektivitätsanalyse wurde ein Modell mit folgenden zwei zentralen Komponenten entwickelt:

- Markovmodell mit 20 Stadien, das den natürlichen Verlauf eines Zervixkarzinoms ohne Screening simuliert,
- Interventionsmodell mit verschiedenen Screeningstrategien (Pap-Test versus neuen Test mit verbesserter Sensitivität, unterschiedliche Intervalle, 10% Rescreening versus 100% Rescreening der als normal eingestuften Befunde)

Ausgangspunkt des Modells ist eine Kohorte von Frauen im Alter von 15 bis 85 Jahren. Es werden nur die direkten krankheitsspezifischen Kosten für Screening, Diagnostik und der Therapie berücksichtigt. Diese Kosten und die Lebensjahre werden im Basismodell mit 3% diskontiert.

Zentrale Annahmen des Modells:

- der zeitliche Verlauf ist in 1-Jahres-Intervalle eingeteilt,
- das Modell geht von einer 100%-igen Teilnahmerate aus,
- das Modell geht davon aus, dass alle Zervixkarzinome mit einer HPV-Infektion (keine Differenzierung nach Typen) beginnen,
- altersspezifische Inzidenz-, Regressions-, Progressionsraten und Kosten
- durch die Diagnostik werden alle histologisch auffälligen Fälle entdeckt,
- Jahresüberlebensraten variieren je nach Stadium und Überlebenszeit
- für die Sensitivität/Spezifität des Pap-Tests wurden die Werte der Metaanalyse verwendet, diese sind niedriger als die Werte die bisher in ähnlichen Modellen verwendet wurden,
- das Modell unterscheidet nicht zwischen den verschiedenen neuen Technologien, sondern verwendet allgemeine Schätzer für die Kosten und Testgüte,
- es wird geschätzt, dass durch die Verwendung einer neuen Technologien zusätzliche Kosten von \$ 10 entstehen,
- die Verbesserung der Sensitivität der neuen Technologien hat keinen Einfluss auf deren Spezifität, damit ist sie gleich hoch wie die des Pap-Tests,
- die Sensitivitätsverbesserung der neuen Technologien wird als relative Reduktion der FNR (false negative rate) angegeben (Basismodell: 0,6),
- Sensitivität des Screeningtests ist unabhängig vom histologischen Befund.

Da es derzeit nur begrenzt Daten über den Verlauf und die Kosten des Zervixkarzinoms sowie zur Effektivität von Screeningmaßnahmen gibt, konzentriert sich der HTA auf die Frage: Welche Charakteristika muss ein Zervixkarzinomscreening erfüllen damit es kosteneffektiv ist?

Die Autoren kommen zu folgenden Ergebnissen:

- die Anwendung einer Technologie, die die Sensitivität des Primärscreening verbessert ist effektiver als das Rescreening eines Teils der unauffälligen Befunde,
- ein verbessertes Primärscreening in einem 3-Jahres-Intervall ist die einzige Strategie deren inkrementellen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr \leq \$50.000 liegen, bei kürzeren Intervallen sind die inkrementellen Kosten immer $>$ \$ 50.000,
- eine minimale Verschlechterung der Spezifität (wie bei den neuen Technologien anzunehmen ist) würde eine substantielle Erhöhung der inkrementellen Kosten bedeuten.

Tabelle 2 Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse (Basismodell: 0,6 Reduktion der FNR durch neue Technologien, 10% Rescreening, 3 % Diskontierung der Kosten und Lebensjahre)

Strategie	durchschnittliche Kosten	inkrementelle Kosten	inkrementelle Lebenserwartung (Tage)	inkrmentelle Kosten/ gewonnene Lebensjahre
kein Pap	\$893			
Pap alle 3 Jahre	\$1,108	\$214	19.2	\$4079
verbessertes Primärscreening alle 3 Jahre	\$1,240	\$132	2.2	\$22,010
Pap alle 2 Jahre	\$1,255	\$15	-0.65	dominant
verbessertes Rescreening alle 3 Jahre	\$1,276	\$21	0.46	\$16,396
verbessertes Primärscreening alle 2 Jahre	\$1,433	\$158	0.98	\$58,731
verbessertes Rescreening alle 2 Jahre	\$1,490	\$56	-0.11	dominant
Pap jährlich	\$1,702	\$212	0.17	\$448,469

verbessertes Primärscreening jährlich	\$2,000	\$298	0.63	\$173,484
verbessertes Rescreening jährlich	\$2,128	\$129	-0.05	dominant

Eine Sensitivitätsanalyse hat gezeigt, dass die Kosteneffektivitätsratio hauptsächlich vom Untersuchungsintervall abhängt. Hinsichtlich Veränderungen bei Inzidenzraten, Kosten des Tests, Screeningtestgüte, Diagnosestrategien und Altersgrenzen sind die Ergebnisse relativ stabil.

Fazit der Autoren

- Die Sensitivität des Pap-Test ist schlechter als allgemein angenommen wird. Der Pap-Test ist besser bei der Entdeckung von hochgradigen Dysplasien.
- Die Studien zur Testgenauigkeit des Pap-Tests variieren erheblich hinsichtlich der Qualität. Dies erklärt zumindest teilweise die sehr unterschiedlichen Ergebnisse. Nur drei Studien sind qualitativ gut und hier sind die Schwankungen geringer (Sensitivität: 29 - 56; Spezifität: 97 - 100).
- Die Studien zu den neuen Technologien zeigen, dass die Testgenauigkeit dieser Verfahren besser ist als die des Pap-Tests. Allerdings ist die Evidenz diesbezüglich nicht ausreichend, da die Studien keinen verlässlichen Schätzer für die Spezifität angeben und hauptsächlich einen zytologischen Referenzstandard verwenden. Diese zwei Faktoren führen zu einer Überschätzung der Testgenauigkeit der neuen Technologien.
- Die Autoren argumentieren, es sei klar, dass LBC und automatisierte Verfahren bei höherem Kostenaufwand die Effektivität verbessern. Jedoch zeigt das Modell, dass die Kosten sehr hoch sind und die Effektivität nur marginal verbessert wird.
- Es erfolgte keine nach Verfahren differenzierte Schätzung des Kosteneffektivitätsratios, denn diesbezügliche Schlussfolgerungen sind aufgrund der schlechten Datenlage problematisch.
- Das Modell zeigt, dass selbst beim sensitivsten Screeningprogramm noch Zervixkarzinomfälle auftreten werden, da es Tumore mit unterschiedlichem biologischem Verhalten gibt.
- Grundsätzlich gibt es eine Unsicherheit bei zahlreichen Parametern des Modells sowie der Modellstruktur. Die Sensitivitätsanalyse hat jedoch gezeigt, dass das Modell hinsichtlich Schwankungen relativ robust und es erscheint unwahrscheinlich, dass eine andere Modellstruktur zu substantiell anderen Ergebnissen geführt hätte.
- Automatisierte Rescreeningverfahren können die Qualität der Zytologielabore verbessern, ersetzen aber nicht Maßnahmen zur Verbesserung der Testgenauigkeit des Primärscreeningtests.

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Der vorliegende HTA ist eine sehr gute Zusammenfassung der bis März 1998 verfügbaren Evidenz hinsichtlich der Testgenauigkeit des Pap-Tests und den, von der FDA zugelassenen neuen Testverfahren.

Trotz zahlreicher Studien zur Testgenauigkeit des Pap-Tests, konnten zur Ermittlung der angegebenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte nur drei qualitativ hochwertige Studien verwendet werden. Die Studienpopulationen dieser Studien bestanden hauptsächlich aus junge Frauen (15 - 39 Jahre, pre-menopausal; Durchschnittsalter: 36 Jahre); bei 2 der Studien war die Schwellenwertkombination ASCUS/CIN1 und die Prävalenz der CIN1 Dysplasien lag bei 10% - 19%. Das bedeutet, dass die gemeinsamen Schätzer für die Sensitivität (51%) und Spezifität (98 %) nur unter diesen Bedingungen zu erwarten sind. Es muss beispielsweise davon ausgegangen werden, dass die Sensitivität des Pap-Tests bei der Entdeckung von klinisch relevanten hochgradigen Läsionen weitaus besser ist. Insgesamt sollten die Ergebnisse der Subgruppen-Metaanalyse vorsichtig beurteilt werden, denn bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um relativ kleine Studien, an denen insgesamt nur 1812 Frauen teilgenommen haben. Außerdem sind diese Ergebnisse auf Deutschland nur bedingt übertragbar, da eine andere Befundklassifikation verwendet wird (München II) und somit die Angaben zur Befundprävalenz (ASCUS) nicht verglichen werden können.

Obwohl die Autoren des HTA die methodischen Mängel der Studien zu den neuen Technologien kritisieren und auch feststellen, dass es keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit der neuen Technologien gibt, konstatieren sie, dass die neuen Technologien effektiver seien. Diese Aussage ist nicht nachvollziehbar.

Zusätzlich hat der HTA versucht Charakteristika zu definieren, die ein Zervixkarzinomscreening erfüllen sollte, damit es kosteneffektiv ist. Der HTA kommt zu dem Ergebnis, dass die Screeningintervalle besonders relevant sind für die Kosteneffektivität. Die Autoren räumen ein, dass die Teilnehmeraten ebenfalls von großer Bedeutung wären, berücksichtigen diese aber nicht in ihrem Modell, sondern gehen von einer 100%-igen Teilnehmerate aus.

Neben den erwähnten Einschränkungen hat der vorliegenden HTA ein hohes Qualitätsniveau und sollte im Beratungsprozess der AG "Früherkennung Zervixkarzinom" berücksichtigt werden.

9.10.3.8 „Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen" herausgegeben von: Siebert U., Muth C., Scroczynski G., Velasco-Garrido M., Gerhardus A., Gibis B., erschienen im: Asgard-Verlag Sankt Augustin, 2003. Band 35 der Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Der HTA wurde im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums im Rahmen des Projekts "Weiterentwicklung einer Datenbasis zur Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik Deutschland" erstellt.

Primäres Ziel des HTA ist es, anhand der aktuell verfügbaren Evidenz zu klären, inwieweit durch den Einsatz neuer zytologischer Technologien die Effektivität des Zervixkarzinom-Screenings gesteigert werden kann und wie sich diese auf die Kosten und Kosteneffektivität auswirken. Insgesamt soll damit ein Beitrag zur sinnvollen Ressourcenallokation im Gesundheitswesen geleistet werden.

Der HTA ist in drei Teile untergliedert: medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. Da diese Teile eine voneinander unabhängige Fragestellung, Methodik und Ergebnisdarstellung haben, werden sie getrennt bewertet.

Teil I: Medizinische Effektivität

Fragestellung

Im Zentrum der Betrachtungen über die klinische Effektivität stehen folgende Fragen:

- Wie sind anhand vorliegender Forschungsergebnisse die Genauigkeit und Zuverlässigkeit von Screeningstests, die mittels AutoCyte PREP™; ThinPrep™ und AutoPap™ durchgeführte werden, einzuschätzen und wie unterscheiden sie sich in diesen Testgütekriterien vom konventionellen Pap-Test?
- Welche Evidenz gibt es dafür, dass der Einsatz neuer Präparationstechniken oder computergestützter Auswertungssysteme im Vergleich zu manuellem Screening von konventionellen Pap-Tests durch eine höhere Entdeckungsrate von Krebsvorstufen oder frühen Krebsstadien zu einer Senkung der Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms führen kann?
- Welche Faktoren des Zervixkarzinoms-Screenings in Deutschland gewährleisten eine Übertragbarkeit internationaler Forschungsergebnisse und bei welchen Besonderheiten müssen Modifikationen in Betracht gezogen werden?
- Welcher weitere Forschungsbedarf wird aus der Evidenzlage bei der Beantwortung der oben angeführten Forschungsfragen erkennbar?

Methodik

Zuerst wurden per systematische Handsuche bereits vorhandene HTA-Berichte internationaler HTA-Organisationen identifiziert und bewertet. Es ist nicht angegeben

für welchen Zeitraum die systematische Handsuche durchgeführt wurde. Danach erfolgte eine **systematische Literaturrecherche** nach Primärliteratur von 1999 bis November 2001 in den Datenbanken Medline, EMBASE, CancerLit und Science Citation Index. Die Suchstrategien sind im Anhang dargestellt. Die elektronische Suche wurde durch eine Handsuche ergänzt.

Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Auswertung einbezogen wurden HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen, prognostische Primärstudien sowie Primärstudien zu Testgütekriterien. Die dabei vorgenommene Evaluation der Zervixzytologie sollte im Rahmen eines Screeningverfahrens erfolgt sein und der Einsatz von AutoPap™ sollte als Primärscreener und/oder Rescreener eindeutig definiert sein. Des Weiteren sollte in den Studien beschrieben sein, wie die Studienpopulation rekrutiert wurde.

Diagnostische Studien zur Ermittlung der Testgenauigkeit wurden eingeschlossen, wenn entsprechende Ergebnisparameter (Sensitivität, Spezifität, ppW, npW, FPR, FNR, LR, diagnostische Odds Ratios oder ROC-Kurven) angegeben waren und zur Verifikation der zytologischen Testergebnisse ein histologischer Referenzstandard bei mindestens 50% aller positiven und negativen Fälle eingesetzt wurde.

Studien zu prognostischen Fragestellungen sollten prospektiv durchgeführt oder bei retrospektivem Ansatz mussten die designtypischen Verzerrungen ausreichend berücksichtigt worden sein. Außerdem sollte das Studiendesign einen Vergleich verschiedener diagnostischer Strategien sowie eine Überprüfung der angegebenen Ergebnisparameter ermöglichen.

Publikationen wurden ausgeschlossen, wenn sie nur als Abstract vorlagen, wenn es sich um Fallbeschreibungen, persönliche Korrespondenzen oder Berichte ohne klar explizierten Methodenteil handelte. Ebenso ausgeschlossen wurden tierexperimentelle und andere Arbeiten aus der Grundlagenforschung.

Die **Qualität** der eingeschlossenen Publikationen wurde anhand von Checklisten (HTA) und einem international gebräuchlichen Schema (Primärstudien) bewertet.

Die **Datenextraktion** erfolgte i. d. R. durch einen Reviewer. Nur die Metaanalyse wurden von zwei Reviewer gesichtet. Die Synthese der Daten erfolgte narrativ, da die identifizierten Publikationen aufgrund einer erheblichen Heterogenität eine quantitative Synthese in Form einer Metaanalyse nicht zuließen. Die Ergebnisse sind in standardisierten Berichten und Evidenztabellen zusammengefasst. Ausgeschlossene Studien werden ebenfalls tabellarisch mit Ausschlussgrund dargestellt.

Ergebnisse

Sekundärliteratur

Vier HTA-Berichte und ein systematischer Review mit Metaanalyse wurden standardisiert ausgewertet und abschließend in Tabellen zusammengefaßt

Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC): Review of automated and semi-automated cervical screening devices. April 1998

Bei diesem HTA handelt es sich um eine systematische Bewertung (Stand 1997) der automatischen und halbautomatischen Geräte, die im Zervixkarzinom-Screening zur Befundermittlung eingesetzt werden.

Es wird geschätzt, dass durch den Einsatz von automatischen und halbautomatischen Geräten im Zervixkarzinom-Screening 0,5 % hochgradige Dysplasien zusätzliche diagnostiziert werden können. Diesbezüglich gibt es aber derzeit nur eine begrenzte Evidenz und es fehlen valide statistische Angaben über den Vergleich mit konventionellen Methoden.

Broadstock M: Effectiveness und cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices: A systematic review of the literature. NZHTA Report 2000.

Primäres Ziel des HTA war die Evaluation der klinischen Effektivität vorzugsweise der Sensitivität und Spezifität sowie die Bewertung der Kosteneffektivität automatischer und halbautomatischer Geräte im Vergleich zu konventionellen Methoden des Zervixkarzinom-Screenings in Neuseeland.

Die Autorin des HTA kommt zu dem Schluss, dass der konventionelle Pap-Test, in dreijährigem Screeningsabstand bei allen Frauen eingesetzt, ausreichend wirksam ist, um 93% aller Zervixkarzinome zu verhindern, dass demgegenüber keine hinreichende Evidenz für die Überlegenheit der neuen Technologien besteht, um sie für einen Einsatz im bevölkerungsbezogenen Screening Neuseelands zu empfehlen.

McCrary et al.: Evaluation of Cervical Cytology. Evidence Report/Technology Assessment No. 5, ACHPR, February 1999.

Im Rahmen dieses HTA erfolgte eine Bestimmung der Testgüte des konventionellen Pap-Test sowie ein Vergleich mit neuen Technologien. Zusätzlich wurden gesundheitsökonomische Fragestellungen bearbeitet.

Die durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass der konventionelle Pap-Test eine schlechtere Fähigkeit hat, zwischen kranken und gesunden Personen zu unterscheiden, als bisher angenommen. Die Evidenzlage bezüglich den neuen Technologien wird als nicht ausreichend eingeschätzt, da die meisten Studien nur zytologische Referenzstandards verwendeten und es kaum Studien gibt, aus denen die Spezifität der neuen Technologien abgeleitet werden kann.

Payne et al.: Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. NCCHTA, 2000.

In diesem Bericht wurde der Frage nachgegangen, wie effektiv und effizient LBC verglichen mit konventionellem Pap-Test im Zervixkarzinom-Screening ist.

Folgende Vorteile von LBC sind beschrieben: Abnahme der Zahl inadäquater Abstrich, Erhöhung der Sensitivität (obwohl diese anhand vorliegender Daten schlecht zu quantifizieren sei), möglicherweise abnehmende Untersuchungszeiten, bessere Applikation eines HPV-Tests und LBC-Objekträger könnten in automatisierte Screeninggeräte eingesetzt werden. Als Nachteil wird gesehen, dass es keine RCT's gibt, die patientenbezogene Outcomeparameter verglichen haben, dass Kosten und Einspareffekte nicht quantifizierbar sind, dass das Laborpersonal unterschiedlich lange geschult werden muss, dass es nur wenige histologisch verifizierte Sensitivitäts-Studien gibt und auch die Spezifität nicht einschätzbar ist, evtl. ist diese sogar schlechter für die die neuen Methoden und dass Unklarheit besteht über die Vergleichsmöglichkeiten von LBC mit unterschiedlichen Rescreeningpraktiken zur Steigerung der Befundqualität.

Bernstein et al.: Liquid-based cervical cytologic smear study and conventioanl Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. Am J Obstet Gynecol 2001.

In einer Metaanalyse von prospektiven Studien sollten die Entdeckungsraten positiver zytologischer Befunde sowie die Raten an auswertbaren Befunden zwischen konventionellen Pap-Tests und LBC (ThinPrep™) verglichen werden.

Bernstein et al. schlussfolgerten, dass LBC zur einer deutlichen Verbesserung der Auswertbarkeit der Proben geführt hat, dass LBC signifikant höhere Eindeckungsraten von LSIL- und HSIL-Diagnosen aufweist und dass keine signifikanten Veränderungen bei den Entdeckungsraten von ASCUS/AGUS beobachten wurden.

Muth et al. argumentieren in der abschließenden Bewertung von diesem HTA, dass die Ergebnisse der Metaanalyse vorsichtig betrachtet werden müssen, denn die verwendeten Studien zeigen eine hohe Heterogenität, beispielsweise hinsichtlich der zugrunde liegenden Bevölkerungen ("low-risk", "high-risk"). Eine Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt.

Primärstudien

Nach einem mehrstufigen Screening, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, konnten sechs Primärstudien für die Bewertung der klinischen Effektivität verwendet werden.

Zwei Primärstudie beschäftigte sich mit computergestützten Auswertungen (AutoPap™). Eine dieser Studien wurde im Rahmen des Primärscreenings durchgeführt. Die Autoren dieser Studien kamen zu der Schlussfolgerung, dass AutoPap™ in der Erkennung von schweren Dysplasien effektiv ist und dass sein Einsatz zu einer signifikanten Reduktion falsch negativer Befunde führen sollte. Muth et al. argumentieren, dass diese Ergebnisse aufgrund unvollständiger Referenzstandards und eventuell fehlender Verblindung kritisch betrachtet werden müssen. Eine weitere Studie hat die Effektivität von AutoPapSystem™ beim Rescreening untersucht. Im Vergleich zu einem 10%-igen randomisierten Rescreening konnten mit AutoPapSystem™ die Rate der falsch negativen Befunde gesenkt werden. Gleichzeitig ist aber die Rate der falsch positiven Befunde gestiegen. Muth et. al. verweisen darauf, dass es derzeit in Deutschland eine Diskussion über effektive Rescreeningpraktiken gibt und aufgrund von zwei

Metaanalysen das Rapid Rescreening als wirksame Alternative gilt. Daher wäre ein Vergleich zwischen AutoPapSystem™

und Rapid Rescreening erforderlich.

Vier weitere Veröffentlichungen evaluierten LBC. Drei von diesen Veröffentlichungen sind sogenannte Split-Sample-Studien, d. h. von einer Frau werden zum Vergleich von Pap und LBC zwei Abstrichproben entnommen. Zwei dieser Studien wurden bei Hochrisikopopulation durchgeführt. Bei einer erfolgte die Abstrichentnahme randomisierte, da die Ergebnisse durch die Reihenfolge der Abstrichentnahme verzerrt sein könnten. Diese Studien kommen alle zu dem Ergebnis, dass die Qualität der Abstriche bei LBC besser ist und falls bei den Studien die Sensitivität ermittelt wurde, ist diese bei LBC höher als beim Pap-Test. Allerdings haben alle Studien methodische Mängel (Hochrisikopopulation, keine Randomisierung, nur ein Teil der zytologischen Befunde wurde histologisch verifiziert).

Daneben gibt es eine prospektive Studie mit randomisiert kontrolliertem klinischen Design, die die Sensitivität, Spezifität und Beurteilbarkeit der Abstrichproben zwischen konventionellem Pap-Test und LBC (ThinPrep™) an einer Population mit geringem Erkrankungsrisiko (Patientinnen von privaten gynäkologischen Praxen) verglichen hat. Hochgradige dysplastische Befunde wurden durch einen histologischen Referenzstandard überprüft. Diese Studie konnte keinen Unterschied hinsichtlich der Abstrichqualität bei LBC und Pap feststellen. Sensitivität und Spezifität wurden nicht berichtet. Die Autoren empfehlen den Gebrauch eines adäquaten Abstrichentnahmeinstruments unter kolposkopischer Kontrolle. Außerdem wiesen die Autoren darauf hin, dass bei Beachtung der Basisregeln für eine Abstrichentnahme (z. B. Entfernen von Schleim und Detritus aus dem Zervikalkanal) auch in anderen Studien die Beurteilbarkeit konventioneller Objektträger ebenso gut oder besser ausfiel als für LBC.

Fazit der Autoren

Die in diesem HTA bewerteten Primärstudien über LBC haben die Evidenzlage, wie sie in den HTA-Berichten beschrieben wurden, nicht verändert. Insbesondere ergaben sie keinen Erkenntniszuwachs hinsichtlich der Testgüte. Aufgrund der bestehenden Evidenzlage kann derzeit keine Überlegenheit der neuen Technologien (LBC und computergestützte Auswertungen) gegenüber dem konventionellen Pap-Test bezüglich der diagnostischen Genauigkeit und Zuverlässigkeit festgestellt werden. Die Autoren sehen hier noch weiteren Forschungsbedarf.

Bei LBC gibt es Hinweise, dass durch diese Verarbeitungstechnik der Anteil adäquater Abstriche höher ist. Die Hinweise für eine erhöhte Zahl adäquater Abstrichproben, die mit dieser Technologie gewonnen werden können waren jedoch nicht konsistent, wenn gleichzeitig die Sorgfalt bei der Entnahmetechnik konventioneller Pap Abstriche mit adäquaten Abstrichinstrumenten und Beachtung wichtiger Grundregeln einbezogen wurden. Außerdem kann die Anwendung von LBC trotz besserer Auswertbarkeit der Präparate gleichzeitig einen Informationsverlust bedeuten, da durch die Verdünnung weniger Zellen auf dem Objektträger dargestellt werden.

Hinsichtlich der Frage nach der Übertragbarkeit von Studienergebnissen, d. h. der externen Validität der Ergebnisse, kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass keine der Studien alle Kriterien der externen Validität (Studienpopulation, Referenzstandard, Testschwellen, Berichtsqualität) erfüllen. Da keine der identifizierten Publikationen aus Deutschland ist und in jedem Land individuelle

Programme existieren, sind die Ergebnisse nicht ohne Beachtung dieser Hintergründe übertragbar.

Änderungen in der Screeningstrategie, im Screeningintervall oder in den Screeningteilnahmeraten können größere Auswirkungen auf die Effektivität des Screeningprogramms unter Alltagsbedingungen hervorrufen, als Verbesserungen der Sensitivität und Spezifität des einzelnen Tests. Aus Sicht der Autoren sollte die Untersuchung der Effektivität der Interventionen zur Steigerung der Teilnahmeraten ein prioritärer Forschungsschwerpunkt sein.

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Der hier zusammengefasste Abschnitt zur medizinischen Effektivität des Pap-Tests, LBC und computergestützten Auswertungen ist eine umfassende und systematische Bewertung dieser Technologien. Anknüpfend an bereits existierende HTA-Berichte wurde eine ergänzende systematische Literaturrecherche bis November 2002 durchgeführt.

Allerdings zeigte sich, dass sich die Evidenzlage nicht gebessert hat. Ein besonderes Problem sind nach wie vor die methodischen Mängel der Studien. Der vorliegende HTA beschreibt diese ausführlich und zeigt wie die methodischen Mängel Studienergebnisse verzerren können.

Insgesamt handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Technologiebewertung, die im Beratungsprozess der AG "Zervixkarzinom-Screening" berücksichtigt werden sollt.

Teil: Ökonomische Evaluation

Generelle Anmerkung: Eine Fokussierung auf die Dünnschichtzytologie ist bei der ökonomischen Bewertung des HTA-Berichtes von Muth et al. nicht möglich. Daher sind die computergestützten Verfahren in dieser Bewertung mit berücksichtigt.

Ökonomische Evaluation

Zielsetzung:

Ziel der ökonomischen Evaluation war die Beurteilung der ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes der Dünnschichtpräparation und computergestützter Auswertungstechnologien beim Zervixkarzinom-Screening im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms anhand der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Ferner sollte die Übertragbarkeit der Daten auf das deutsche Gesundheitssystem beurteilt und der zukünftige Forschungsbedarf identifiziert werden (S. 18).

Methodik:

Es erfolgte eine systematischen Literaturrecherche in den relevanten Zeitschriften und HTA-Datenbanken, die im einzelnen angegeben sind (S. 201).

Es wurde eine deutsche und eine internationale Literatursuche durchgeführt, wobei sich die internationale Recherche auf die Suche aktueller Publikationen beschränkte, auf eine zeitliche Beschränkung der Suche wurde in der deutschsprachigen

Recherche bewusst verzichtet. Nähere Angaben zum Recherchezeitraum bzw. zu den eingeschlossenen Sprachen werden nicht gemacht (S. 201).

Zusätzlich wurden Internetseiten nach relevanten (Hintergrund-) Information und epidemiologischen Daten, sowie Richtlinien und Empfehlungen durchsucht.

Ferner wurden nationale und internationale Experten im Bereich Epidemiologie, Gynäkologie, Zytologie, Gesundheitsökonomie, medizinische Entscheidungsanalyse und Ethik sowie Hersteller und Vertreiber der untersuchten Technologien in Deutschland befragt. Diese sind dokumentiert worden (S. 204 ff.).

Eine systematische Literaturreselektion durch zwei der Autoren erfolgte anhand a priori festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien, die im HTA-Bericht dokumentiert sind. Eingeschlossen wurden ausschließlich Volltext-Publikationen in deutscher und englischer Sprache (S.207 ff.).

Bei Diskrepanzen wurde ein dritter Gutachter hinzugezogen und ein Konsensusentscheid herbeigeführt (S. 208).

Berücksichtigte ökonomische Studien wurden anhand der standardisierten Checkliste der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet (S. 212).

Extrahierte Parameter eingeschlossener gesundheitsökonomischer Studien wurden in einer qualitativen Synthese entsprechend den gestellten Forschungsfragen als tabellarische Synopsis zusammengestellt und die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem beurteilt (S. 212).

Im HTA-Bericht wird als Perspektive der ökonomischen Bewertung die gesamtgesellschaftliche Perspektive angegeben (S. 214).

Es wurden Währungskonversionen durchgeführt, da die Ergebnisse zum Teil in unterschiedlichen Währungen vorlagen; für die Umrechnung in US\$ wurden die von der OECD veröffentlichten Kaufpreispäritäten des Jahres 1996 für den Gesundheitssektor herangezogen (S. 213). Weitere Angaben werden nicht gemacht.

Trotzdem wurden an Kostenarten ausschließlich direkte medizinische Kosten berücksichtigt. Aus Zeitgründen wurde innerhalb des Gesamtprojektes auf das Erfassen von indirekten Kostendaten verzichtet. Quellen für die in der Bestimmung der direkten Kosten zugrundeliegenden Mengen waren das Tumormanual „Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Zervixkarzinom“ (Tumorzentrum München, 1999) und durch Expertenmeinung (Dr. Hillemanns, Tumorzentrum München). Bezüglich der Preise wird lediglich gesagt, dass „die Bewertung der Mengen durch modifizierte administrative Preise als Substitute für Marktpreise erfolgte“. Bei der ambulanten ärztlichen Versorgung wurden entsprechend der Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Reha-Ökonomie“ die ärztlichen Leistungen mit einem Durchschnittspreis basierend auf der Gebührenordnung für Ärzte und dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab bewertet (S. 214 ff.). Der Durchschnittspreis ergab sich unter Berücksichtigung des GKV/PKV-Versichertenverhältnisses. Für die computergestützten Auswertungsverfahren und Dünnschichtpräparationsverfahren wurde eine detaillierte Kostenaufstellung (microcosting) basierend auf Kostendaten, die von den Herstellerfirmen (als technologievertreibenden Institutionen in Deutschland bezeichnet) zur Verfügung gestellt wurden, durchgeführt (S. 216).

Die Berechnungen bezogen sich auf das Jahr 2000, für die Laborleistungen wurde das Jahr 1999 genommen (S. 214).

Ergebnisse:

11 Studien von insgesamt 30 erfüllen die vorgegebenen Einschlusskriterien (AHTAC 1998; Brown & Garber 1999; Hutchinson et al. 2000; McCrory & Matchar 1999; Noorani et al. 1997; Payne et al. 2000; Raab et al. 1999b; Radensky & Mango 1998; Schechter 1996; Smith et al. 1999; Montz et al. 2001) (S. 230). Die prozentuale Erfüllung der Qualitätskriterien und der Summenscore der evaluierten ökonomischen Studien ist tabellarisch dargestellt (S. 223). Eine deutsche Studie zur Kosten-Effektivität konnte nicht identifiziert werden (S.19). Die ausgeschlossenen ökonomischen Studien mit Ausschlussgrund sind dokumentiert (S. 219). Alle berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien basierten auf entscheidungsanalytischen Markov-Modellen, die den Krankheitsverlauf simulieren (S. 259).

Veröffentlichte Zahlen zu Kosten der zu evaluierenden Technologien wurden nur in der internationalen Literatur und auf Internetseiten internationaler Hersteller gefunden. Die Autoren geben an, dass „diese Angaben zum Teil beträchtlich (inkrementelle Kosten im Bereich von 3-30 US\$ pro Test) variieren. Dabei umfassen die angegebenen Kosten die Material- und Durchführungskosten pro Zellabstrich“ (S. 226).

Eine Berechnung der Kosten pro Präparat für die in Deutschland vertretenen Technologien (ThinPrep, AutoCytePrep und AutoPap) wurde auf der Grundlage der von den Herstellern bzw. Vertreibern zur Verfügung gestellten Kostendaten durchgeführt. Die Kostenberechnungen basierten auf unterschiedlichen Rechenansätzen und unterschiedlich detaillierte Datenlage, so dass ein direkter Vergleich der verschiedenen Technologien nur schwer möglich ist. Die Kosten lagen zwischen 4€ und 19€ pro Präparat (S.228).

Alle eingeschlossenen ökonomischen Studien weisen Limitierungen auf. Konkret wird nur ausgesagt, dass „keine der Studien die Gesundheitseffekte mit Präferenzen bewertet und bei der Kostenerhebung indirekte Kosten berücksichtigt hat“ (S. 248).

Die Werte für Sensitivität und Spezifität der Testverfahren unterlagen einer großen Variabilität und wurden oft infolge fehlender Evidenz geschätzt. Zusätzlich wurde häufig angenommen, dass die marginale Erhöhung der Sensitivität der neuen Technologie bei allen Schwellenwerten (CIN 1-III, LSIL, HSIL) gleich ausprägt (S. 248).

Beim Vergleich der Kosten-Effektivität der neuen Technologien wurden nur 5 (Brown & Garber 1999; Hutchinson et al. 2000; McCrory & Matchar 1999; Payne et al. 2000; Radensky & Mango 1998) der 11 Studien eingeschlossen aufgrund der dargelegten Diskrepanzen in den Studiendesigns und der mangelnden Ergebnispräsentation (S. 250).

Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Primärscreening-Technologien im Vergleich zur konventionellen Pap-Technologie liegt im Bereich von 10.400 – 37.000 US\$/LJ bei einem Screeningintervall von 3 Jahren und kann als kosteneffektiv eingeschätzt werden, nach Angaben der Autoren, wenn der in der Literatur weithin akzeptierte Schwellenwert (nähere Angaben zu diesem Wert erfolgen nicht) von 50.000 US \$/LJ als Maß herangezogen wird (S. 250). Bei kürzeren Screeningintervallen liegen die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse jeweils über 50.000 US\$/LJ (S. 250 ff).

Tabelle 45: Sensitivitäten und Spezifitäten konventioneller und neuer Primärscreening-Verfahren.

Quelle	Schwellenwert	Konventioneller Papanicolaou-Test + 10% Rescreening		Primärscreening Technologie + 10% Rescreening		Referenzen
		Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	
Brown & Garber 1999	LSIL+	81,6	95,8	92,6	95,8	(Sheets et al. 1995; Boon et al. 1994; Colgan et al. 1995; Jenny et al. 1997; Rosenthal et al. 1996; Eddy 1990)
Hutchinson et al. 2000	LSIL+	50,4	K. A.	55,2 ^A	K. A.	(Brown & Garber 1999)
		50,4		75,0 ^B		
McCroory & Matchar 1999	ASCUS+	53,5	97,0	84,3	100,0	(McCroory & Matchar 1999; Bolick & Hellman 1998; Colgan et al. 1995; Jenny et al. 1997; Patten S.F. et al. 1997; Roberts et al. 1997; Brown & Garber 1999; Stevens S. A. et al. 1997b)
Payne et al. 2000	Mild / Grenzwertig	37–100 †	98,0	52–100 †	98,0	(Sherlaw-Johnson et al. 1994)

Se: Sensitivität; Sp: Spezifität; ASCUS+: Atypical Squamous Cells of Unknown Significance; LSIL+: Low Squamous Intraepithelial Lesion; K. A. : Keine Angabe; A: Autopap; B: ThinPrep; †CIN 1 bis invasives Karzinom

Die inkrementellen Kosten und Effekte von neuen Primärscreeningverfahren im Vergleich zum konventionellem Pap-Test sind tabellarisch aufgeführt (Tabelle 43, S. 252).

Im HTA-Bericht wird die Untersuchung des Einflusses der Testgüte (Sensitivität und Spezifität) auf die Kosten-Effektivität bei Einsatz neuer Technologien ausschließlich in Tabellenform dargestellt. Die Autoren schlussfolgern aus dieser rein tabellarischen Aufbereitung, dass „sich eine große Variabilität in den Sensitivitäten zeigte. Die inkrementielle Erhöhung der Sensitivität im Vergleich zur konventionellen Methode wird bei Primärscreening verfahren zwischen 2% und 33% angegeben. Aufgrund fehlender Evidenz wurde für die Spezifität neuer Technologien häufig die Spezifität des Pap-Testes verwendet“ (S. 254 ff.).

Fazit der Autoren:

Alle internationalen Kosten-Effektivitäts-Studien zeigten, dass ein Einsatz der neuen Screeningtechnologien im Primär- bzw. Rescreening kosteneffektiv sein kann, wenn das Screening in Zeitabständen von 3 oder mehr Jahren durchgeführt wird (S. 263).

Zur Testgüte stellen die Autoren fest, dass „insbesondere die Höhe der Sensitivität des konventionellen Pap-Testes als Basis zur Bestimmung der inkrementiellen Sensitivitätserhöhung in den verschiedenen Studien beträchtlich variierte. Eine reliable und vergleichbare Schätzung der Sensitivität und Spezifität ist jedoch Voraussetzung für eine aussagekräftige Kosten-Effektivitätsanalyse“ (S. 263). „Es besteht deshalb Forschungsbedarf in der Erhebung valider Schätzungen für die Sensitivität und Spezifität der Screeningtechnologien“ (S. 264).

Die Testkosten werden nach Ansicht der Autoren unterschätzt. Sie stellen fest, dass die Ergebnisse der Modellanalysen gegenüber Änderungen in den Kosten der neuen Technologien einer breiten Streuung unterlagen (S. 264).

Aufgrund der erheblichen Heterogenität der einzelnen Studien ist eine Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse nicht realistisch (S. 266).

Trotzdem schlussfolgern die Autoren, dass „unter der Prämisse des jährlichen Screenings ein Einsatz der neuen Technologien in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland nicht als kosteneffektiv einzustufen sein wird. Eine Verlängerung des Intervalls auf ein dreijähriges Screening bei Einsatz neuer Technologien würde jedoch zur Diskussion stehen. Letzendlich wird die Länge der Screeningintervalle von der Zahlungsbereitschaft (willingness to pay) der Gesellschaft abhängen“ (S. 265).

Basierend auf internationalen Kosten-Effektivitäts-Studien kann der Einsatz neuer Zervixkarzinom-Screening-Technologien (Dünnschichtpräparation und computergestützte Auswertungsverfahren) zu akzeptablen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr führen, wenn das Screening in einem Zeitintervall von drei oder mehr Jahren erfolgt. Für Deutschland ist eine Verlängerung des Screeningintervalls bei eventuellem routinemäßigem Einsatz neuer Screeningtechnologien zu diskutieren (s. 267).

Abschließende Bewertung nach Bearbeitung

Für den Abschnitt „Ökonomische Evaluation“ des HTA-Berichts zeigt sich ein erheblicher Mangel an der Nachvollziehbarkeit der Schlussfolgerungen der Autoren.

Befremdlich erscheint, dass trotz der im wesentlichen negativen Bewertung der Dünnschicht-Zytologie im medizinischen Teil laut ökonomischem Teil ein Einsatz im Zeitabstand von drei und mehr Jahren effektiv sein könnte. Bei jährlicher Screeningpraxis ist keine Kosteneffektivität durch die neue Technologie zu erzielen. Kürzere Screeningintervalle erhöhen das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

Obwohl die Autoren darauf hinweisen, dass die geschätzte Sensitivität und Spezifität in den eingeschlossenen Studien erheblich variierten, dies aber eine Voraussetzung für eine aussagekräftige Kosten-Effektivitätsanalyse ist, nehmen sie diese unsicheren Annahmen als Basis für ihr Fazit, dass bei einer Intervallverlängerung der Einsatz neuer Technologien zu diskutieren sei.

Ebenso ist kritisch anzumerken, dass die detaillierte Kostenaufstellung rein auf Kostendaten für die Dünnschichtzytologie von Hersteller beruht.

Die Autoren stellen fest, dass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf deutsche Verhältnisse nicht möglich ist, nehmen diese aber zur Basis für Empfehlungen zur Veränderung des deutschen Screeningprogramms.

Teil: Systematische Entscheidungsanalyse:

Auf eine Bewertung des Teil C Systematische Entscheidungsanalyse des HTA-Berichts von Muth et al. wird verzichtet, da der medizinische und insbesondere der ökonomische Teil dieses Berichts die Grundlage für wesentliche Berechnungen der entwickelten systematischen Entscheidungsanalyse bilden. Die Diskrepanzen und Mängel des ökonomischen Berichtsteils sind ausführlich dargestellt.

9.11 Bericht an die AG Zervixcarcinom-Screening: Abstrichentnahmetechnik: Darstellung und Bewertung der aktuellen Datenlage

vorgelegt von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Dezember 2003

Einleitung

Nach Schätzungen lassen sich bis zu zwei Drittel der falsch negativen Abstriche auf eine fehlerhafte Abstrichentnahme zurückführen (1). Die adäquate Entnahmetechnik ist daher ein wesentlicher Faktor für die Testgüte des PAP-Tests und erfordert einheitliche Standards.

Darstellung der Zervix, Verwendung von Gleitmitteln

Die Zervix sollte durch das Einführen und Positionieren eines in der Größe geeigneten Spekulum vollständig einsehbar dargestellt werden. Die Abstrichentnahme erfolgt unter Sicht. Einige Leitlinien verbieten ausdrücklich die Benutzung von Gleitmitteln bei Einführen des Spekulum und erlauben, stattdessen Wasser zu verwenden (1), andere (2) fordern ein trockenes Spekulum ohne jede Gleithilfe.

Eine systematische medline-Recherche zum Thema (Suchstrategie: Search (Lubrication OR lubricant) AND (PAP OR Papanicolaou OR cytology) Field: All Fields, Limits: Clinical Trial ergibt zwei randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema (3,4)

Bei beiden zeigt sich kein Effekt auf die Abstrichergebnisse durch Verwendung von Gleitmitteln.

Abstrichinstrumente

Die hohen Schwankungen der Sensitivität des PAP Tests werden unter anderem auf unterschiedliche Abstrichtechniken bzw. unterschiedliche Abstrichträger zurückgeführt. Die Angaben zur Rate falsch negativer Befunde variieren zwischen 1,5 und 55% (5, 6).

Es ist anzunehmen, dass die falsch Negativ-Rate sowohl durch die Interpretation der Abstriche als auch die Technik der Abstrichentnahme beeinflusst wird.

Die Qualität eines zytologischen Abstrichs wird in der Literatur immer wieder mit der Präsenz endozervikaler Zellen in Zusammenhang gebracht. Wenn dies ein valider Parameter zur Bewertung der Abstrichqualität wäre, könnte man ihn als Qualitätsindikator verwenden.

Aus anatomischen Gründen ist es plausibel, diesen Parameter zu verwenden, da die Präsenz endozervikaler Zellen darauf hinweist, dass zumindest ein Teil der Transformationszone, die als Entstehungsort prämaligener Veränderungen der Zervix anzusehen ist, abgestrichen wurde.

Zahlreiche internationale Empfehlungen fordern daher, bei der Abstrichbewertung die Präsenz endozervikaler Zellen anzugeben.

Ob die Anwesenheit endozervikaler Zellen im Abstrich mit der Detektionsrate von Dysplasien bzw. mit dem Vorliegen einer relevanten zervikalen Dysplasie korreliert, ist jedoch bislang nicht belegt.

Für die Definition einer optimalen Abstrichtechnik sind folgende Fragen zu beantworten:

- Beeinflusst die Art des Abstrichträgers die Entdeckungsrate für zervikale Dysplasien?
- Ist die Entdeckungsrate von zytologischen Auffälligkeiten höher, wenn der Abstrich endozervikale Zellen enthält ?
- Ist die Entdeckungsrate einer relevanten zervikalen Dysplasie höher, wenn der Abstrich endozervikale Zellen enthält ?
- Welche Abstrichträger sind für die Gewinnung endozervikaler Zellen optimal?

Methode

Eine systematische Medline-Recherche wurde in Pubmed am 03.11.2003 mit folgender Suchstrategie durchgeführt:

(cervical OR vaginal OR PAP) AND smear*	17094
(cervical OR vaginal OR PAP) AND smear* AND sampling	568
((cervical OR vaginal OR PAP) AND smear* AND sampling) NOT (chlamydia OR HPV OR ThinPrep OR (liquid AND based AND cytology))	454
((cervical OR vaginal OR PAP) AND smear* AND (sampling OR collection OR collecting) NOT (chlamydia OR HPV OR ThinPrep OR (liquid AND based AND cytology)))	709
((((cervical OR vaginal OR PAP) AND smear* AND (sampling OR collection OR collecting) NOT (chlamydia OR HPV OR ThinPrep OR (liquid AND based AND cytology)))) AND (study OR studies OR trial OR trials OR Review OR meta) Limits: Publication Date from 1997 to 2003, Human	202

Ergebnisse:

Als Dokument der bestvorliegenden Evidenz konnte eine Metaanalyse identifiziert werden, die 36 randomisierte und 6 nicht-randomisierte Studien einschließt, die bis Juli 1997 in Medline registriert wurden (7).

Zusammenfassung der Metaanalyse:

- Spatel mit ausgezogener Spitze (z.B. Aylesbury Spatel) sind hinsichtlich der Gewinnung endozervikaler Zellen anderen Spatelformen überlegen, die Kombination von extended Tip-Spatel und endozervikaler Bürste erzielt die besten Ergebnisse hinsichtlich der Gewinnung endozervikaler Zellen
- Die Entdeckungsrate zytologischer Auffälligkeiten nimmt zu, wenn der Abstrich endozervikale Zellen enthält
- Die Präsenz endozervikaler Zellen als kann als valider Surrogatparameter für die Erkennung von Dyskariosen und die Rate an adäquaten Abstrichen bewertet werden

Ob die Verwendung der für die Gewinnung endozervikaler Zellen optimalen Kombination von extended Tip-Spatel und endozervikaler Bürste gegenüber der

alleinigen Verwendung des extended Tip-Spatel auch hinsichtlich der Entdeckung einer relevanten zervikalen Erkrankung überlegen ist, bedarf weiterer Untersuchung

Ergebnisse der Metaanalyse im Einzelnen:

Die meisten Studien zur Frage des für die Gewinnung endozervikaler Zellen optimalen Abstrichträgers vergleichen die Kombination von Spatel mit Watteträger gegen die Kombination von Spatel mit Zervikal Bürste. Es zeigt sich eine signifikante Überlegenheit für Spatel+ Bürste (Odds ratio 3,62, 95% CI 2,99-4,36) (8-15). Die Studien zu der Frage, ob die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung einer zytologischen Abnormalität und einer schweren Dyskariose in Abstrichen mit endozervikalen Zellen häufiger ist als in Abstrichen ohne diese Zellen zeigen, dass die Detektionsrate bei Präsenz endozervikaler Zellen deutlich höher ist. Zu dieser Frage wurden 3 RCTs (16-18) ausgewertet.

Eine Nachbeobachtung von Frauen mit Abstrichen mit und ohne endozervikale Zellen zur Frage, ob die negative Gruppe mehr Dyskariosen in Folgeabstrichen hatte, wurde nur in einer einzigen Studie durchgeführt (22) Es ergab sich keine Differenz hinsichtlich der Entdeckungsrate an Dyskariosen bei Frauen mit zweimaligem endozervikal –negativem Abstrich gegenüber Frauen mit endozervikal-positivem Abstrich. Um eine 25% Differenz zwischen den beiden Gruppen nachzuweisen, hätte man 17.000 Frauen nachbeobachten müssen.

Die seltene Sonderform des zervikalen Adenokarzinoms (im Gegensatz zum häufigeren Plattenepithelkarzinom), das von den endozervikalen Drüsenzellen ausgeht, kann in seiner präinvasiven Form nur durch Abstriche entdeckt werden, die endozervikale Zellen enthalten (23-25) Dies ist ein weiteres Argument für die Validität des Parameters „Präsenz endozervikaler Zellen im Abstrich“ hinsichtlich der Entdeckung von Dysplasien sowohl des Plattenepithels als auch der Drüsenepithels der Zervix uteri.

Zusätzliche Recherche:

Die systematische Recherche (Suchstrategie s.o.) aller nach Juli 1997 (Zeitgrenze der oben genannten. Metaanalyse) in der medline registrierten Publikationen zum Thema ergibt 202 Studien, von denen 20 die oben genannten Fragestellungen treffen.

Vergleichsstudien unterschiedlicher Abstrichträger:

Zu diesem Thema liegen vier RCTs und zwei klinische Studien vor, die nach Juli 1997 publiziert wurden und damit nicht in der oben genannten. Metaanalyse enthalten sind:

RCTs:

- Risberg et al (26) vergleichen die Kombination von Cervex-Brush mit Spatel + Cytobrush bei 213 Frauen vor Laserbiopsieentnahme bei bereits vorher festgestellten Dysplasien. Die Übereinstimmung der zytologischen mit den histologischen Diagnosen ergab keinen Unterschied bei den verschiedenen Entnahmetechniken. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate falsch negativer Abstriche bei den verglichenen Abstrichtechniken. Die Abstriche ohne endozervikale Zellen zeigten jedoch signifikant mehr falsch negative Befunde. Jarvi (27) findet bei einem Vergleich von Cervex-brush (Bürste zur gleichzeitigen Entnahme von ekto-und endozervikalen

Zellen) mit Spatel +endozervikaler Bürste bei 2000 Abstrichen eine niedrige Rate an zytologischen Auffälligkeiten, die keine statistische Aussage hinsichtlich unterschiedlicher Detektionsraten für die verglichenen Methoden erlaubt. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der Gewinnung von endozervikalen Zellen gefunden werden .

- Valenzuela et al (28) vergleichen die endozervikale Bürste+Spatel mit dem Kombinationsabstrichträger Acellon Kombi und finden signifikant höhere Raten hinsichtlich der Gewinnung endozervikaler Zellen bei Verwendung von endozervikale Bürste+Spatel.
- Boardman et al (29) vergleichen die endozervikale Curette mit der endozervikalen Bürste sowohl hinsichtlich Testsensitivität der zytologischen Untersuchung als auch hinsichtlich Gewinnung endozervikaler Zellen und finden für beide Kriterien signifikant bessere Werte für die endozervikale Bürste. Goldstandard war bei allen 62 Patientinnen die Histologie. Die Randomisierung bezog sich auf die Reihenfolge der Benutzung der beiden Abstrichtechniken.

Klinische Studien:

- Kohlberger et al (30) vergleichen in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie (Deutschland) 7 verschiedene Abstrichträger und kommen zu dem Ergebnis, dass Watteträger und Schlingen die schlechtesten Ergebnisse hinsichtlich der Abstrichqualität erbringen. Die betrachteten Endpunkte bezogen sich auf gleichmäßige Zellverteilung und Präsenz endozervikaler Zellen, Detektionsraten bzw. Anteil an zervikalen Dysplasien wurden hier nicht evaluiert.
- Williamson et al (31) fanden in einer retrospektiven Studie an 126.000 Präparaten beim Vergleich von Cervex-Brush gegen Spatel+endozervikale Bürste eine niedrigere Detektionsrate für zytologische Anomalien für Cervex.Brush, obwohl die Rate an adäquaten Abstrichen (definiert durch einen repräsentativen Anteil sowohl der Endo-als auch der Ektozervix) bei Cervex-Brush signifikant war. Ob die höhere Rate an zytologischen Anomalien auch mit einer höheren Rate an zervikalen Dysplasien einherging, kann aus den Studienergebnissen nicht abgeleitet werden.

Bedeutung endozervikaler Zellen:

Zu diesem Themenkomplex liegen vier Studien vor:

Zur Frage der Korrelation von Entdeckungsraten von zytologischen Anomalien mit der Präsenz von endozervikalen Zellen im Abstrich ergibt eine prospektive klinische Studie (32), die 56.000 Abstriche einschließt, dass die Präsenz von mehr als 50 endozervikalen Zellen im Abstrich mit einer signifikant höheren Detektionsrate für Anomalien assoziiert ist (OR 2,1, 95% CI 1,8-2,4, P< 0,001) (32).

Celasun (33) findet in einer retrospektiven Studie an 1600 Präparaten ebenfalls signifikant höhere Detektionsraten für zytologische Anomalien, wenn endozervikale Zellen im Abstrich präsent sind.

Ob die Präsenz endozervikaler Zellen im Abstrich auch die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung relevanter zervikalen Dysplasien erhöht, kann nur durch langfristige follow up Studien belegt werden. Dazu liegen zwei epidemiologische Studien vor, die

nach der in der Metaanalyse berücksichtigten Studie von Kivlahan (22) publiziert wurden:

Siebers (34) findet in einer retrospektiven Analyse von Daten des niederländischen Pathologie-Registers (Abstriche von 167.000 Frauen) bei Abstrichen mit endozervikalen Zellen eine dreimal so hohe Rate zytologischer Anomalien gegenüber Abstrichen ohne endozervikale Zellen. Er schließt aus den Ergebnissen der Folgeabstriche bzw. Folge-Histologien, dass die tatsächliche Prävalenz zervikaler Dysplasien bei Frauen, deren Abstriche keine zervikalen Zellen enthalten, signifikant niedriger ist als bei Frauen mit endozervikal-positivem Abstrich und erklärt dies mit dem Umstand, dass bei hoch im Zervikalkanal liegender Transformationszone, die durch den Abstrichträger weniger gut erreichbar ist, möglicherweise eine niedrigere Empfindlichkeit gegenüber HPV- Infektionen vorliegt. Er empfiehlt im Fazit, bei Abwesenheit endozervikaler Zellen nicht automatisch einen Wiederholungsabstrich zu fordern, betont jedoch die Wichtigkeit der Dokumentation der Präsenz endozervikaler Zellen als Qualitätsindikator für den Abstrichnehmer.

Mitchell (35) findet bei einer retrospektiven Analyse von Daten aus dem australischen Zytologie-Register ebenfalls eine niedrigere Rate an histologisch gesicherten hochgradigen zervikalen Dysplasien in der Kohorte der Frauen, deren Abstriche keine endozervikalen Zellen aufwiesen. (In den betrachteten Kohorten, die zumindest einen Abstrich mit endozervikalen Zellen aufwiesen, wurden in bis zu 03 % glanduläre Neoplasien gefunden, in der Kohorte ohne endozervikale Zellen keines dieser Malignome)

Zuverlässigkeit der Beurteilung der Präsenz endozervikaler Zellen durch das zytologische Labor:

Eine vergleichende retrospektive Studie zur Frage der Zuverlässigkeit der Aussage „keine endozervikalen Zellen im Abstrich“ (36) ergab, dass bei einem Drittel der Abstriche bei einer Nachbefundung endozervikale Zellen gefunden wurden. Dies Ergebnis belegt, dass der Parameter der Abwesenheit endozervikaler Zellen durch Fehlbeurteilung im Labor bedingt sein kann und nicht zwangsläufig eine Folge der Abstrichtechnik ist.

Internationale Leitlinien

Die *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) empfiehlt (2003) zur Abstrichentnahme die Kombination von Spateln mit ausgezogener Spitze (extended tip) mit endozervikaler Bürste (37).

Die amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) empfehlen ebenfalls die Verwendung der endozervikalen Bürste (38) Das *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) empfiehlt die Kombination von Spateln mit ausgezogener Spitze mit endozervikaler Bürste (39).

Die Gesellschaft amerikanischer Zytopathologen empfiehlt die Kombination von Spatel mit Bürste, rät ausdrücklich von Watteträgern ab und präferiert Plastikspatel gegenüber Holzspateln (40).

Die Bundesärztekammer empfiehlt die Einstellung der Portio mit einem trockenen Spekulum und die Abstrichentnahme wahlweise mithilfe von Watteträger, „Spezialspatel“ bzw. einer Bürste (2).

Fazit

1. Es besteht keine Evidenz, dass die Verwendung von Gleitmitteln die Abstrichqualität beeinflusst.
2. Die Präsenz endozervikaler Zellen im Abstrich erhöht die Wahrscheinlichkeit der Detektion zytologischer Anomalien.
3. Die Präsenz endozervikaler Zellen im Abstrich kann als valider Qualitätsindikator für die Abstrichentnahme gewertet werden.
4. Die Verwendung einer Kombination aus extended-Tip Spatel und endozervikaler Bürste führt signifikant häufiger zur Gewinnung endozervikaler Zellen als andere Abstrichtechniken. Für den Regelfall sollte daher die Kombination von extended Tip- Spatel und endozervikaler Bürste empfohlen werden.

Literatur

- (1) American Society of Cytopathology. Cervical cytology practice guidelines. Acta Cytol 2001 Mar-Apr;45(2):201-26.
- (2) Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Deutsches Ärzteblatt 91. Jahrgang/Heft ; A: Seite 365-368B:Seite 298-300;C: Seite 267-269/11.Feb.1994
- (3) Amies AM, Miller L, Lee SK, Koutsky L. The effect of vaginal speculum lubrication on the rate of unsatisfactory cervical cytology diagnosis. Obstet Gynecol. 2002 Nov;100(5 Pt 1):889-92.
- (4) Harer WB, Valenzuela G Jr, Lebo D. Lubrication of the vaginal introitus and speculum does not affect Papanicolaou smears. : Obstet Gynecol. 2002 Nov;100(5 Pt 1):887-8)
- (5) Mitchell H, Medley G, Drake M. Quality control measures for cervical cytology laboratories. Acta Cytol 1988; 32:288-292.
- (6) Van der Graaf Y, Voojjs PG. False negative rate in cervical pathology. J Clin Pathology 1987; 40:438-42.)
- (7) Martin-Hirsch P et al. Collection devices for obtaining cervical cytology samples(Cochrane Methodology Review). The Cochrane Library, issue 4,2003, Chichester, UK:John Wiley&Sons, Ltd.).
- (8) Boon M, de Graff JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. Acta Cytol 1989;33:843-848.
- (9) Deckert JJ, Staten S, Palermo V. Improved endocervical cell yield with cytobrush. J Fam Pract 1988;26:639-41.
- (10) Kristensen GB, Holund B, Grinsted P. Efficacy of the Cytobrush versus the Cotton Swab in the collection of endocervical Cells. Acta Cytol 1989;33:849-51.

-
- (11) McCord ML, Stovall TG, Meric JL, Summitt RL, Coleman SA. Cervical cytology: a randomised comparison of four sampling methods. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1772-7.
 - (12) Neinstein LS, Rabinovitz S, Recalde AJ. Comparison of Cytobrush with cotton swab for endocervical cytological sampling. *J-Adolesc-Health-Care* 1989;10:305-7.
 - (13) Paraiso MF, Brady K, Helmchen R, Roat T. Evaluation of the endocervical Cytobrush and Cervexbrush in pregnant women. *Obstet Gynaecol* 1994;84:539-43.
 - (14) Pretorius RG, Sadeghi M, Fotheringham N, Semrad N, Watring WG. A randomised trial of three methods of obtaining Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1991;78:831-6.
 - (15) Schettino F, Sideri M, Cangini L, Candiani M, Zannoni E, Maggi R, Ferrari A. Endocervical detection of CIN Cytobrush versus Cotton. *Eur J Gynaec Oncol* 1993;14:234-6.).
 - (16) Kristensen GB, Holund B, Grinsted P. Efficacy of the Cytobrush versus the Cotton Swab in the collection of endocervical Cells. *Acta Cytol* 1989;33:849-51
 - (17) Szarewski A, Cuzick J, Nayagam M, Thin R. A comparison of four cytological sampling techniques in a genitourinary medicine clinic. *Genitourin Med* 1990;66:439-43.
 - (18) Szarewski A, Curran G, Edwards R, Cuzick J, Kocjan G, Bounds W, Gulliband J. Comparison of four sampling techniques in a large family planning center. *Acta Cytol* 1993;37:457-60.)
 - (19) Mauney M, Eide D, Sotham J. Rates of condyloma and dysplasia in Papanicolaou smears with and without endocervical cells. *Diagn Cytopathol* 1990;6:18-21
 - (20) Mitchell H, Medley G, Drake M. Quality control measures for cervical cytology laboratories. *Acta Cytol* 1988;32:288-292.
 - (21) Vooijs PG, Elias A, van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1985;29:323-8.
 - (22) Kivlahan C, Ingram E. Papanicolaou Smears Without endocervical Cells. *Acta Cytol* 1986;30:258-60.
 - (23) Boon ME, de Graaf Goilloud J, Kok L, Olthof P, van Erp E. Efficacy of screening of cervical squamous and adenocarcinoma. The Dutch Experience. *Cancer* 1987;59(a):862-6.
 - (24) Lavery C, Farnsworth A, Thurloe J, Bowditch R. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988;28:307-12.
 - (25) Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of CIN?. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991;98:588-91.

-
- (26) Risberg B, Andersson A, Zetterberg C, Nordin B. Cervex-Brush vs. spatula and Cytobrush. A cytohistologic evaluation. : J Reprod Med. 1997 Jul;42(7):405-8.
- (27) Jarvi K. Cervex brush versus vaginal-cervical-endocervical (VCE) triple smear techniques in cervical sampling. Cytopathology. 1997 Aug;8(4):282-8.
- (28) Valenzuela P, Martinez P, Santana A, Garrido N, Cano A, Aranz F. Comparison of cervical smears secured with different instruments. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Mar;80(3):262-6
- (29) Boardman LA, Mainz H, Steinhoff MM, Heber WW, Blume J. A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. Obstet Gynecol. 2003 Mar;101(3):426-30
- (30) Kohlberger PD, Stani J, Gitsch G, Kieback DG, Breitenecker G. Comparative evaluation of seven cell collection devices for cervical smears. Acta Cytol. 1999 Nov-Dec;43(6):1023-6.
- (31) Williamson SL, Hair T, Wadehra V. The effects of different sampling techniques on smear quality and the diagnosis of cytological abnormalities in cervical screening. Cytopathology. 1997 Jun;8(3):188-95.
- (32) Mintzer, M.; Curtis, P.; Resnick, J.C.; Morrell, D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. Cancer. 1999 Jun 25;87(3):113-7
- (33) Celasun B. Presence of endocervical cells and number of slides in cervicovaginal smears: differences in performance between gynecologists. . Acta Cytol. 2001 Sept-Oct;45(5):730-4.
- (34) Siebers AG, de Leeuw H, Verbeek AL, Hanselaar AG. Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. Cytopathology. 2003 Apr;14(2):58-65.
- (35) Mitchell HS. Longitudinal analysis of histologic high-grade disease after negative cervical cytology according to endocervical status. Cancer. 2001 Aug 25;93(4):237-40
- (36) Roberson J, Connolly K, St John K, Eltoum I, Chhieng DC. Accuracy of reporting endocervical component adequacy--a continuous quality improvement project. Diagn Cytopathol. 2002 Sep;27(3):181-4.
- (37) U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Cervical Cancer*. AHRQ Publication No. 03-515A, January 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervicalcan/cervcanrr.htm>
- (38) Centers for Disease Control and Prevention. Cervical cancer screening for women who attend STD clinics or have a history of STDs. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 2002 May 10;51(RR-6):57-9

- (39) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Cervical cancer screening. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2002 Jun. 24 p
- (40) Cervical cytology practice guidelines. American Society of Cytopathology. Acta Cytol 2001 Mar-Apr;45(2):201-26.

9.12 Bericht an die AG Zervixcarcinom Screening: Übersicht zur aktuellen Situation der nationalen und internationalen Qualitätssicherung Zervix-Zytologie

Vorgelegt von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Dezember 2003

Bestehende Regelungen

Vereinbarung zu Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGBV zur Durchführung von zytologischen Untersuchungen zur Diagnostik der Karzinome des weiblichen Genitale (2/92)

Inhalt: Strukturqualität zytologisch tätiger Ärzte einschließlich Prüfung mit Fallsammlung (einmalig, keine Rezertifizierung)

Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms (1)

Inhalte: Abstrichentnahme, maximale Präparateanzahl/CTA, Rescreening bei 20% der negativen Befunde und bei 100% der positiven Präparate, Dokumentation, Evaluation, Stichprobenprüfungen, Fortbildung CTAs, Fortbildungsverpflichtung Arzt.



Umsetzung auf Landesebene z.B.: KV SACHSEN-Anhalt, LÄK Mecklenburg-Vorpommern, KV Hessen (freiwillige Teilnahme, 2003, s.u.), LÄK BadenWürttemberg.

Daten zur Qualität der zytologischen Untersuchungen in Deutschland

Zu aktuellen Auswertungen der von der BÄK geforderten QS Berichte konnte lediglich eine Quelle gefunden werden:

Es liegt eine **Auswertung der LÄK Baden-Württemberg aus dem Jahre 1997** vor. Es wurden 223 Zytologie-Labors in Baden-Württemberg erfasst, von denen 219 ausgewertet werden konnten, dabei wurden 2 640 000 PAP-Abstriche erfasst. Zusammenfassend ergibt diese Auswertung, dass in Baden-Württemberg die Mehrzahl der Labors unter 10.000 Präparate pro Jahr befundete. Es bestanden weite Variationen hinsichtlich personeller und apparativer Ausstattung bzw. Prozessabläufen. Die Mehrzahl der Labors konnte eine Feinstatistik (Abgleich Zyto/Histobefunde) vorlegen.

Nationale und Internationale QS-Regelungen

USA: The CLIA guidelines, 1988 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) (2)

- Standardisierte Färbeprotokolle müssen vorhanden sein
- Max 12,5 Präparate pro Stunde (100 in 24 Stunden) dürfen pro Befunder beurteilt werden
- Alle auffälligen Befunde (reaktive und reparative Veränderungen, atypische Zellen) müssen vom Technical Supervisor (speziell ausgebildeter Technischer Assistent) bestätigt werden

- Mindestens 10% der negativen Präparate müssen von einem erfahrenen Supervisor (CTA mit spezieller Erfahrung) nachbefundet werden (Rescreening), Präparate von Patientinnen mit erhöhtem Risiko müssen im Rescreening enthalten sein. (das Labor muss klare Definitionen von erhöhtem Risiko, erhebbar aus den Anforderungsscheinen, erarbeitet haben)
- Bei neu auftretenden hochgradig pathologischen Zytobefunden müssen alle negativen Vorbefunde der zurückliegenden 5 Jahre erneut befundet werden.
- Bei allen Patienten mit histologisch gesicherten Befunden ab CIN 2 müssen alle dem Labor vorliegenden Befunde der letzten 5 Jahre erneut befundet werden.
- Jahresstatistik über Probenanzahl, Anzahl unauffällige, nicht repräsentative, auffällige Präparate nach Befundgruppen, Zusammenführung histologischer und zytologischer Befunde mit Anzahl diskrepanter Befunde, Rescreeningergebnisse der negativen Befunde.
- Vergleichsstatistiken jedes einzelnen Befunders im Vergleich zur Gesamtstatistik des Labors, bei auffälligen Diskrepanzen müssen Maßnahmen ergriffen werden
- Alle Präparate sind mindestens 5 Jahre lang aufzubewahren und müssen auffindbar sein
- Definierte Anforderungen an die fachliche Qualifikation der nichtärztlichen Mitarbeiter des Labors („Cytotechnologist und Cytology general supervisor)
- Jährliche Testung aller Befunder, angekündigte oder nicht angekündigte Prüfungen im betreffenden Labor

Europäische Leitlinien (in Erarbeitung)

- Mindestanzahl Präparate pro Jahr: 15.000
- Diagnostische Genauigkeit jedes einzelnen Befunders innerhalb eines Labors im internen wie externen Vergleich ist zu prüfen als auch die diagnostische Genauigkeit des Labors insgesamt gegenüber anderen Labors
- Mahnwesen
- Keine definierten Anforderungen an die Ausbildung der/des CTA
- Definierte Anforderungen an den erfahrenen CTA (Senior Cytotechnologist)
- Festlegung der Pflichten des ärztlichen Zytopathologen
- Anforderungen an Räumlichkeiten und apparative Ausstattung
- Standardprotokolle für Färbung und Befundung
- Rescreening auffälliger Befunde und definierter Fälle durch erfahrene Befunder
- Rescreening bestimmter definierter Präparate durch den ärztlichen Zytopathologen
- Nicht mehr als 6 Stunden Präparatbefundung pro Befunder pro Arbeitstag
- Nicht länger als 2 Stunden ununterbrochene Präparatbefundung
- Keine festgelegte Präparatehöchstzahl pro Stunde, Labor soll diese maximale Anzahl für die Befunder selber festlegen
- Screeningergebnis soll in maximal 10 Tagen vorliegen
- Labor muss die Abstrichentnehmer jährlich über nicht repräsentative Abstriche informieren
- Vorgaben für die Kommunikation der am Programm teilnehmenden Labors Abstrichentnehmer, Gynäkologen, evaluierenden Einrichtungen
- Keine Anforderung zum Rescreening negativer Präparate

Standardanforderungen an australische Laboratorien für die Zervixzytologie (3)

- Angabe zum Anteil der nicht bewertbaren Abstriche (Benchmark 0,5-5%)
- Anteil negativer, positiver, auffälliger Präparate mit Benchmarking
- Anteil der Frauen mit zytologisch hochgradiger Läsion, bei denen eine Histologie, die innerhalb von 6 Monaten durchgeführt wurde, eine hochgradige Läsion ergeben hat (Benchmark 65%)
- Anteil der Frauen mit **histologischer** CIN 3 mit auffälligem zytologischen Befund beim Rescreening der innerhalb der letzten 24 Monate als negativ beurteilten Präparate (falsch negative, Benchmark $\leq 20\%$)

(Als Alternative zum oben genannten. falsch negativ-Parameter):

- Anteil an Frauen mit einem **zytologischen** Befund einer hochgradigen Dysplasie, mit hochgradig dysplastischen Zellen beim Rescreening der innerhalb der letzten 24 Monate als negativ beurteilten Präparate (falsch negative, Benchmark $\leq 20\%$)

(„Dieser Parameter ist solange als Ersatz für die histologisch bestätigten CIN 3 Läsionen zu verwenden, wie keine funktionsfähigen Register für karzinomatöse Histologie- Befunde existieren und ist allenfalls als Interimslösung akzeptabel“)

BÄK Leitlinie (1)

- Vorgaben für Abstrichnehmer (Watteträger wird hier noch genannt)
- Screening von maximal 10 Präparaten pro Stunde durch nichtärztliche Befunder (kein Limit für den Arzt)
- Mindestens 20% der negativ befundeten Präparate müssen **vom Arzt** nachbefundet werden, außerdem alle auffälligen Präparate (ab IIk)
- Münchner Nomenklatur mit Beurteilung der Abstrichqualität und Begründung bei nicht ausreichender Qualität
- Positivenskartei
- Jahressammel- und Feinstatistik (falsch positive) mit Zusammenführung von zytologischen mit histologischen Befunden
- Aufbewahrungspflicht 10 Jahre
- Laufende Kontrolle des Ausbildungsstandes nichtärztlicher Mitarbeiter
- Entsorgung der Farblösungen gemäß gesetzlicher Bestimmungen
- Stichprobenprüfungen durch Kommission
- Fortbildungsverpflichtung Ärzte

Richtlinien KV Hessen

(bisher freiwillige Teilnahme, existiert erst seit 10/2002, bisher keine Auswertung erhältlich)

- EDV-Fallstatistik
- Praxisbegehungen
- Rescreening (5% der negativen Präparate, **durch CTA**, unter Einbeziehung der einem positiven Befund vorausgegangenen negativen Präparate).
- Auswertung der Rescreeningergebnisse und Ergreifen geeigneter Maßnahmen bei divergenten Befunden
- Münchner Nomenklatur mit Beurteilung der Abstrichqualität und Begründung bei nicht ausreichender Qualität
- Evaluation mit zahlenmäßiger prozentualer Verteilung der einzelnen Befundgruppen, Liste pathologischer Befunde zur Überprüfung der

-
- Durchführung von Kontrollabstrichen bei kontrollbedürftigen Befunden (Alles als Rückmeldung des untersuchenden Labors an den einweisenden Arzt)
 - Zusammenführung histologischer mit zytologischen Befunden
 - 10 Jahre Aufbewahrungspflicht
 - Detaillierte Vorgaben für räumliche und apparative Ausstattung
 - Fachliche Qualifikation des nichtärztlichen Befunders (MTAs mit Zusatzqualifikation oder ausgebildetes Personal mit Zertifikat DGZ oder IAC
 - Ab 15.000 Präparate/Jahr muss ein(e) so qualifizierte Mitarbeiterin/Mitarbeiterin vorgehalten werden (Nachweis durch Arbeitsverträge, Zeugnisse) Die Rescreeningpräparate müssen den jährlich anfallenden Präparaten zugefügt werden
 - Anforderung an Fortbildung (Ärzte und nichtärztliche Befunder): 40 Stunden Fortbildung pro zwei Jahre, nachzuweisen mit Zeugnissen
 - Checkliste der zu überprüfenden Anforderungen bei Praxisbegehungen

Zusätzlich zu den im Einzelnen dargestellten Richtlinien liegen Regelungen ähnlicher Art insbesondere aus den neuen Bundesländern und Baden- Württemberg vor (s.o). Darüber hinaus existieren in einzelnen Regionen teilweise bereits seit Jahren erprobte Maßnahmen zur Auswertung der Ergebnisse und deren ständige Anpassung und Weiterentwicklung.

Stand der Diskussion zum Rapid Review versus selektives Rescreening als Methode der internen Qualitätssicherung der Zervixzytologie

In USA wurde 1988 als Qualitätssicherungsmaßnahme die Anforderung eine sogenannten selektiven Rescreenings der negativ befundeten Präparate eingeführt, um als interne Qualitätskontrolle einen Anhalt für den Anteil falsch negativer Präparate zu erhalten.

Die Effektivität dieser Methode hinsichtlich einer Verbesserung der Sensitivität wird inzwischen angezweifelt. Mehrere wissenschaftliche Studien zum Vergleich des selektiven Rescreenings (komplettes zweites Screening, ca. 5-10 Minuten) eines zufällig ausgewählten Anteils der negativen Präparate mit einem sogenannten Rapid Review aller negativen Präparate (schnelles, oberflächliches Screening, 30-120 Sekunden, wobei nur einige wenige Strecken über den Objektträger gelegt werden (diagonal, lange, kurze Seite) oder mit Zufallssprüngen über den gesamten Objektträger) kommen zu dem Ergebnis, dass das Rapid Review effektiver und kostengünstiger ist als das selektive Rescreening (4,5). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2000, die 14 Studien zum Thema einschließt (6), ergibt eine höhere Effektivität und Kostengünstigkeit der Rapid Review –Methode gegenüber dem selektiven Rescreening .

Der NHS empfiehlt in seinem im Jahr 2000 revidierten Bericht zur Qualität der zervikalen Zytopathologie (7) das Rapid Review aller negativen und aller inadäquaten Abstriche als aktuell effektivstes Verfahren. Die Frage, ob die Methode nur von dafür besonders qualifizierten Untersuchern und nach einem definierten Schema durchgeführt werden sollte, wird angesichts mangelnder Evidenz offengelassen. Die Aufmerksamkeit sollte sich aktuell dem Ziel widmen, die Sensitivität des gesamten Labors als auch des individuellen Screeners mithilfe der Rapid Review-Methode zu evaluieren (der Begriff Sensitivität bezieht sich hier auf die Entdeckung auffälliger PAP-Befunde innerhalb des Labors, nicht auf die Entdeckung einer zervikalen Erkrankung einer Frau).

Fazit:

Es existieren keine bundesweit einheitlich umgesetzten Regelungen für Prozess- und Ergebnisqualität zytologischer Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Die bestehende bundesweit einheitliche Regelung zur Strukturqualität gemäß § 135 Abs. 2 SGB V bezieht sich auf Ärzte und beinhaltet eine einmalige Prüfung. Eine einheitliche Regelung zur Strukturqualität nichtärztlicher BefunderInnen besteht nicht.

International existieren erprobte Regelungen zu Struktur- und Prozessqualität, die eine Evaluation und ein Benchmarking erlauben.

Die in Deutschland seit 1993 existierende Leitlinie der Bundesärztekammer enthält umfangreiche Vorgaben zur Prozess- und Ergebnisqualität, die jedoch bisher nicht bundesweit umgesetzt wurden, eine aktuelle Auswertung von Jahresberichten aus Zytologie-Labors liegt nicht vor. Die Daten der vorliegenden Auswertung aus dem Jahr 1997 weisen auf bestehende Variationen bei der Prozessqualität hin. Daten zur Frage falsch negativer Befunde (Patientinnen mit invasivem Zervixcarcinom nach regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung) liegen nicht vor.

Im Rahmen einer Umstrukturierung des bestehenden Früherkennungsprogramms für das Zervixcarcinom sollte die Erstellung bundesweit einheitlicher Richtlinien zur Qualitätssicherung der Zervixzytologie nach § 136 a SGB V erwogen werden.

Literatur

- (1) Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Deutsches Ärzteblatt 91. Jahrgang/Heft ; A: Seite 365-368; B: Seite 298-300; C: Seite 267-269/11. Feb. 1994
- (2) Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, <http://cms.hhs.gov/clia>
- (3) Performance Standards for Australian Laboratories Reporting Cervical Cytology. Australian Government Publishing Service 1996. ISBN 0 644 47270 7
<http://www.health.gov.au/pcd/campaigns/publications/perform.pdf>
- (4) Faraker C, Boxer M, Rapid Review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. J Clin Pathol, 1996 Jul;49(7):587-91
- (5) Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. Acta Cytol. 1999 Jan-Feb;43(1):86-8
- (6) Arbyn, M, Schenck U, Detection of false negative PAP smears by rapid reviewing: A metaanalysis. Acta Cytol. 2000 Nov-Dec;44(6):949-57
- (7) Achievable standards, Benchmarks for reporting, and Criteria for evaluating cervical cytopathology. 2nd ed. Sheffield :NHSCSP publication no.1, 2000

9.13 Schreiben des Gemeinsamen Bundesausschusses an den Gemeinsamen Ausschuss Qualitätsvereinbarung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gem. § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss Prävention**

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Frau Dr. E. Pfenning

Telefon:
02241-9388-24

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
Edith.Pfenning@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Pfe/ha 2005-QS-Vereinbarung_Auffrage

Datum:
14. Februar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

Gemeinsamer Ausschuss Qualitätsvereinbarung
gem. § 135 Abs. 2 SGB V
Herrn Dr. Lubecki
Vorsitzender
c/o AOK-Bundesverband
Kortrijker Straße 1
53117 Bonn
Deutschland

Dringliche Bitte des UA Prävention um Erstellung einer Vereinbarung zur Qualitätssicherung der Zytologie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms gem. § 135 Abs. 2 SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Lubecki,

der vom Gemeinsamen Bundesausschuss eingerichtete Unterausschuss Prävention berät derzeit die Überarbeitung des bestehenden Programms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungs-Richtlinien (KFU-Richtlinien), die auch grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung enthalten wird. In diesem Zusammenhang haben sich die Mitglieder des Unterausschusses darauf verständigt, den Partnern der Bundesmantelverträge die Erstellung und Umsetzung einer Vereinbarung zur Qualitätssicherung der Zytologie gem. § 135 Abs. 2 SGB V zu empfehlen. Diese sollte die Möglichkeit einer Evaluation der Ergebnisqualität obligatorisch einschließen.

Nach einhelliger Auffassung sind valide Daten zu den Ergebnissen des Programms erforderlich, um Änderungen der Programmstruktur hinsichtlich ihrer Auswirkungen überprüfen zu können. Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Zervixzytologie sind als elementarer Faktor für eine Verbesserung des Gesamtprogramms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und daher als prioritär anzusehen. Zielsetzung der Arbeit im UA Prävention ist eine Überarbeitung des Programms bis zum Jahresende 2005. Da die Einführung geeigneter Zytologie - QS-Maßnahmen erhebliches Konfliktpotential birgt, sollte eine Bearbeitung dieses Themas zeitnah begonnen werden. Inhaltliche Vorarbeiten hierzu wurden im Rahmen der Beratungen des Unterausschusses geleistet und werden im Folgenden dargestellt.

Begründung

Derzeit existieren keine bundesweit einheitlich umgesetzten Regelungen bezüglich Prozess- und Ergebnisqualität zytologischer Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Die bestehende Regelung der Bundesmantelverträge zur Strukturqualität gemäß §135 Abs. 2 SGB V („Vereinbarung zu Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGBV zur Durchführung von zytologischen Untersuchungen zur Diagnostik der Karzinome des weiblichen Genitale“) bezieht sich auf die Qualifikationsvoraussetzungen der zytologisch tätigen Ärzte und beinhaltet eine einmalige Prüfung anhand einer Präparatesammlung.

Eine einheitliche Regelung zur Strukturqualität nichtärztlicher Befundung besteht nicht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV - Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg - AOK-Bundesverband, Bonn - BKK Bundesverband, Essen - Bundesknappschaft, Bochum - Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel - Deutsche Krankenhausgesellschaft, Düsseldorf - IKK - Bundesverband, Bergisch Gladbach - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln - Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg

Die Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms (1993) enthält umfangreiche Vorgaben zur Prozess- und Ergebnisqualität, die jedoch bisher nicht bundesweit umgesetzt wurden. Eine EU-Leitlinie zur Qualitätssicherung der Zytologie wird gegenwärtig erarbeitet, ein Publikationsdatum ist zur Zeit nicht absehbar.

Auf regionaler Ebene (einzelne KV-Bereiche) werden auf freiwilliger Basis qualitätssichernde Maßnahmen für Zytologielabors umgesetzt. Ebenso existieren in einzelnen Labors etablierte interne Qualitätssicherungssysteme.

Die vorliegenden Daten aus aktuellen in Deutschland durchgeführten klinischen Studien (1,2) und zurückliegende regionale Auswertungen von Jahresberichten zytologischer Laboratorien (3) weisen auf eine weite Variationsbreite der Befundqualität hin.

Die im öffentlichen Anhörungsverfahren eingeholten Stellungnahmen fordern mit hoher Übereinstimmung die Etablierung einer bundesweit einheitlichen Qualitätssicherung für die gynäkologische Zytologie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms. International existieren erprobte Regelungen zu Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, die eine Evaluation und ein Benchmarking erlauben.

Eckpunkte

Die im folgenden stichpunktartig genannten Inhalte sollten bei der Erstellung einer Vereinbarung berücksichtigt werden:

Personelle und apparative Anforderungen und Prozessqualität

- a) Anforderungen an die Qualifikation ärztlicher und nichtärztlicher Befunder (ZytoassistentIn)
- b) Fortbildungsverpflichtung
- c) Maximale Anzahl an befundeten Präparaten pro Stunde/Arbeitstag
- d) Vor-Ort-Befundung
- e) Vorgaben für den Arbeitsplatz (z.B. binokulares Mikroskop mit einer Mindestausstattung mit 10x und 40x Objektiven)
- f) Standardisiertes Färbeprotokoll
- g) Standard-Befundklassifikation (München II)
- h) Zweitbefundung auffälliger Präparate durch den ärztlichen Befunder
- i) Zweitbefundung unauffälliger Präparate (Selektives Rescreening versus Rapid Review)
- j) Zweitbefundung bei Risikokonstellationen (z.B. atrophisches Zellbild, anamnestische Risiken)
- k) Mindestmenge an befundeten Präparaten/Jahr pro Labor/pro Befunder
- l) Vorgaben für die Kommunikation mit dem abstrichentnehmenden Arzt (Rückmeldung zur Abstrichqualität)
- m) Mahnwesen (bei kontrollbedürftigen Befunden)

Ergebnisqualität

Jahresstatistiken

- a) Probenanzahl/Befunder/Labor
- b) Anzahl untersuchter Frauen
- c) Anzahl auffälliger, unauffälliger Präparate nach Befundgruppen
- d) Anzahl nicht oder eingeschränkt repräsentativer Präparate (z.B. technische Mängel, Anzahl Präparate ohne endozervikale Zellen)
- e) Zusammenführung histologischer und zytologischer Befunde

Evaluation

Vorgaben zur Evaluation der vorgelegten Jahressammelberichte und zur Rückmeldung an die Laboratorien.

Referenzen

- (1) **Petry KU, Menton S, Menton M 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 May 19;88(10):1570-7.
- (2) **Schneider A, Hoyer H, Lotz B. 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 Nov 20;89(6):529-34.
- (3) **Büttner HH, Marquardt K, Broschwitz u. et al.** Zytologische Krebsvorsorge am Gebärmutterhals: 6-Jahresergebnisse in Mecklenburg-Vorpommern. Stellungnahme an den gemeinsamen Bundesausschuss, Februar 2004.

Es ist ein Anliegen der Mitglieder des Unterausschusses, dass die Vereinbarung in enger Abstimmung mit dem Unterausschuss Prävention erarbeitet wird, da wesentliche Aspekte der Qualitätssicherung die Evaluation des Gesamtprogramms betreffen (z.B. Daten zur Ergebnisqualität, die ggf. im Rahmen der QS-Vereinbarung dokumentiert werden). Der Unterausschuss würde es sehr begrüßen, wenn die Qualitätsvereinbarung möglichst parallel zu der Überarbeitung des bestehenden Programms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms erarbeitet wird und bietet unterstützend an, dass die Mitglieder der vorbereitenden Arbeitsgruppe ihre bereits erarbeiteten Kenntnisse in die Beratungen einbringen.

Wir bitten Sie das Anliegen wohlwollend zu prüfen und das Thema prioritär zu behandeln und wären Ihnen dankbar für eine zeitnahe Rückmeldung.

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

Dr. E. Pfenning
Leiterin der Abteilung 1

nachrichtlich

Herrn Dr. Metzinger, Vorsitzender des UA Prävention
Herrn Dr. Rheinberger, stellv. Vorsitzender des UA Prävention
Herrn Dr. Hess, Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses

9.14 Gutachten des MDS "HPV-Test als Screening-Untersuchung"

(Beginn nächste Seite)



G-2 Gutachten:

**Eignung eines HPV-Tests
als Screening-Untersuchung
in der Früherkennung des Zervixcarcinoms**

31.08.2004

Fachbereich Evidenz-basierte Medizin

**Medizinischer Dienst der Spitzenverbände
der Krankenkassen e.V.**

Dr. S. Bauer, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS
Dr. S. Ziegler, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS

unter Mitarbeit von:

C. Arndt, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS

1 Zusammenfassung

Titel	G-2 Gutachten: Eignung eines HPV-Tests als Screening-Untersuchung in der Früherkennung des Zervixcarcinoms
Erstellt durch	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V., Fachbereich Evidenz-basierte Medizin
Auftraggeber	IKK-BV
Indikationen	gesunde Versicherte (Screening auf Bevölkerungsebene)
Maßnahme	HPV-Test (HC-2-Test und PCR-Methode)
Ziel	Untersuchung der Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixcarcinoms; dazu wurde untersucht, inwieweit sich die diagnostische Validität und der „ Nutzen “ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) der Zervixcarcinom-Früherkennung durch den Einsatz eines HPV-Tests im Vergleich zur jetzigen Früherkennung mit dem Pap-Test verändern
Design	Systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Basis von Publikationen, bestehend aus folgenden Arbeitsschritten: <ul style="list-style-type: none"> • Planungsphase (Konkretisierung des Vorgehens) • Durchführung einer systematischen Recherche sowie einer Umfeldrecherche • Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen anhand festgelegter Auswahlkriterien • Datenextraktion und kritische Bewertung der eingeschlossenen Publikationen • Erstellung des Gutachtens
Auswahlkriterien	Für die systematische Bewertung der Evidenzlage wurden klinische Studien berücksichtigt, die den „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz und/oder -Mortalität) eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) in der Früherkennung im Vergleich zur Früherkennung mit dem konventionellen Pap-Test untersuchen. Ebenfalls berücksichtigt wurden klinische Studien, die die diagnostische Validität eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) in der Früherkennung mit der des konventionellen Pap-Tests vergleichen. Modellbasierte Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt.
Datenlage	Es wurden 7 Studien mit insgesamt 55 817 Patientinnen identifiziert, die die Auswahlkriterien erfüllen. Diese stellen hier die Informationsgrundlage dar. Alle 7 Studien sind sogenannte Phase-3-Diagnostestudien. Sie vergleichen die diagnostische Validität eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) mit der diagnostischen Validität des Pap-Tests in einer Primärscreening-Situation. Studien, die den „Nutzen“ im Sinne der Auswahlkriterien untersuchen, wurden nicht gefunden.
Ergebnisse	Aus einer der 7 eingeschlossenen Diagnostestudien sind <i>unverzerrte</i> Schätzungen für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte zu erwarten. Allerdings liegen für diese Studie nur grobe Näherungen für die prädiktiven Werte vor. Die Ergebnisse der restlichen 6 Studien können aufgrund methodischer Mängel (Work-up-Bias und/oder wechselseitige Verblindung nicht gewährleistet) nur als Anhaltspunkte dienen. Die Ergebnisse der 7 Studien deuten darauf hin, dass der HPV-Test (bzw. eine Kombination aus HPV- und Pap-Test) einen besseren negativen prädiktiven Wert, aber einen schlechteren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test. Die absoluten Unterschiede zwischen den positiven prädiktiven Werten sind relativ groß (Größenordnung der positiven prädiktiven Werte: 15% für HPV-Test, 35% für Pap-Test). Die absoluten Unterschiede zwischen den negativen prädiktiven Werten sind klein (Größenordnung der negativen prädiktiven Werte: 99.8% für HPV-Test, 98.9% für Pap-Test); die Qualität der Studien bzw. der Studienergebnisse reicht nicht aus, um diese Unterschiede zuverlässig auf den Screening-Test zurückführen zu können. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede auf unterschiedliche Entnahmetechniken bei HPV- und Pap-Test zurückzuführen sind.

	<p>Die wenigen Daten zu Kombinationen aus HPV- und Pap-Test geben keinen Hinweis auf eine überlegene diagnostische Validität einer solchen Kombination gegenüber der alleinigen Anwendung des HPV-Tests.</p> <p>Für einen Vergleich der beiden HPV-Tests (HC-2, PCR) liegen keine aussagekräftigen Daten vor.</p> <p>Daten zum Nutzen (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) des Screenings mit dem HPV-Test (bzw. mit einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) im Vergleich zum Screening mit dem Pap-Test liegen nicht vor.</p>
Fazit	<p>Derzeit ist nicht ausreichend belegt, dass sich durch die Einführung eines HPV-Tests in das Zervixcarcinom-Früherkennungsprogramm die diagnostischen Eigenschaften des Programms verbessern werden. Ferner gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität durch die Einführung eines HPV-Tests in das Früherkennungsprogramm gesenkt werden.</p> <p>Darüber hinaus sind viele Fragen noch offen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm, das den HPV-Test umfasst, nicht ausgestaltet werden kann, z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welcher HPV-Test sollte verwendet werden? • Sollte der HPV-Test zusätzlich zum Pap-Test verwendet werden oder diesen ersetzen? • Falls beide Tests durchgeführt werden: Welche Konsequenzen sind bei Vorliegen eines positiven HPV-, aber eines negativen Pap-Befundes sinnvoll? <p>Zur Beantwortung dieser Fragen und insbesondere auch der Frage nach einem überlegenen Nutzen und einer überlegenen diagnostischen Validität laufen derzeit Studien bzw. sind in Planung.</p>
Empfehlung	<p>Der Auftraggeber wird gebeten, das Gutachten in die Beratungen der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixcarcinoms“ des Unterausschuss Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) einzubringen.</p>
Datum des Gutachtens	31.08.2004

2 Verzeichnisse

2.1 Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
2	VERZEICHNISSE.....	7
2.1	INHALTSVERZEICHNIS	7
2.2	TABELLENVERZEICHNIS	8
2.3	ABKÜRZUNGEN UND BEZEICHNUNGEN	8
3	FRAGESTELLUNG / AUFTRAG.....	10
4	BESCHREIBUNG DES MEDIZINISCHEN HINTERGRUNDES.....	10
5	BESCHREIBUNG DES ZU BEGUTACHTENDEN VERFAHRENS.....	10
5.1	PATHOPHYSIOLOGISCHE / TECHNISCHE GRUNDLAGEN.....	10
5.2	VERBREITUNG UND ANERKENNUNG	11
6	BESCHREIBUNG DES VORGEHENS.....	11
6.1	RECHERCHE	12
6.1.1	<i>Vorgelegte Unterlagen.....</i>	<i>12</i>
6.1.2	<i>Systematische Recherche.....</i>	<i>12</i>
6.1.3	<i>Umfeldrecherche</i>	<i>12</i>
6.2	AUSWAHL DER STUDIEN ANHAND DER AUSWAHLKRITERIEN.....	13
6.2.1	<i>Benennung der Auswahlkriterien.....</i>	<i>13</i>
6.2.2	<i>Vorgehensweise.....</i>	<i>14</i>
6.3	BEARBEITUNG DER AUSGEWÄHLTEN STUDIEN	15
6.3.1	<i>Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien</i>	<i>15</i>
6.3.2	<i>Zusammenfassende Bewertung</i>	<i>15</i>
7	ERGEBNISSE.....	15
7.1	ERGEBNIS DER RECHERCHE	15
7.2	DARSTELLUNG UND BEGRÜNDUNG AUSGESCHLOSSENER STUDIEN	16
7.3	STUDIENDATEN	17
7.3.1	<i>Einzeldarstellung der Studien</i>	<i>17</i>
7.3.2	<i>Zusammenfassende Darstellung.....</i>	<i>25</i>
8	DISKUSSION	35
9	FAZIT.....	40
10	REVIEW.....	41
11	ANHANG	41
11.1	RECHERCHE	41
11.2	AUSGESCHLOSSENE PUBLIKATIONEN	43
12	LITERATURVERZEICHNIS.....	49

2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der 3 gebräuchlichsten Klassifikationssysteme	9
Tabelle 2: Übersicht über die 6 HTA-Berichte (alle ausgeschlossen)	16
Tabelle 3: Kurzüberblick über die Qualität der eingeschlossenen Studien.....	19
Tabelle 4: Hauptcharakteristika der eingeschlossenen Studien.....	21
Tabelle 5: Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	29

2.3 Abkürzungen und Bezeichnungen

Diagnosestudie	Studie, die die diagnostische Validität eines diagnostischen Tests (z.B. des HPV-Tests) untersucht
Diagnostische Validität = diagnostische Güte = diagnostische Richtigkeit	Unter der diagnostischen Validität eines diagnostischen Tests (z.B. HPV-Test) wird seine Fähigkeit verstanden, Frauen mit Dysplasie („Kranke“) und Frauen ohne Dysplasie („Gesunde“) zuverlässig zu identifizieren. Die diagnostische Validität wird durch die Parameter Sensitivität und Spezifität beschrieben. Auch der positive und der negative prädiktive Wert dienen dazu, die diagnostische Validität zu quantifizieren.
HPV	Humane Papillomaviren
KI	Konfidenzintervall
Negativer prädiktiver Wert (des Screening-Tests), Abkürzung: NPW	Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau mit negativem Screening-Befund tatsächlich gesund ist
Pap-Test	Synonyme: Pap-Abstrich, Papanicolaou-Abstrichtest, zytologischer Abstrich, Zytodiagnostik, zytologische Diagnostik, Zytologie
Phase-3-Diagnosestudie, Phase-2-Diagnosestudie	Das angemessene Design zur Untersuchung der diagnostischen Validität des HPV- bzw. Pap-Tests ist eine Studie, in der bei jeder Frau sowohl der HPV- bzw. Pap-Test als auch das Referenzverfahren durchgeführt wird. Die in die Studie eingeschlossenen Frauen sollten dabei eine repräsentative Stichprobe darstellen – repräsentativ für die Screening-Population (in Deutschland). Man spricht dabei von einer Phase-3-Diagnosestudie nach der Definition nach Köbberling et al. (1991) ¹⁰⁶ . Es ist auch möglich, die diagnostische Validität in einer Phase-2-Diagnosestudie zu untersuchen. Hierbei wird eine Gruppe von Frauen mit Dysplasie („Kranke“) und eine Gruppe von Frauen ohne Dysplasie („Gesunde“) ausgewählt (geschichtete Stichprobe). Beide Gruppen werden mit dem HPV- bzw. Pap-Test untersucht. Eine Phase-3-Diagnosestudie besitzt eine größere Aussagekraft, da sie (bei adäquater Durchführung) im Unterschied zur Phase-2-Diagnosestudie eine Aussage über die diagnostische Validität in der klinischen Anwendungssituation (Bevölkerungs-Screening), insbesondere Aussagen zu den prädiktiven Werten, erlaubt.
Positiver prädiktiver Wert (des Screening-Tests), Abkürzung: PPW	Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau mit positivem Screening-Befund tatsächlich krank ist
Referenzverfahren = Referenztest; manchmal auch „Goldstandard“ genannt	Um im Rahmen einer Studie den wahren Zustand (Dysplasie ja/nein) einer Frau zu ermitteln, wird ein sogenanntes Referenzverfahren herangezogen. Dieses Referenzverfahren dient also als Surrogat für die „Wahrheit“.

Sensitivität (des Screening-Tests), Abkürzung: Sens	Wahrscheinlichkeit, dass eine tatsächlich erkrankte Frau vom Screening-Test entdeckt wird
Spezifität (des Screening-Tests), Abkürzung: Spez	Wahrscheinlichkeit, dass eine tatsächlich gesunde Frau vom Screening-Test negativ befundet wird
Verblindung = wechselseitige Verblindung = wechselseitige Blindheit	Der zu prüfende diagnostische Test wird ohne Kenntnis des Befundes des Referenzverfahrens durchgeführt <u>und</u> das Referenzverfahren wird ohne Kenntnis des Befundes des zu prüfenden diagnostischen Tests durchgeführt.
Work-up-Bias = Verifikationsbias (verification bias)	Positive und negative Befunde des diagnostischen Tests werden mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit oder in unterschiedlicher Weise abgeklärt. Wenn alle in die Studie eingeschlossenen Frauen sowohl mit dem zu prüfenden Screening-Test (Pap- oder HPV-Test) als auch mit dem Referenzverfahren untersucht werden, kann kein Work-up-Bias vorliegen. Wird hingegen der zu prüfende Screening-Test bei allen Frauen, das Referenzverfahren aber nur bei den Frauen, die im Screening-Test positiv waren, angewendet, so kann ein Work-up-Bias vorliegen. Falsch-negative Befunde des Screening-Tests werden übersehen.

Die folgende Tabelle stellt die Befundkategorien der drei gebräuchlichsten Klassifikationssysteme im Vergleich dar:

Tabelle 1: Gegenüberstellung der 3 gebräuchlichsten Klassifikationssysteme

Classification of Squamous Cell Abnormalities			
Description	CIN Grading	Bethesda System (1) (See 4 Below)	Class (outdated)
Normal	Normal	Normal	Class I
Atypia Reactive or Neoplastic	Atypia	ASCUS (2)	Class II
HPV	HPV	Low-Grade SIL (3)	Class II
Atypia with HPV	Atypia, "condylomatous atypia" and "koilocytic atypia"	Low-Grade SIL	Class II
Mild Dysplasia	CIN I	Low-Grade SIL	Class III
Moderate Dysplasia	CIN II	High-Grade SIL	Class III
Severe Dysplasia	CIN III	High-Grade SIL	Class III
Carcinoma in-situ	CIS	High-Grade SIL	Class IV
Invasive Cancer	Invasive Cancer	Invasive Cancer	Class V

1. Kurman, R.J., Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses, Springer-Verlag, New York, 1994
2. ASCUS: Atypical squamous or glandular cells of undetermined significance should be qualified further, if possible, as to whether a reactive or neoplastic process is favored.
3. SIL: Squamous intraepithelial lesion.
4. There will be a Bethesda III conference May, 2001 to further review and modify The Bethesda System (TBS).

Nach Papanicolaou wurden fünf Schweregradklassen von Pap I = Normalbefund bis Pap V = invasives Carcinom benannt. Um die Schwierigkeiten zur Abgrenzung der dazwischenliegenden Befunde (z.B. Pap II W = entzündliches Zellbild, Wiederholung erforderlich) zu verbessern, unterscheidet die CIN-Einteilung zervikale intraepitheliale Neoplasien nach Atypien und Dysplasien verschiedener Schweregrade. Mit dem Bethesda System wurde diese Differenzierung wieder aufgegeben; diese Nomenklatur wollte klarstellen, dass alle Abweichungen vom Normalbefund abklärungsbedürftig sind (d.h. in jeder Bezeichnung steckt immanent eine Aufforderung zum follow-up).

De facto sind alle Klassifikationstitel weiterhin im Gebrauch, was den Vergleich internationaler Studien erschwert und auch zeigt, dass die zytologische Diagnostik von morphologischen Kriterien ausgeht, deren definitorische Abgrenzung unter Fachexperten Schwierigkeiten bereitet.

3 Fragestellung / Auftrag

Mit Schreiben vom 30.7.2003 erweiterte der IKK-BV den bestehenden Auftrag an den MDS zur Früherkennung der Zervixcarcinomes, zusätzlich auch die Eignung des HPV-Tests als Screening Untersuchung zu bewerten. Konkret wurde gefragt, ob der HPV-Test als Ersatz für die Zervixcarcinom-Früherkennung mittels Pap-Abstrich geeignet ist und ob eine Kombination mit dem Pap-Abstrich als Früherkennungsuntersuchung auf Zervixcarcinom geeignet sein könnte.

Das Ziel des vorliegenden Gutachtens ist es deshalb, zu untersuchen, inwieweit sich die *diagnostische Validität* (prädiktive Werte) und der „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) der Zervixcarcinom-Früherkennung durch den Einsatz eines HPV-Tests im Vergleich zur jetzigen Früherkennung mit dem Pap-Test verändern, um so die Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung zu bewerten.

Da die momentane Datenlage die Ausarbeitung eines umfassenden G3-Gutachtens nicht sinnvoll erscheinen lässt, wurde mit den Auftraggebern vereinbart, ein „Kurzgutachten“ zu erstellen. Ein Schwerpunkt des Kurzgutachtens soll die Ausarbeitung derzeit noch offener Fragen zum Screening mit einem HPV-Test sein.

Auftragsgemäß bezieht sich das Gutachten ausschließlich auf die Anwendung eines HPV-Tests im **Primärscreening**.

4 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

Das etablierte Früherkennungsprogramm in Deutschland basiert auf der jährlichen Entnahme eines Abstrichs von der Portio mit Bewertung des zytologischen Befundes nach Papanicolaou. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei etwa 50% und ist verbesserungsbedürftig. Es handelt sich um eine subjektive Befundeinschätzung, die Erfahrung und Standardisierung verlangt. Hier ist mit qualitätssichernden Maßnahmen ein Verbesserungspotential erkennbar. Darüber hinaus wird eine instrumentelle Aufstockung der bisherigen Techniken im Screening diskutiert. Der Schwerpunkt dieses Gutachtens liegt auf der Einschätzung der Eignung des HPV-Tests. Es gibt darüber hinaus noch eine Reihe weiterer technischer Innovationen, deren Nutzen evaluiert werden müsste (z.B. Dünnschichtpräparate, DNA-Zytometrie). Auf diese Verfahren wird im vorliegenden Gutachten nicht eingegangen.

Weitere Informationen zum etablierten Zervixcarcinom-Früherkennungsprogramm finden sich im MDS-Gutachten „Altersgrenzen und Screeningintervalle in der Zervixcarcinom-Früherkennung mittels Pap-Test“ vom 26.11.2003¹³.

5 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

5.1 Pathophysiologische / technische Grundlagen

Alle derzeit marktgängigen HPV-Tests weisen virale DNA im Plattenepithel der Zervix uteri nach. Von den mehr als 75 bisher isolierten HPV Typen infizieren mehr als 30 verschiedene Typen den Genitaltrakt; 15 gelten derzeit als Hochrisiko-Typen.

Es gibt zwei Testverfahren, den HC-2-Test von Digene sowie die PCR-Methode, die z.Zt. nur in universitären Laboratorien angewandt wird. Während der HC-2-Test Gruppen ausgewählter Virusvarianten erkennt, dient die PCR-Methode der exakten Typisierung. Der HC-2-Test kann mit einer Hochrisiko-Sonde verwendet werden oder mit einer Hoch- und einer Niedrigrisiko-Sonde. Die Hochrisiko-Sonde erfasst 13 der 15 HPV-Hochrisiko-Typen. Für den Einsatz im Screening steht der HC-2-Test mit der *Hochrisiko*-Sonde zur Verfügung. Über Kreuzreaktionen mit Niedrigrisiko-Typen wurde berichtet. Digene arbeitet an der Weiterentwicklung der Testsonden; der Nachfolger des HC-2-Tests wird derzeit getestet.

5.2 Verbreitung und Anerkennung

Der HPV-Test wird derzeit von der Gesetzlichen Krankenversicherung bei Vorliegen eines unklaren oder auffälligen zytologischen Abstriches oder bei Zustand nach Präkanzerose bezahlt. Eine vertragliche Vereinbarung für dieses Procedere scheint nicht vorzuliegen. Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit für den Einsatz des HPV-Tests bei Verdacht auf Präkanzerose, also für die Pap-Gruppen IIID, IV oder V, wurden bisher nicht dargelegt.

Der HPV-Test als Primärscreening-Untersuchung ist in Deutschland keine GKV-Leistung. Er wird aber als „Individuelle Gesundheitsleitung“ (IGeL) angeboten.

Prof. Weissenbacher, Vorsitzender des „Kuratoriums Frau und gesunde Lebensführung“ hat zusammen mit der „Initiative HPV-Test – Frauen für bessere Krebsvorsorge“ (Schirmherrin: Prof. Rita Süssmuth) die Veröffentlichung der Studie von Petry et al. im Mai 2003 zum Anlass genommen, um auf die (aus seiner Sicht) eindeutigen Vorzüge eines Kombinationstests aus routinemäßigem PAP-Abstrich und einem HC-2-HPV-Test im primären Screening hinzuweisen. Bei negativem Ergebnis beider Tests könnten Frau und Arzt sich zu fast 100 Prozent sicher sein, dass sich in den nächsten fünf Jahren kein Gebärmutterhalskrebs entwickle; die Screeningintervalle könnten entsprechend auf drei bis acht Jahre verlängert werden.

Inwiefern der HPV-Test in anderen Gesundheitssicherungssystemen bereits Bestandteil der Versorgung ist, lässt sich zur Zeit nicht sicher angeben. In den USA hat die FDA den Test zwar zugelassen, die United States Preventive Services Task Force (d.h. die für die Implementierung von Präventionsmaßnahmen in die Versorgung maßgebliche Institution) aber hat sich wegen der noch nicht ausreichenden Evidenz gegen eine Aufnahme des HPV-Tests ins Primärscreening ausgesprochen. Für die Anwendung in Europa ist die Formulierung sowohl landesspezifischer als auch eines europäischen Screeningprotokolls unter Berücksichtigung eines kombinierten HPV/PAP-Tests Teil der Zielvorgaben eines EU-Forschungsprojektes, mit dem sich das „cervical cancer consortium Europe“ befasst.

6 Beschreibung des Vorgehens

Es wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage zum Nutzen bzw. zur diagnostischen Validität eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung auf der Basis von Publikationen vorgenommen. Dazu wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Planungsphase (Konkretisierung des Vorgehens)
- Durchführung einer systematischen Recherche sowie einer Umfeldrecherche
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Arbeiten anhand der Auswahlkriterien
- Datenextraktion und kritische Bewertung der eingeschlossenen Arbeiten

- Erstellung des Gutachtens

6.1 Recherche

6.1.1 Vorgelegte Unterlagen

Zu Beginn der Gutachtenerstellung wurde von der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ des Unterausschuss Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) eine Reference-Manager-Datenbank mit Abstracts und teilweise Volltexten zur Verfügung gestellt. Ferner lag die Literatur aus dem ersten Teil des Auftrags (Pap-Test) vor.

6.1.2 Systematische Recherche

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den folgenden **Datenbanken**: Cochrane Library, NLM PubMed, AnimAlt-ZEBET, Cancerlit, CCMed, DAHTA-Datenbank, DIQ-Literatur, Ethmed, GEROLIT, MEDIKAT, MEDLINE, Medline Alert, Oldmedline, Ärzteblatt-Verlagsdatenbank für Volltexte, Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte, Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte, German Medical Science, German Medical Science Meetings, XTOXLINE, Virtuelle Videothek für die Medizin, Embase (EM74) und Embase Alert und bei den folgenden **HTA-Institutionen** vorgenommen: CRD, EPTA, INAHTA, ÄZQ, ITA, ASERNIP-S, MSAC, FinOHTA, ANAES, CEDIT, NCCHTA, NICE, AETMIS, AHFMR, CCOHTA, CHSPR, CTFPHC, NZHTA, SBU, MTU-FSIOS/SNHTA, CAHTA/AATM, AHRQ, HTAC, ICSI, TEC, VA TAP.

Die Recherche in den Datenbanken wurde im März 2004 durchgeführt. Genauere Angaben zu den Datenbanken, zu ihren Zugängen, der Anzahl der Treffer und den Suchstrategien finden sich in Abschnitt 11.1. Auf eine mehrfache Anpassung der Suchstrategie wurde verzichtet. Es wurden Einschränkungen bezüglich des Dokumententyps (RCTs, Controlled Clinical Trials, Multicenter Study, Evaluation Studies, Clinical Trial, Editorial, Comment, Guideline) vorgenommen.

6.1.3 Umfeldrecherche

Frau Dr. Klug (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Klinikum der Universität Mainz) wurde aufgesucht, um insbesondere Informationen über eine von der Mainzer Gruppe geplante HPV-Studie zu erhalten. Ferner wurden

- Herr Prof. Iftner (Institut für Medizinische Virologie, Forschungssektion Experimentelle Virologie, Tübingen),
- Herr Prof. Magnus von Knebel Doeberitz (Institut für Molekulare Pathologie, Universität Heidelberg),
- Firma MTM Laboratories AG (Heidelberg)

kontaktiert und u.a. um die Zusendung weiterer Materialien gebeten.

Als Information im Sinne einer Umfeldrecherche wurden außerdem die Stellungnahmen herangezogen, die aufgrund der Ausschreibung des Fragenkatalogs zum Thema „Früherkennung des Zervixcarzinoms“ beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingingen. Das vorlie-

gende Gutachten ist auch Zuarbeit für die vom Unterausschuss „Prävention“ eingerichtete Arbeitsgruppe „Zervixcarcinom-Screening“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (s. Ergebnisvermerk der Sitzung vom 18.3.2004).

6.2 Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien

6.2.1 Benennung der Auswahlkriterien

Eine Studie wurde berücksichtigt, falls sie jede der folgenden Bedingungen hinsichtlich

- Studiendesign
- Verfahren
- Indikation
- verfügbarer Informationen

erfüllten:

Studiendesign:

Klinische Studien, die den „**Nutzen**“ eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung im Vergleich zur Früherkennung mit dem Pap-Test evaluieren, wurden eingeschlossen, sofern sie diese 3 Anforderungen erfüllen:

- Als (ein) Parameter für den „Nutzen“ wird in der Studie die Zervixcarcinom-Inzidenz und/oder die Zervixcarcinom-Mortalität verwendet.
- Der HPV-Test (oder eine Kombination aus HPV- und Pap-Test) wird mit dem konventionellen Pap-Test verglichen. Studien, die als Vergleich ausschließlich die Dünnschichtzytologie oder eine andere Modifikation des konventionellen Pap-Tests herangezogen haben, wurden nicht eingeschlossen.
- Die Studienteilnehmer sind für Deutschland repräsentativ. Insbesondere wurden nur Studien zum *Primärscreening* eingeschlossen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden klinische Studien, die die diagnostische **Validität** eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung mit der diagnostischen Validität des Pap-Tests vergleichen, sofern sie diese beiden Anforderungen erfüllen:

- Die diagnostische Validität des HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) wird mit der diagnostischen Validität des konventionellen Pap-Tests verglichen. Studien, die als Vergleich ausschließlich die Dünnschichtzytologie oder eine andere Modifikation des konventionellen Pap-Tests herangezogen haben, wurden nicht eingeschlossen.
- Es handelt sich um eine Phase-3-Diagnosestudie (siehe Seite 8) mit Studienteilnehmern, die für Deutschland repräsentativ sind. Phase-2-Diagnosestudien wurden nicht berücksichtigt.

Nicht berücksichtigt wurden **modellbasierte Untersuchungen**, da ihre Ergebnisse nur der Orientierung, nicht einem abschließenden Beleg der Eignung eines HPV-Tests im Screening dienen können, vergleiche unser Gutachten zum Pap-Test¹³ (Seite 49).

Verfahren:

jeder derzeit gebräuchliche und auf dem Markt befindliche HPV-Test, d.h. HC-2-Test oder PCR-Methode

Indikation:

Screening auf Zervixcarcinom als Früherkennungsmaßnahme (Bevölkerungs-Screening)

Verfügbare Informationen:

Eine Studie wurde berücksichtigt, sofern

- in der Publikation Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädikativem Wert des HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) und des Pap-Tests enthalten sind oder aus der Publikation abgeleitet (selbst berechnet) werden können

ODER

- in der Publikation Ergebnisse zum Einfluss eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) auf die Zervixcarcinom-Inzidenz und/oder -Mortalität im Vergleich zum alleinigen Pap-Test enthalten sind oder aus der Publikation abgeleitet (selbst berechnet) werden können.

Notation: Studien, die die Auswahlkriterien erfüllen, werden als „**eingeschlossene Studien**“ bezeichnet.

Studien, die die Auswahlkriterien nicht erfüllen, werden als „**ausgeschlossene Studien**“ bezeichnet.

6.2.2 Vorgehensweise

Die Recherche in PubMed, Embase und Embase Alert diente nur als mögliche Ergänzung zu DIMDI (freiverfügbare Datenbanken), d. h. es wurden nur Treffer aus diesen Datenbanken berücksichtigt, die nicht in den DIMDI freiverfügbaren Datenbanken zu finden waren. Da bei dieser Recherche mit Dokumenttyp eingeschränkt wurde, fanden sich im Abgleich Medline und Embase, Embase Alert für die Embase-Datenbanken keine Treffer, da diese Datenbanken keine Einschränkungen für die Dokumententypen zulassen. Die durch die Recherche erhaltenen Abstracts bzw. Titel wurden gelesen und es wurde entschieden, welche Artikel die oben aufgeführten Auswahlkriterien sicher nicht erfüllen. Diese Artikel wurden ausgeschlossen, die restlichen Artikel wurden als Volltexte beschafft. Jeder Volltext-Artikel wurde gelesen und es wurde anhand der Auswahlkriterien entschieden, ob er berücksichtigt wird oder nicht. Die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Artikel sowie weiterer relevanter Artikel wurden daraufhin geprüft, ob sie Hinweise auf weitere wichtige Quellen enthalten. Wurden solche Quellen identifiziert, wurden die Artikel beschafft und es wurde entschieden, ob sie die Auswahlkriterien erfüllen.

Alle durch die Recherche erhaltenen Artikel und Abstracts wurden in ein Literaturverwaltungssystem (Reference Manager®) eingegeben, mit Ein- oder Ausschluss gekennzeichnet und zur Einsicht archiviert.

6.3 Bearbeitung der ausgewählten Studien

6.3.1 Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien

Aus den eingeschlossenen Arbeiten wurden die Hauptcharakteristika der Studien sowie die Ergebnisse der Studien extrahiert.

Zu den extrahierten *Hauptcharakteristika* gehören u.a.

- die Information, ob es sich um eine Diagnosestudie oder um eine Studie zur Bewertung des Nutzens des HPV-Tests handelt,
- wesentliche Qualitätsmerkmale der Studien (bei Diagnosestudien: Vermeidung von Work-up-Bias, wechselseitige Verblindung),
- Anzahl eingeschlossener Frauen, Alter der Frauen, verwendeter HPV-Test (HC-2 oder PCR-Methode), Referenzverfahren (nur bei Diagnosestudien).

Die extrahierten *Ergebnisse* umfassen bei Diagnosestudien insbesondere die Sensitivität, die Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert des Pap-Tests und des HPV-Tests (bzw. der Kombination aus HPV- und Pap-Test). Auch die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden extrahiert.

Bei Bedarf wurden die Werte von den Autoren des vorliegenden Gutachtens auf der Basis der in den Studienpublikationen angegebenen „4-Felder-Tafeln“ selbst berechnet.

Bei Studien mit ähnlichen Charakteristika (z.B. selber Autorenkreis und ähnliche Anzahl von Patienten) wurde sorgfältig geprüft, ob es sich um Mehrfachpublikationen der selben Studie handelt. Bei den hier eingeschlossenen Studien kann deshalb davon ausgegangen werden, dass es sich tatsächlich um *verschiedene* Studien handelt.

6.3.2 Zusammenfassende Bewertung

Die zusammenfassende Bewertung der Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixcarcinoms erfolgte durch eine narrative, nicht-quantitative Zusammenfassung der eingeschlossenen Arbeiten.

7 Ergebnisse

7.1 Ergebnis der Recherche

In den kostenfreien verfügbaren Literaturdatenbanken des **Dimdi** (Medline und andere, siehe 11.1) wurden insgesamt 90 Treffer erzielt. 79 dieser Treffer wurden auf Basis des Abstracts ausgeschlossen, die restlichen 11 wurden als Volltexte beschafft. 8 der 11 Arbeiten erfüllten die Auswahlkriterien, waren aber bereits in der Reference-Manager-Datenbank der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ enthalten. Die Recherche in **PubMed** lieferte 76 Arbeiten; 50 davon waren doppelt mit denen aus den Literaturdatenbanken des DIMDI und 2 der restlichen 26 Arbeiten wurden als Volltexte bearbeitet. Keine der 2 Publikationen erfüllte die Auswahlkriterien. In der **Cochrane Library** fanden sich insgesamt 43 Treffer, 31

davon waren doppelt mit den „DIMDI-„ und „HTA-Treffern“. 3 der 12 restlichen Arbeiten wurden als Volltexte bearbeitet, aber keine der Arbeiten wurde eingeschlossen. Die Suche in den „HTA-Datenbanken“ ergab 23 Treffer. 6 der 23 Arbeiten wurden als Volltexte beschafft und bearbeitet; keine erfüllte die Auswahlkriterien. In **Embase** und Embase Alert fanden sich keine Treffer. Die Recherche bei den **HTA-Institutionen** ergab 1 Treffer, der aber nicht die Auswahlkriterien erfüllte. Durch das Prüfen der **Literaturverzeichnisse** der eingeschlossenen und relevanten Publikationen und der **Reference-Manager-Datenbank** der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ des Unterausschuss Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) wurden 7 Artikel identifiziert, die die Auswahlkriterien erfüllen.

Insgesamt wurden also 8 Arbeiten gefunden, die die Auswahlkriterien erfüllen. Genaue Angaben zum Ergebnis der Recherche finden sich in Abschnitt 11.1.

7.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien

Die Arbeiten, die nach Durchsicht des Abstracts oder des Volltextes ausgeschlossen wurden, sind in der Tabelle „Ausgeschlossene Publikationen“ (Abschnitt 11.2) mit dem jeweiligen Ausschlussgrund aufgeführt.

Die Recherche lieferte auch 6 HTA-Berichte zum Thema. Diese wurden ausgeschlossen, da die dort eingehenden Primärstudien im vorliegenden Gutachten bereits berücksichtigt wurden. Nähere Angaben hierzu finden sich in der nachfolgenden Tabelle:

Tabelle 2: Übersicht über die 6 HTA-Berichte (alle ausgeschlossen)

HTA	Im HTA eingeschlossene Studien, die (vermutlich) auch die Auswahlkriterien des vorliegenden Gutachtens erfüllen	Im vorliegenden Gutachten eingeschlossen?
Cuzick (1999) ⁴² , UK	Meijer (1999)	nein , da sich hierzu im HTA keine Quellenangabe findet – offenbar nur Kongressbeitrag (die im HTA angegebenen Informationen reichen nicht aus, um zu klären, ob die Auswahlkriterien aus 6.2.1 erfüllt sind)
	Clavel (1999) ³⁴	ja , aber als neuere Publikation: Clavel (2001) ³⁵
	Lörincz (1999)	nein , da sich hierzu im HTA keine Quellenangabe findet – offenbar nur Kongressbeitrag (die im HTA angegebenen Informationen reichen nicht aus, um zu klären, ob die Auswahlkriterien aus 6.2.1 erfüllt sind)
Hartmann (2002) ⁷¹ , US Preventive Task Force	keine	–
Lörincz (2003) ¹²⁰ [Übersichtsarbeit]	Schneider (2000) ¹⁹¹	ja
	Ratnam (2000) ¹⁷⁵	ja
	Clavel (2001) ³⁵	ja
	Sherman (2003b) ²⁰¹	ja
	Petry (2003) ¹⁷⁰	ja
MSAC (2003) ¹³³ , Australien	Clavel (2001) ³⁵	ja
	HART Study → als laufende Studie	ja , da Studie inzwischen abgeschlossen und publiziert: Cuzick (2003) ⁴³
	ARTISTIC (UK) → als laufende Studie	nein , da Studie offenbar noch bis 2006 läuft
	CCaST (Kanada) → als laufende Studie	nein , da Studie offenbar noch bis 2005 läuft
Noorani (2003) ¹⁶³ , CCOHTA, Kanada	Schneider (2000) ¹⁹¹	ja
	Ratnam (2000) ¹⁷⁵	ja
	Clavel (2001) ³⁵	ja
	Petry (2002) ¹⁶⁹	ja
	Coste (2003) ³⁷	ja
Thorp (2001) ²¹⁹ , ICSI	Clavel (1999) ³⁴	ja , aber als neuere Publikation: Clavel (2001) ³⁵

In 5 dieser 6 HTA-Berichte/Übersichtsarbeiten wurde auch die Studie von **Cuzick et al. (1999)**⁴¹ eingeschlossen. Im vorliegenden Gutachten hingegen wurde diese Diagnosestudie mit 2988 Frauen *ausgeschlossen*, da in die Studie ausschließlich Frauen ab einem Alter von

35 Jahren eingeschlossen wurden und deshalb die Population als für Deutschland nicht „repräsentativ“ eingeschätzt wurde. Der Einschluss dieser Studie wäre aber ebenfalls vertretbar gewesen. Hierdurch wird das Gesamtergebnis des Gutachtens nicht beeinflusst.

7.3 Studiendaten

7.3.1 Einzeldarstellung der Studien

Es wurden 8 Arbeiten identifiziert, die die in 6.2.1 beschriebenen Auswahlkriterien erfüllen. 2 der 7 Arbeiten beschreiben die selbe Studie. Da jede der beiden Arbeiten relevante Informationen zu dieser Studie enthält, die in der anderen Arbeit nicht enthalten sind, wurden beide Arbeiten eingeschlossen. Demzufolge werden in den 8 Arbeiten insgesamt **7 Studien** beschrieben, die die Auswahlkriterien erfüllen. Die Hauptcharakteristika dieser 7 Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

In einer der Studien (**Ratnam**) wurde sowohl der HC-2-Test als auch sein Vorgänger, der HC-1-Test, verwendet: In der ersten Hälfte des Studienzeitraums wurde der HC-1, in der zweiten Hälfte der HC-2 verwendet (siehe Tabelle 4). Der derzeit gebräuchliche HC-2-Test erfasst 13 der 15 HPV-Hochrisiko-Typen, der HC-1 hingegen erfasst nur 9 HPV-Hochrisiko-Typen. Bei 69% der in die Studien eingeschlossenen Frauen wurde der HC-1, bei 31% der HC-2 verwendet. Separate Auswertungen für den HC-1 und den HC-2 sind in der Publikation nicht dargestellt und aus der Publikation auch nicht ableitbar. Es ist deshalb diskutabel, ob diese Studie das Auswahlkriterium, dass der HC-2-Test oder die PCR-Methode verwendet wurde (siehe 6.2.1), erfüllt oder nicht erfüllt. Hier wurde sich, insbesondere auf Anregung der Arbeitsgruppe „Früherkennung der Zervixcarcinoms“ des Unterausschusses Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) für den Einschluss der Ratnam-Studie entschieden. Allerdings sind die Ergebnisse der Studie mit Vorsicht zu interpretieren, insbesondere hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den HC-2. Da der HC-1 vier HPV-Hochrisiko-Typen weniger erfasst als der HC-2, ist zu vermuten, dass er andere diagnostische Eigenschaften (insbesondere niedrigere Sensitivität) besitzt als der HC-2.

Die 7 Studien schließen zusammen 55 817 Frauen ein. Alle 7 Studien sind sog. **Phase-3-Diagnostestudien** (siehe auch Seite 8): Eingeschlossen wurde eine Primärscreening-Population von Frauen und bei allen Frauen werden der Pap-Test und der HPV-Test (bzw. eine Kombination aus HPV- und Pap-Test) angewendet. Außerdem wird bei *allen* Frauen (optimales Design) oder zumindest *einem Teil* der Frauen das Referenzverfahren angewendet. Zur Ermittlung der diagnostischen Validität des Pap-Tests wird dann der Pap-Befund der Frau mit ihrem Befund aus dem Referenzverfahren verglichen. Entsprechend wird zur Ermittlung der diagnostischen Validität des HPV-Tests (bzw. einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) der HPV- (bzw. Kombinations-) Befund der Frau mit ihrem Befund aus dem Referenzverfahren verglichen. Auf diesem Wege werden – über alle in die Studie eingeschlossenen Frauen hinweg – die Sensitivität, die Spezifität und die prädiktiven Werte in der Studie berechnet.

Eine Studie, die den „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung im Vergleich zur Früherkennung mit dem Pap-Test evaluiert, wurde nicht eingeschlossen. Es wurden zwar Hinweise auf geplante oder laufende Studien dieser Art gefunden (siehe 8), aber eine abgeschlossene solche Stu-

die, deren Ergebnisse bereits verfügbar sind (dies ist hier ein Auswahlkriterium), wurde nicht identifiziert.

Als HPV-Test wurde in 5 der 7 Studien der HC-2-Test verwendet, in einer Studie (Ratnam) wurden HC-1- und HC-2-Test verwendet (s.o.) und in einer Studie (Schneider) wurde die PCR-Methode verwendet. Der HC-2-Test wurde in allen 6 Studien mit der Hochrisiko-Sonde verwendet, siehe 5.1. In allen 6 Studien wurde der von der Herstellerfirma empfohlene Schwellenwert für den HC-2-Test verwendet ($RLU \geq 1$ pg).

Eine Kombination aus HPV- und Pap-Test wurde in 4 der Studien (Petry, Sherman, Cuzick, Ratnam) untersucht. In diesen 4 Studien wurde außerdem auch die alleinige Anwendung des HPV-Tests untersucht.

In allen 7 Studien wurde entsprechend der Auswahlkriterien der konventionelle Pap-Test, nicht etwa die Dünnschichtzytologie o.ä., angewendet. Der verwendete „Schwellenwert“ für den Pap-Test (Kriterium, welche Pap-Befunde als *positiv* eingestuft werden) variiert von Studie zu Studie, siehe Tabelle 4.

Als Referenzverfahren diente in 5 der 7 eingeschlossenen Studien die Kolposkopie mit histologischer Abklärung. In einer Studie (Schneider) wurde die alleinige Histologie als Referenzverfahren verwendet. In einer Studie (Sherman) war das Referenzverfahren ein bis zu 122-monatiges Follow-up mit histologischer Abklärung von Auffälligkeiten. Das Kriterium dafür, welche Befunde des Referenzverfahrens als *positiv* eingestuft werden (Definition von „krank“), ist in den meisten Studien: Läsionen \geq CIN 2. In einer Studie (Sherman) ist das Kriterium enger gefasst: \geq CIN 3; in einer Studie (Clavel) ist es weiter gefasst: \geq ASCUS.

Die Anzahl eingeschlossener Frauen schwankt in den 7 Studien zwischen 1757 und 20810.

Die beiden zentralen **Qualitätsmerkmale** von Phase-3-Diagnosestudien, die die Aussagekraft solcher Studien wesentlich beeinflussen, sind die **wechselseitige Verblindung** und das Vermeiden von **Work-up-Bias**, siehe Seite 8.

Die wechselseitige Verblindung ist in 2 der 7 Studien gewährleistet. In einer Studie (Coste) wurden sowohl die zu evaluierenden Tests (Pap und HPV) als auch das Referenzverfahren bei *allen* Frauen angewendet, so dass ein Work-up-Bias vermieden ist. In 4 Studien wurde zwar das Referenzverfahren nicht bei allen eingeschlossenen Frauen angewendet, aber es wurde eine „Korrektur“ für Work-up-Bias vorgenommen: In der Petry-, der Cuzick- und der Ratnam-Studie wurde aus den Frauen, die im HPV- und im Pap-Test negativ waren (und deshalb eigentlich nicht mit dem Referenzverfahren untersucht werden sollten), eine 5%-ige (bzw. eine 10%-ige) Zufallsstichprobe gezogen. Die Frauen dieser Stichprobe wurden mit dem Referenzverfahren untersucht, so dass ermittelt werden konnte, bei wie viel Prozent dieser Frauen *ohne* die Anwendung des Referenzverfahrens eine tatsächlich vorhandene Dysplasie (meist \geq CIN 2) übersehen worden wäre (Rate der Falsch-Negativen). Dieses Ergebnis wurde mittels eines statistischen Verfahrens von der 5%-igen bzw. 10%-igen Zufallsstichprobe auf alle Screeningtest-negativen Frauen „hochgerechnet“. Auf diese Weise wurden Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert berechnet, die für Work-up-Bias „korrigiert“ sind. In der vierten Studie (Schneider) wurde eine ähnliche statistische Korrektur vorgenommen. Allerdings wurde offenbar *keine Zufallsstichprobe* aus den Pap- bzw. HPV-Negativen gezogen (siehe Tabelle 4 für Details), so dass die für die Korrektur herangezogene Gruppe von Pap- bzw. HPV-negativen Frauen vermutlich *nicht repräsentativ* ist für *alle* Pap- bzw. HPV-negativen Frauen der Studie. Aus diesem Grund ist das dort

vorgenommene „Hochrechnen“ auf alle Pap- bzw. HPV-negativen Frauen problematisch und damit die Korrektur für Work-up-Bias wenig valide.

Aber auch die zunächst sinnvoll und valide erscheinenden Korrekturen bei Petry, Cuzick und Ratnam mittels einer 5%-igen bzw. 10%-igen Zufallsstichprobe sind *hier* mit Vorsicht zu interpretieren: Da die Prävalenz von Dysplasien gering ist (ca. 0.6-2.4%, s. Tabelle 5), müssten sehr große Stichproben von Pap- bzw. HPV-Negativen mit dem Referenzverfahren untersucht werden, um überhaupt mit ausreichend großer Wahrscheinlichkeit einige Frauen mit Dysplasie in der Stichprobe vorfinden zu können. Hinzu kommt, dass die Wahrscheinlichkeit, in der Stichprobe von Test-Negativen einige Frauen mit Dysplasie (Falsch-Negative) vorzufinden, von der Sensitivität des Screening-Tests abhängt. Je größer die Sensitivität ist, desto kleiner ist diese Wahrscheinlichkeit und desto größer müsste die Stichprobe sein. Außerdem wurde die angestrebte 5%-ige bzw. 10%-ige Zufallsstichprobe in den Studien nicht „erreicht“: In der Cuzick-Studie (HART) wurde eine 5%-ige Zufallsstichprobe bestehend aus 460 Frauen gezogen. Von diesen gingen allerdings nur 283 Frauen zur Kolposkopie; dies entspricht einer 3.1%-igen Stichprobe. In der Petry-Studie wurde ebenfalls eine 5%-ige Zufallsstichprobe von Frauen zur Kolposkopie eingeladen. 250 Frauen folgten der Einladung; dies entspricht einer 3.4%-igen Stichprobe. In der Ratnam-Studie war eine 10%-ige Zufallsstichprobe angestrebt, tatsächlich wurde eine 8.2%-ige Stichprobe erreicht. Aus den genannten Gründen dürften die hier verwendeten Zufallsstichproben deutlich zu klein sein, um eine wirkliche Korrektur für Work-up-Bias zu erlauben. Diese Problem wird auch allgemeiner für Diagnosestudien zu Früherkennungs-Maßnahmen gesehen und ist bei Abel (1993),¹ einem klassischen Lehrbuch zu Diagnosestudien, auf Seite 100 beschrieben.

In einer Studie (Sherman) wurden *keine* Maßnahmen ergriffen, um für Work-up-Bias zu korrigieren.

In 2 der 7 Studien ist *keines* der beiden Qualitätsmerkmale (wechselseitige Verblindung, Vermeiden von Work-up-Bias) erfüllt. In einer Studie sind beide Qualitätsmerkmale erfüllt. In 3 Studien ist die Verblindung nicht gewährleistet, es wurde aber eine Korrektur für Work-up-Bias vorgenommen. In einer Studie ist die Verblindung gewährleistet und es wurde eine Korrektur für Work-up-Bias vorgenommen, die allerdings nicht valide ist. Details finden sich in Tabelle 4, hier ein Kurzüberblick:

Tabelle 3: Kurzüberblick über die Qualität der eingeschlossenen Studien

Studie	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?
Clavel	nein	nein
Coste	ja	ja
Cuzick (HART)	Korrektur	nein
Petry	Korrektur	nein
Ratnam	Korrektur	nein
Schneider	(Korrektur)	ja
Sherman	nein	nein

In den Studien, in denen Work-up-Bias möglich ist, ist zu erwarten, dass die Sensitivitäten überschätzt und die Spezifitäten unterschätzt werden (Abel (1993)¹, Seite 98). Dies betrifft wegen der o.g. Probleme auch die Studien mit Korrektur für Work-up-Bias. In den Studien, in denen die wechselseitige Verblindung nicht gewährleistet ist, sind ebenfalls verfälschte / verzerrte Ergebnisse zur diagnostischen Validität des HPV- und Pap-Tests zu erwarten.

Demzufolge sind unverzerrte Schätzungen für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte nur aus einer der eingeschlossenen Studien (Coste) zu erwarten; dies ist die

kleinste der 7 Studien. Die Ergebnisse der anderen 6 Studien können *nur als Anhaltspunkte* für den Vergleich der diagnostischen Validität des HPV-Tests (bzw. Kombination aus HPV- und Pap-Test) mit der des Pap-Tests dienen.

Tabelle 4: Hauptcharakteristika der eingeschlossenen Studien

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Clavel (2001) ³⁵	7932	Frankreich (Reims)	08/97-02/01	MW: 34 SD: – Range: 15-76	Bethesda	HC-2	Pap: bei 2281 Frauen Spatel (konventioneller Pap), bei 5651 Frauen Bürste (flüssigkeitsbasierte Zytologie) HPV: Bürste	Kolposkopie, histologische Abklärung	NEIN (Referenzverfahren nur bei Pap-Positiven) Aber gewisse Nachverfolgung der anderen Frauen – allerdings nur mittels Pap- und HPV-Test: Bei Pap neg und HPV pos: erneuter Pap- und HPV-Test nach 6 Monaten Bei Pap neg und HPV neg: erneuter Pap- und HPV-Test nach 2 oder 3 Jahren (Routine))	NEIN (da nur Pap-Positive zur Kolposkopie)	≥ ASCUS	RLU ≥ 1 pg	≥ HSIL	bei 2281 Frauen konventioneller Pap, bei 5651 Frauen <i>flüssigkeitsbasierte Zytologie</i>
Coste (2003) ³⁷ , de Cremoux (2003) ⁴⁴	1757 (1323 mit HPV-Test)	Frankreich	09/99-05/00	MW: 33 SD: 11 Einschlusskriterium: ≥18	Bethesda	HC-2	Pap: Bürste oder Spatel HPV: aus Rest-Material des Pap-Abstriches	Kolposkopie, histologische Abklärung	JA (Referenzverfahren bei allen)	JA	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ HSIL	1785 Frauen eingeschlossen, davon 1323 Routine-Screening Kolposkopie wurde bei allen Frauen durchgeführt!
Cuzick (2003) ⁴³ „HART study“	10358	UK	08/98-11/01	MW: 42 SD: 9 Einschlusskriterium: 30-60	Bethesda	HC-2	Pap: Spatel HPV: Bürste	Kolposkopie, histologische Abklärung	Korrektur für Work-up-Bias Bei Pap-positiven Frauen: Kolposkopie Bei Frauen mit (HPV-pos und Pap-neg) sowie bei Frauen mit (HPV-pos und Pap-borderline) sowie bei Frauen mit (HPV-neg und Pap-borderline): Randomisierte Zuordnung zu C Kolposkopie oder → Kontrolle (mit Pap- und HPV-Test) zu 6 und 12 Monaten Bei allen anderen: 5%-Stichprobe zur Kolposkopie → dadurch statistische Korrektur für Work-up-Bias möglich	NEIN (da die Kolposkopierenden Zugang zu den Pap-Ergebnissen hatten)	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ mild dyskaryosis	

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Petry (2003) ¹⁷⁰	8101	Deutschland (Hannover + Tübingen)	12/98-12/00	MW: 42 SD: – Einschlusskriterium: ≥30	München II	HC-2	Pap: Routine meist Wattestäbchen HPV: Spezialinstrument	Kolposkopie, histologische Abklärung	Korrektur für Work-up-Bias (Referenzverfahren nur bei den Frauen, die entweder Pap≥IIw oder HPV-pos oder beides waren, sowie bei 5%-Stichprobe der restlichen Frauen → dadurch statistische Korrektur für Work-up-Bias möglich)	vermutlich NEIN (Kein Hinweis, dass Kolposkopie blind gegen Pap- und HPV-Befund. Vermutlich nicht blind, da nur die Test-Positiven zur Kolposkopie bestellt wurden (+5%-Stichprobe der Test-Negativen)	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ Pap III (auch ≥ Pap IIw)	8101 Frauen eingeschlossen, 8083 mit vollständigen Basaldaten, 7908 vollständige Daten im follow-up
Ratnam (2000) ¹⁷⁰	2098	Neufundland (Kanada)	11/96-08/98	MW: 30 SD: – Range: 18-69	Bethesda	bis 09/97: HC-1; danach HC-2	Bürste und Spatel	Kolposkopie, histologische Abklärung	Korrektur für Work-up-Bias (Referenzverfahren nur bei den Frauen, die entweder Pap-pos oder HPV-pos oder beides waren, sowie bei 10%iger Stichprobe der restlichen Frauen → dadurch statistische Korrektur für Work-up-Bias möglich)	NEIN (da die Kolposkopierenden die Screening-Ergebnisse kannten)	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ HSIL (auch: ≥ LSIL, ≥ ASCUS)	Bei 69% der Frauen wurde der HC-1, bei 31% der HC-2 durchgeführt. Separate Auswertungen der beiden Tests werden in der Publikation nicht berichtet. Zur Frage, ob und inwieweit das „Vermischen“ dieser beiden HPV-Tests problematisch ist, finden sich in der Publikation keine Aussagen.

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Schneider (2000) ¹⁹¹	4761	Deutschland (Ost-Thüringen)	01/96-10/98	MW: – SD: – Median : 35 Einschlusskriterium: 18-70	München II	PCR-Methode (16 Hochrisiko-HPV-Typen: dieselben 15 wie im HC-2 und Typ 66)	Bürste und Wattestäbchen	Histologie	(Korrektur für Work-up-Bias) Histologie nur bei den Frauen, die in mindestens <i>einem</i> der 3 Tests (Pap, HPV, Kolposkopie) positiv waren. Bei allen anderen erneute Untersuchung (Pap, HPV-Test, Kolposkopie) nach 4-8 Monaten. Es wurde eine „Korrektur“ für Work-up-Bias (Begg-Korrektur) vorgenommen. Sie erfolgte hier <i>nicht</i> , indem eine Zufallsstichprobe von Test-Negativen dem Referenztest unterzogen wurde. Vielmehr erfolgte die Korrektur für den HPV-Test offenbar auf Grundlage all der HPV-negativen Frauen, die im Pap-Test oder der Kolposkopie positiv waren und deshalb (s.o.) histologisch abgeklärt wurden. Analog erfolgte die Korrektur für den Pap-Test offenbar auf Grundlage all der Pap-negativen Frauen, die im HPV-Test oder der Kolposkopie positiv waren und deshalb histologisch abgeklärt wurden. Diese „Korrektur“ ist problematisch, da die einbezogene Gruppe von HPV- (bzw. Pap-) Negativen vermutlich <i>nicht repräsentativ ist für alle</i> HPV- (bzw. Pap-) Negativen der Studie.	JA	≥ CIN 2	–	≥ Pap III	Kolposkopie (ist hier NICHT Referenztest!) wurde bei <i>allen</i> Frauen durchgeführt. Ebenso HPV- und Pap-Test.

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Sherman (2003) ²⁰¹ "Portland-Studie"	20810	USA (Portland)	04/89-11/90	MW: 36 SD: – Range: 16-94 Einschlusskriterium: ≥16	Bethesda 2001	HC-2	Pap: Spatel und Bürste HPV: aus Spülflüssigkeit	Follow-up bis 122 Monate, histologische Abklärung (kein einheitliches, systematisches Follow-up, sondern Beobachtung im Rahmen des Routine-Screening-Programms (jährlicher Pap-Test))	NEIN	NEIN	≥ CIN 3	RLU ≥ 1 pg	≥ ASC	Frauen, die nicht zur jährlichen Screening-Untersuchung erschienen, wurden nicht „nachverfolgt“ (→ loss-to-follow-up) Der Umgang mit auffälligen Pap-Befunden ist nicht näher beschrieben („according to standard practice guidelines“). Beim weiteren Management wurden nur auffällige Pap-Befunde, nicht aber auffällige HPV-Befunde berücksichtigt.

– : keine Angaben verfügbar; Verblindung = wechselseitige Verblindung, siehe 8 für Definition; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Def. = Definition; RLU = relativ light unit

7.3.2 Zusammenfassende Darstellung

Die extrahierten Ergebnisse der 7 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Extrahiert bzw. selbst berechnet wurden im wesentlichen Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Pap-Tests, des HPV-Tests und der Kombination aus beiden (sofern verfügbar).

Die **prädiktiven Werte** stellen im Vergleich zu Sensitivität und Spezifität die klinisch **relevantere** Information dar, da sie insbesondere die Perspektive der Teilnehmerinnen am Früherkennungsprogramm widerspiegeln: Wenn ich ein positives Testergebnis habe, wie wahrscheinlich ist es dann, dass ich tatsächlich „krank“ bin (Dysplasie)? Wenn ich ein negatives Testergebnis habe, wie sicher ist es dann, dass ich tatsächlich „gesund“ bin (keine Dysplasie)?

Für die einzige der 7 Studien (Coste), die beide Qualitätsmerkmale (Verblindung, Vermeidung von Work-up-Bias) erfüllt und deshalb als einzige Studie valide, unverzerrte Ergebnisse liefern kann, sind in den Studienpublikationen *keine* Werte für die prädiktiven Werte berichtet und sie sind aus den dort angegebenen Daten auch nicht für beide Tests (HPV- und Pap-Test) direkt berechenbar. Deshalb wurde ersatzweise eine *grobe* Berechnung über die Bayes-Formeln angestellt, siehe auch Legende unter Tabelle 5.

HPV-Test vs Pap-Test:

In allen 7 Studien ist die *Sensitivität* des HPV-Tests deutlich besser als die des Pap-Tests, siehe Tabelle 5. Gleichzeitig ist in allen Studien die *Spezifität* des HPV-Tests schlechter als die des Pap-Tests. Der Vergleich der Konfidenzintervalle für die beiden Tests macht deutlich, dass hinsichtlich Sensitivität und Spezifität deutliche Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test bestehen.

Die überlegene Sensitivität des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test schlägt sich auch in einem besseren *negativen prädiktiven Wert* (NPW) nieder. Auch hier ist in allen 7 Studien der NPW-Schätzer des HPV-Tests höher als der des Pap-Tests. Während der Sensitivitäts-Unterschied zwischen HPV- und Pap-Test sehr groß ist, ist der Unterschied im NPW zahlenmäßig gering. Dies wird durch die geringe Prävalenz verursacht.

Die unterlegene Spezifität des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test schlägt sich in einem geringeren *positiven prädiktiven Wert* (PPW) nieder: Der PPW-Schätzer des HPV-Tests ist niedriger als der des Pap-Tests; dies gilt für alle Studien.

Die 7 Studien haben also durchgängig einen besseren NPW, aber einen schlechteren PPW des HPV-Tests im Vergleich zum Pap-Test beobachtet. Um sich einen ganz groben, ausschließlich orientierenden Überblick über die Größenordnung dieser Unterschiede zu verschaffen, wurde über die 7 Studien hinweg der arithmetische Mittelwert der PPW-Schätzer und der arithmetische Mittelwert der NPW-Schätzer gebildet^a:

NPW: ca. 99.8% für HPV und ca. 98.9% für Pap,
PPW: ca. 15% für HPV und ca. 35% für Pap.

^a Diese Mittelwert-Bildung liefert i.a. keine validen Schätzwerte, vor allem bei Heterogenität zwischen den Studien, die hier offenbar vorliegt. Die Zahlen dienen hier ausschließlich der cursorischen Orientierung.

Zur Interpretation:

Ein 99.8%-iger NPW des HPV-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen negativen HPV-Befund hat, ein noch 0.2%-iges Risiko hat, tatsächlich doch „krank“ zu sein. Während also vor Durchführung des HPV-Tests die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau krank ist, bei 1.5% lag^b (Prävalenz, vor-Test-Wahrscheinlichkeit), liegt sie nach der Testung – bei Vorliegen eines negativen Befundes – bei 0.2% (nach-Test-Wahrscheinlichkeit).

Ein 98.9%-iger NPW des Pap-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen negativen Pap-Befund hat, ein noch 1.1%-iges Risiko hat, tatsächlich doch „krank“ zu sein. Vor der Testung lag also die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau krank ist, bei 1.5%, danach bei 1.1%.

Ein 15%-iger PPW des HPV-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen positiven HPV-Befund hat, mit 15%-iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich „krank“ ist.

Ein 35%-iger PPW des Pap-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen positiven Pap-Befund hat, mit 35%-iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich „krank“ ist.

Der Unterschied zwischen dem positiven prädiktiven Wert des HPV- und des Pap-Tests ist relativ groß und erscheint auch klinisch relevant. Der Unterschied zwischen den beiden negativen prädiktiven Wert ist hingegen zahlenmäßig klein; ob er klinisch relevant ist, kann diskutiert werden: Einerseits erscheint ein Unterschied zwischen etwa einer 0.2%-igen und einer 1.1%-igen Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen eines negativen Screening-Befundes in Wahrheit doch „krank“ zu sein, von eher untergeordneter Bedeutung. Bezieht man diese „nach-Test-Wahrscheinlichkeiten“ jedoch auf die sehr geringe Prävalenz von etwa 1.5%, so erscheint der Unterschied zwischen einem „Restrisiko“ von z.B. 0.2 und 1.1% doch nicht vernachlässigbar.

Der beobachtete zahlenmäßig kleine Vorteil des HPV-Tests hinsichtlich des NPW wird durch die zum Teil unterschiedlichen **Abstrichtechniken** bei HPV- und Pap-Test etwas relativiert: In einigen Studien war die Abstrichtechnik für den HPV-Test besser als die für den Pap-Test. Dies gilt nicht für die Studie von Sherman, die das Material für die HPV-Tests aus Spülflüssigkeit nach Portiospülung gewonnen haben, mit Sicherheit aber etwa für die Studie von Petry, wo der Pap-Test mit einem Wattestäbchen, der HPV-Test aber mit einem Spezialinstrument abgenommen wurde. Von einer besseren Entnahmetechnik verspricht man sich im Vergleich zu einer schlechteren Entnahmetechnik weniger falsch-negative Befunde und somit einen höheren NPW. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass der höhere NPW des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test (zum Teil) durch die bessere Entnahmetechnik bedingt sein könnte. D.h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Anwendung der selben Entnahmetechnik der beobachtete Vorteil des HPV-Tests reduziert oder nicht mehr vorhanden sein könnte.

Die Coste-Studie verweist auf ein weiteres Problem: hier geht es nicht vorrangig um die Abstrichtechnik, sondern um die Reihenfolge der Testansätze aus dem gewonnenen Material – und damit um die Frage einer möglichen Beeinflussung des Testergebnisses, wenn der HPV-Test nach Anfertigung des Dünnschichtpräparats aus der verbleibenden Zellsuspension angesetzt wurde.

^b Der grobe Schätzwert von 1.5% für die Prävalenz wurde berechnet, indem der arithmetische Mittelwert der Prävalenzen der 7 Studien gebildet wurde.

Eine Diskussion der Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test wird hier nicht fortgesetzt, da zuvor die Verlässlichkeit der Studienergebnisse – auf diesen baut die Relevanzbetrachtung auf – zu bewerten ist.

Nur auf der Basis *valider* Diagnosestudien ohne wesentliche methodische Mängel ist es möglich, Unterschiede von der hier beobachteten Größenordnung zwischen den beiden NPW (z.B. 99.3% vs 100.0% in der Clavel-Studie) zuverlässig auf den Screening-Test (Pap vs HPV) zurückführen zu können. Bei Studien mit wesentlichen methodischen Mängeln kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese kleinen Unterschiede auf mögliche Verzerrungen innerhalb der Studien (z.B. Work-up-Bias) zurückzuführen sind.

Nur eine der hier eingeschlossenen Studien (Coste) ist eine valide Diagnosestudie, die restlichen 6 Studien besitzen mindestens einen gravierenden methodischen Mangel, siehe Abschnitt 7.3.1. Zur Coste-Studie liegen aber (siehe oben und Legende unter Tabelle 5) nur grob berechnete Näherungen für die prädiktiven Werte – ohne Angabe von Konfidenzintervallen – vor. Auch diese sind ungeeignet, um sicherzustellen, dass der HPV-Test tatsächlich einen höheren NPW besitzt als der Pap-Test (die Näherung beträgt ca. 99.9% für den HPV-Test und ca. 98.8% für den Pap-Test).

Folglich kann aus den eingeschlossenen Studien kein ausreichender Beleg für einen überlegenen negativen prädiktiven Wert des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test abgeleitet werden.

Weitere Überlegungen zur Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test sind deshalb nicht erforderlich.

Heterogenität zwischen den Studien:

Die Schätzer für die Sensitivität des HPV-Tests variieren in den 6 Studien zwischen 64% und 100%; die des Pap-Tests zwischen 14% und 78%. Die Spezifitäts-Schätzer des HPV-Tests schwanken zwischen 85% und 95%, die des Pap-Tests zwischen 95% und 99%. Die negativen prädiktiven Werte liegen zwischen 99.1% und 100.0% für den HPV-Test und zwischen 97.5% und 99.8% für den Pap-Test. Die positiven prädiktiven Werte reichen von 4% bis 36% für den HPV-Test und von 9% bis 71% für den Pap-Test.

Diese große *Heterogenität* zwischen den Studien lässt sich – zumindest teilweise – dadurch erklären, dass

- einige Studien die Kolposkopie bei *allen* Frauen durchführen, während andere sie nur bei *einem Teil* der Frauen (insbesondere bei den Pap- bzw. HPV-Positiven) durchführen,
- die Definition von „krank“ (das Kriterium dafür, welche Befunde des Referenzverfahrens als *positiv* eingestuft werden) zwischen den Studien variiert.

In den beiden Studien (Coste, Schneider), in denen *alle* Frauen kolposkopiert wurden, ist die Prävalenz – wie zu erwarten – am höchsten. Der auffallend hohe PPW des HPV-Tests und des Pap-Tests in der Schneider-Studie (36% bzw. 71%) ist vermutlich durch die höhere Prävalenz bedingt. In der Sherman-Studie sind der PPW des HPV- und des Pap-Tests im Vergleich zu den anderen Studien sehr gering. Die Ursache hierfür ist vermutlich, dass in dieser Studie die „engste“ Definition von „krank“ (\geq CIN 3) verwendet wurde.

Kombination aus HPV- und Pap-Test:

In 4 der Studien wurde auch eine *Kombination* aus HPV- und konventionellem Pap-Test untersucht. In allen 4 Studien sah die Kombination so aus, dass ihr Befund als positiv galt, wenn mindestens einer der beiden Einzeltests „positiv“ war. Die Ergebnisse zur diagnostischen Validität dieser Kombinationen unterscheiden sich kaum von den Ergebnissen des alleinigen HPV-Tests. Aus den (wenigen) vorhandenen Daten lässt sich deshalb kein diagnostischer Vorteil einer solchen Kombination gegenüber dem alleinigen HPV-Test ableiten.

HC-2 vs PCR-Methode:

In einer Studie (Schneider) wird die PCR-Methode als HPV-Test verwendet, in den übrigen Studien der HC-2 (bzw. in der Ratnam-Studie HC-2 und HC-1). In der Schneider-Studie wird zwar ein deutlich höherer PPW des HPV-Tests beobachtet als in den Studien mit HC-2, aber dies ist höchstwahrscheinlich *nicht* auf die Wahl des HPV-Tests zurückzuführen: Der im Vergleich zu den anderen Studien sehr hohe PPW wurde nicht nur für den HPV-Test, sondern auch für den Pap-Test beobachtet. Wie oben erläutert, ist dieser Effekt vermutlich darauf zurückzuführen, dass in dieser Studie *alle* Frauen kolposkopiert wurden und dadurch die Prävalenz höher ist als in den anderen Studien.

Deshalb lässt sich aus den eingeschlossenen Studien keine Aussage darüber ableiten, ob sich die beiden HPV-Tests in ihrer diagnostischen Validität unterscheiden.

Problemkonstellationen:

Der Anteil an problematischen Befundkonstellationen mit negativer Zytologie und positivem HPV-Test schwankt in den Studien zwischen 6% und 12%. Der Anteil ist höher, wenn mehr jüngere Frauen untersucht wurden. Es stellt sich allerdings die Frage, ob mit zunehmender Durchseuchung in der Population im Laufe der Zeit auch bei den älteren Frauen dieser Anteil steigt.

Limitationen der Studien:

In den eingeschlossenen Studien wurde ausschließlich die *einmalige* Testanwendung untersucht. Studien, die ein ganzes Früherkennungs-Programm (wiederholte Testanwendung in gewissen Zeitabständen) auf Basis des HPV-Tests mit einem Früherkennungs-Programm auf Basis des Pap-Tests hinsichtlich der diagnostischen Validität verglichen, wurden nicht gefunden.

Die eingeschlossenen Studien erlauben keine Aussagen zum „**Nutzen**“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. –Mortalität) des HPV-Tests im Vergleich zum Pap-Test. Studien, die den Nutzen evaluieren, wurden *nicht* gefunden. Es wurden lediglich Hinweise auf derzeit noch laufende Studien mit dieser Zielsetzung gefunden, siehe Abschnitt 8. Solange keine Ergebnisse solcher Studien vorliegen, sind Aussagen über den Nutzen nicht möglich.

Tabelle 5: Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Autor	Prävalenz (Referenzverfahren)	Anteil HPV-positiver Frauen	Anteil Pap-positiver Frauen	HPV-Test				Pap-Test				Kombination aus Pap- und HPV-Test				Problemkonstellation Pap-neg / HPV-pos	
				Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	PPW (KI)	NPW (KI)	Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	PPW (KI)	NPW (KI)	Definition der Kombination	Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	PPW (KI)		NPW (KI)
Clavel ³⁵	47/2281 (2.1%)	331/2281 (14.5%)	136/2281 (6.0%)	100% (94-100%)	87.3% (85.9-88.7%)	14% (10-18%)	100.0% (99.8-100.0%)	68% (55-79%)	95.3% (94.5-96.2%)	24% (16-31%)	99.3% (99.0-99.6%)	-	-	-	-	-	231/2281 (10%)
Coste ^{37,44}	41/1755 (2.3%)	-	34/1755 (1.9%)	96% (88-100%)	85% (83-87%)	ca. 13%	ca. 99.9%	51% (36-67%)	99% (99-100%)	ca. 55%	ca. 98.8%	-	-	-	-	-	-
Cuzick ⁴³	90/10358 (0.9%)	784/10358 (7.6%)	213/10211 (2.1%)	97% (91-99%)	93.2% (92.7-93.7%)	11% (9-14%)	100% (99.9-100.0%)	78% (68-86%)	98.6% (98.3-98.8%)	33% (27-40%)	99.8% (99.7-99.9%)	pos, falls Pap pos ODER HPV ≥ 2 pg	100% (96-100%)	94.0% (93.4-94.5%)	14% (12-18%)	-	614/10358 (6%)
Petry ¹⁷⁰	46/8083 (0.6%)	521/8083 (6.4%)	84/8083 (10.4%)	98% (86-100%)	95.3% (93.5-96.6%)	11% (8-14%)	100.0% (55.3-100.0%)	37% (24-52%)	99.4% (98.5-99.8%)	27% (18-39%)	99.6% (98.8-99.9%)	pos, falls Pap ≥ PapIw ODER HPV pos	100% (94-100%)	93.8% (91.8-95.3%)	9% (7-11%)	100.0% (98.8-100.0%)	478/8083 (6%)
Ratnam ¹⁷⁰	-	227/2098 (10.89%)	-	68% (-)	90.6% (-)	15% (-)	99.1% (-)	14% (-)	99.1% (-)	28% (-)	97.9% (-)	pos, falls Pap pos ODER HPV pos	72% (-)	90.3% (-)	16% (-)	99.2% (-)	-
Schneider ¹⁹¹	114/4761 (2.4%)	371/4719 (7.9%)	42/4734 (0.9%)	89% (81-99%)	93.9% (93.2-94.6%)	36% (30-41%)	99.6% (99.3-100.0%)	20% (11-29%)	99.2% (98.8-99.5%)	71% (41-95%)	97.5% (96.9-98.0%)	-	-	-	-	-	271/4761 (6%)
Sherman ²⁰¹	171/2081 (0.8%)	2979/20810 (14.3%)	654/20810 (3.1%)	64% (57-72%)	86.1% (85.6-86.6%)	4% (3-4%)	99.7% (99.6-99.7%)	35% (27-42%)	97.1% (96.9-97.3%)	9% (7-11%)	99.4% (99.3-99.5%)	pos, falls Pap pos ODER HPV pos	72% (65-79%)	85.0% (84.5-85.5%)	4% (3-5%)	99.7% (99.6-99.8%)	2562/20810 (12%)

- : keine Angaben verfügbar; Pap = konventioneller Pap; pos = positiv; KI = 95%-Konfidenzintervall; PPW = positiver prädiktiver Wert, siehe 8 für Definition; NPW = negativer prädiktiver Wert, siehe 8 für Definition

Petry (2003): Die angegebenen Schätzer für Sens, Spez, PPW, NPW sind für Work-up-Bias korrigiert (mithilfe der 5%-Stichprobe aus den HPV- und Pap-Negativen); die Werte wurden aus der Publikation extrahiert.

Coste (2003): Die angegebenen Werte für PPW und NPW wurden selbst berechnet, da sich keine Angaben in der Publikation fanden. Die Berechnung erfolgte über die Bayes-Formel, da die erforderlichen Angaben zur „direkten Berechnung“ (aus 4-Felder-Tafel) in den beiden Publikationen für den HPV-Test nicht verfügbar sind. Diese Angaben sind zwar für den Pap-Test verfügbar, so dass für diesen eine direkte Berechnung aus der 4-Felder-Tafel möglich ist (Ergebnis: PPW=62% (44-78%), NPW=98.8% (98.2-99.3%)). In der Tabelle sind aber auch für den Pap-Test die aus der Bayes-Formel berechneten prädiktiven Werte dargestellt, um einen Vergleich zwischen HPV- und Pap-Test anstellen zu können. Generell ist eine direkte Berechnung aus der 4-Felder-Tafel hier vorzuziehen, da sie die verlässlicheren Ergebnisse liefert. Eine Berechnung über die Bayes-Formel kann nur grobe Anhaltspunkte liefern. Die Ergebnisse für die Spezifität können für diese Studie nicht, wie bei den anderen Studien, mit einer Nachkommastelle angegeben werden, da in der Publikation nur die oben dargestellten Werte verfügbar sind.

Sherman (2003): Die hier dargestellten Werte für Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte wurden direkt aus der jeweiligen 4-Felder-Tafel berechnet (ohne Korrektur für loss-to-follow-up). Diese Berechnungen wurden durch die Autoren des Gutachtens vorgenommen. In der Publikation sind für PPW und NPW hingegen Werte aus Berechnungen angegeben, die zensierte Daten / loss-to-follow-up berücksichtigen (Kaplan-Meier-Methoden):

HPV: PPW= 6.9% (5.5-8.4%), NPW=99.1% (98.9-99.4%)

Pap: PPW=10.2% (7.6-12.9%), NPW=98.6% (98.3-98.9%)

Kombination: PPW= 6.8% (5.5-8.2%), NPW=99.2% (99.0-99.5%)

Cuzick (2003): Die hier dargestellten Werte für Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte für den HPV-Test und für den Pap-Test (nicht für die Kombination) wurden selbst berechnet. Als Berechnungsgrundlage dienten die in der Publikation verfügbaren 4-Felder-Tafeln. Es wurden deshalb nicht die in der Publikation angegebenen Werte übernommen, da dort Angaben zum NPW fehlen. Für die Kombination konnte keine eigene Berechnung durchgeführt werden, da die hierfür erforderliche 4-Felder-Tafel in der Publikation nicht verfügbar (und auch nicht ableitbar) ist. Die in der Publikation angegebenen Werte sind für Work-up-Bias korrigiert. Da jedoch in der 5%-Stichprobe der „doppel-Negativen“ (siehe oben) keine Fälle mit ≥ CIN-2 gefunden wurden, dürften sich diese Ergebnisse nicht relevant von den oben dargestellten unterscheiden. Tatsächlich unterscheiden sie sich aber beim Sens-Schätzer für den Pap-Test deutlich, der Grund hierfür ist unklar.

HPV: Sens=97% (91-99%), Spez=93% (93-94%), PPW=13% (10-16%)
 Pap: Sens=70% (59-80%), Spez=99% (98-99%), PPW=34% (28-41%)

Clavel (2001): Es wurden nur die Ergebnisse für den *konventionellen* Pap-Test (2281 Frauen), nicht die Ergebnisse für die flüssigkeitsbasierte Zytologie (5651 Frauen), extrahiert. Um die Validität des Pap-Tests mit der des HPV-Tests vergleichen zu können, ist es sinnvoll, die Validität des HPV-Tests nur für diejenigen Frauen zu berechnen, die den konventionellen Pap-Test erhielten. Die HPV-Ergebnisse für *alle* 7932 Frauen sind deshalb in der Tabelle nicht dargestellt.; diese Ergebnisse lauten (aus eigenen Berechnungen): Sens=100% (97-100%), Spez=86% (85-87%), PPW=11% (9-13%), NPW=100.0% (99.9-100.0%). Die oben angegebene Prävalenz bezieht sich entsprechend nicht auf alle eingeschlossenen Frauen, sondern nur auf die 2281 Frauen, die sowohl mit dem HPV-Test als auch mit dem konventionellen Pap-Test untersucht wurden. Die auf alle Frauen bezogene Prävalenz beträgt: 129/7932 (1.6%).

Schneider (2000): Die hier dargestellten Werte für Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte sind für Work-up-Bias korrigiert (Begg-Korrektur). Die Werte wurden aus der Publikation extrahiert. Berechnet man die Werte direkt (ohne Korrektur für Work-up-Bias) aus den 4-Felder-Tafeln, die aus der Publikation erhalten werden können, so ergibt sich:

HPV:	Sens=95% (89-98%),	Spez=94.3% (93.6-94.9%),	PPW=29% (25-34%),	NPW=99.9% (99.7-100.0%)
Pap:	Sens=18% (12-27%),	Spez=99.6% (99.3-99.7%),	PPW=50% (34-66%),	NPW=98.0% (97.6-98.4%)

Ratnam (2000): Die angegebenen Schätzer für Sens, Spez, PPW, NPW sind für Work-up-Bias korrigiert (mithilfe der 10%-Stichprobe aus den HPV- und Pap-Negativen); die Werte wurden aus der Publikation extrahiert. Angaben zu den zugehörigen Konfidenzintervallen finden sich in der Publikation nicht. Sie sind anhand der Informationen in der Publikation auch nicht berechenbar. Zusätzlich zu den oben dargestellten Werten sind in der Publikation die entsprechenden Werte auch ohne Korrektur für Work-up-Bias dargestellt:

HPV:	Sens=85%	Spez=58.0%	PPW=16%	NPW=97.7%
Pap:	Sens=21%	Spez=95.2%	PPW=28%	NPW=93.0%
Kombi:	Sens=91%	Spez=56.1%	PPW=16%	NPW=98.6%

Nachfolgend werden die 4 größten Studien weitergehend beschrieben und kommentiert. Für die beiden kleinsten Studien (Schneider, Coste) wird hierauf verzichtet, da sie sich in der Anzahl eingeschlossener Frauen deutlich von diesen 4 Studien unterscheiden.

Bei **Clavel et al.**³⁵ folgte der Abstrichentnahme eine kolposkopische Abklärung. Es kamen verschiedene Verfahren zur Herstellung des zytologischen Präparates zum Einsatz. In 2281 Fällen wurde ein konventionelles Präparat hergestellt, in 5651 Fällen kam die flüssigkeitsbasierte Zytologie zur Anwendung. 92% der entnommenen Abstriche erhielten Endocervixzellen. Alle zytologisch auffälligen Befunde wurden sofort kolposkopisch abgeklärt, Fälle der Problemkonstellation „Zytologie negativ, HPV positiv“ sechs Monate später zur Kontrolluntersuchung vorgesehen. Änderte sich dieser Befund nicht, dann erfolgte in sechs bis zwölf Monaten eine weitere Kontrolle.

Der hohe Abklärungsaufwand für diese Befundkategorie korrelierte mit einem hohen Lost to follow-up für die dritte Kontrolluntersuchung. Zur Bestätigung einer persistierenden Infektion erschienen von 231 noch 66 Patientinnen. Es resultiert ein Lost to follow-up von 71,4%. Leider lässt sich nicht feststellen, wie viele Untersuchungen tatsächlich nötig waren, um aus den eingangs identifizierten 231 Problemfällen 15 hochgradige Plattenepithelläsionen zu diagnostizieren. Im Vergleich zwischen konventionell erstelltem zytologischen Abstrich und dem Dünnschichtpräparat lässt sich festhalten, dass letzteres zwar in der Sensitivität Vorteile bietet, nicht aber hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes, auf den es in der Früherkennung aber ausschlaggebend ankommt. Auch die aus dem Dünnschichtpräparat gewonnenen positiven prädiktiven Werte aufgrund des HPV-Nachweises sind schlechter. Den besten positiven prädiktiven Wert für eine hochgradige Plattenepithelläsion weist die konventionelle Zytologie auf.

Die Auswertungen dieser Studie enthalten auch Daten für die positiven prädiktiven Werte differenziert nach verschiedenen hohen Virustitern. Sie liegen für konventionell erstellte Präparate deutlich besser als für Dünnschichtpräparate. In wie fern eine bessere Messbarkeit der Viruslast hier Fortschritte erbringt, bleibt abzuwarten. Darüber hinaus halten die Autoren eine Reihe von Studien für erforderlich, die das Abklärungsprocedere für die verschiedenen Fallkonstellationen besser erfassen und insbesondere mit gesundheitsökonomischen Daten hinterlegen sollten. Sie selber haben in ihrem Abklärungsalgorithmus keine Lösung für das Management der Problemkonstellation „Zytologie negativ, HPV positiv“ angeboten, die über eine Wiederholungsschleife alle sechs Monate hinausreicht.

Sherman et al.²⁰¹ legen die Ergebnisse einer großen amerikanischen Studie vor. Hier standen Daten von 20.810 Versicherten der HMO „Kaiser Permanente“ zur Analyse zur Verfügung. Im Screening wurden der Pap- und HPV-Test zeitgleich angewandt. Anschließend erfolgte ein Follow-up, für dessen Management allerdings die HPV-Ergebnisse nicht zur Verfügung standen. Die Aussagen zur Art des Follow-up sind dürftig („...according to standard practice guidelines“).

Bei der Erstuntersuchung hatten 654 Patientinnen einen auffälligen zytologischen Befund, 178 mindestens im Sinne eines LSIL.

Von den 171 mit CIN 3 oder höhergradigen Ca-Diagnosen indizierten Fällen waren 59 bereits bei der Eingangsuntersuchung auffällig (mind. ASC). Für diese Patientinnen errechnet

sich ein Inzidenz-Risiko im Follow-up, von 7.82% für die ersten 9 Monate, über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 122 Monaten ergibt sich eine kumulative Inzidenz von 10.22%.

Für diejenigen, deren Erstuntersuchungsbefund mindestens als LSIL aufgefallen war, lag die kumulative Inzidenz nach 122 Monaten noch höher, nämlich bei 16.90%, allerdings wären mit diesem Schwellenwert nur 39 der 171 späteren Carcinomfälle zu identifizieren gewesen.

Die Ergebnisdarstellung aus Tabelle 2 wirft die Frage auf, weshalb 8 der 59 Carcinomfälle trotz auffälliger Ausgangsbefunde erst nach 9 Monaten Follow-up als manifeste Krebserkrankungen identifiziert werden konnten.

123 spätere Krebspatientinnen fielen bei der Erstuntersuchung mit positiven Pap- und/oder HPV-Testergebnissen auf. Diese stellten 102 von insgesamt 118 Fällen, bei denen sich die Diagnose innerhalb von 45 Monaten bestätigte.

Insgesamt ließen sich im Follow-up nach 57 Monaten 22 Fälle mit vorangegangenem negativem Befund identifizieren. Für den negativen prädiktiven Wert der Testkombination errechneten die Autoren einen Wert von 99,21%. Die Konstellation der HPV-positiven, zytologisch aber unauffälligen Befunde wird als problematisch erkannt. Eine Lösung für diese Fallkonstellation wird allerdings nicht angeboten. Die Wirksamkeit des HPV-Tests im Primärscreening müsse in weiteren randomisierten Studien untersucht werden.

Petry et al.¹⁷⁰ berichten aus der Anwendung des HPV-Tests im Rahmen des deutschen Früherkennungsprogramms bei Frauen über 30 Jahren und stellen die Ergebnisse von insgesamt 8.466 aus der Routine rekrutierten Fälle dar. Vollständige Follow-up-Daten liegen von 7.908 Fällen vor. Hier wurde der HPV-Test im Routine-Screening zusätzlich zum üblichen Abstrich integriert. Auffälligkeiten jedweder Art sollten im Rahmen einer Experten-Kolposkopie abgeklärt werden. Von den 772 identifizierten Fällen mit einem identifizierten abklärungsbedürftigen Befund verweigerten 175 (21,6%) die Kontrolle. Letztlich konnten 86 Fälle diagnostiziert werden. Als Falldefinition lag $CIN \geq 2$ zugrunde. Bemerkenswert ist, dass es einen Fall gibt, der in der Zytologie mit Pap IIID aufgefallen war und HPV-negativ gewesen ist.

Die Autoren ziehen das Fazit, dass ein verbesserter, spezifischerer HPV-Test wünschenswert wäre und, dass es noch nicht genügend Daten gibt, um den protektiven Effekt der doppelt negativen Befundkonstellation aus Zytologie und HPV-Test zu beschreiben. Es besteht ein hohes Risiko für Übertherapie. Mehr Studien seien nötig, um den zeitlichen Verlauf des negativen prädiktiven Wertes für diese Ergebniskonstellation zu erfassen, damit eine evidenz-basierte Aussage für eine eventuelle Intervallverlängerung möglich wird.

Interessanterweise findet sich in den Stellungnahmen zur Ausschreibung des Fragenkatalogs im Deutschen Ärzteblatt auch ein Beitrag von Menton und Menton, den Mitautoren dieser letztgenannten Studie. Sie distanzieren sich von dem Ansinnen, man könne aus den Daten ihrer Studie die Einführung des HPV-Test im Primärscreening legitimieren. Es bestünde eine erhebliche Gefahr der Übertherapie mit negativen Nebenwirkungen (z.B. Anstieg der Frühgeborenenrate aufgrund unnötig durchgeführter Konisationen), deren Einfluss auch auf die Effizienz eines solcher Art modifizierten Früherkennungsprogramms unbedingt berücksichtigt werden müsse.

Im Dezember 2003 wurde die Studie von **Cuzick et al.**⁴³ aus Großbritannien vorgelegt. Im Rahmen einer Multicenter-Studie kamen Pap-Abstrich und HPV-Test im Primärscreening bei 11.085 Frauen zwischen 30 und 60 Jahren zur Anwendung. Der Frage nach der Notwendigkeit einer zügigen Abklärung gingen die Autoren im Rahmen eines randomisierten Ansatzes für auffällige Befundkonstellationen nach. 414 Frauen mit einer von den Autoren als „minimal abnormality“ bezeichneten Problemkonstellation („zytologisch negativ, HPV positiv“ oder grenzwertig auffällige Zytologie) wurden direkt einer Kolposkopie zugeführt. Bei 411 Frauen wurde der Befund nach sechs bis zwölf Monaten mit derselben Testkombination, nämlich Pap-Abstrich und HPV-Test wiederholt. Für 90 Fälle mit histologisch gesichertem Befund eines CIN2+ sind Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert aufgeführt. Zytologie und HPV-Test zusammen haben einen schlechteren positiven prädiktiven Wert als die konventionelle Zytologie allein.

Interessant ist auch der Versuch einer Korrelation des histologischen Befundes mit steigenden Virustitern. Demnach lässt sich nur für fortgeschrittene Auffälligkeiten eine Übereinstimmung mit sehr hohen Titergraden, nämlich über 10 RLU nachweisen. Insbesondere für die histologischen Normalbefunde zeigen sich Titerkonstellationen, die alle Stufen durchlaufen mit Maxima sowohl unter 0,3 wie auch über 10 RLU. Die Maßeinheit RLU (relativ light unit) bezieht sich auf den Eichwert von 1 pg/mL HPV DNA einer vorgegebenen Probe mit bekannter Viruskonzentration. Diese Daten verweisen auf die Notwendigkeit, die Korrelation zwischen Virustiter und Dysplasie-Wahrscheinlichkeit noch einmal gezielt zu untersuchen.

Als Ergebnis der randomisierten Studie bleibt festzuhalten, dass eine Fortentwicklung zu höhergradigen Dysplasiestufen in beiden Untersuchungsgruppen gleich verteilt war und sich insbesondere ein invasives Karzinom nicht finden ließ, so dass die Autoren der Ansicht sind, eine Kontrolle nach einem Jahr für diese auffälligen Befunde sei ausreichend. Diese Aussage ist mit einem erheblichen Bias behaftet, da erstaunlich viele Frauen mit einer „minimal abnormality“, die für eine Abklärung vorgesehen waren, diese Kontrolle nicht wahrnahmen. Von 536 mit der Befundkonstellation „Zytologie negativ, HPV positiv“ kamen 164 (30,6%), von 178 mit Borderline-Zytologie und negativem HPV-Befund 79 (44,4%) und von 78 Borderline-Zytologie mit positivem HPV-Test 23 zum Follow-up (29,5%) - das heißt, über die Hälfte ging im Follow-up verloren und das, obwohl unter Studienbedingungen mit erheblichem Aufwand gearbeitet wurde. Zum Teil wurden zwei neue Termine angeboten und die Frauen wurden telefonisch an ihr Versäumnis erinnert. In der Diskussion erfährt man, dass es einige Ethik-Komitees wohl nicht erlaubt hatten, den Frauen ein positives Testergebnis für HPV mitzuteilen. Hier zeigt sich ein ganz gravierendes Problem, dass nämlich der Abklärungsaufwand gerade für die als Problemfälle identifizierten Konstellationen nicht plausibel kommunizierbar und folglich nicht umsetzbar gewesen ist. Bei denen die zum Follow-up kamen, war eine Regression des ursprünglich positiven HPV-Befundes in einen negativen Testwert bei 45% der zytologisch unauffälligen und 35% der Borderline-Fälle festzustellen. Zur Sinnhaftigkeit der Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening werden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Unbedingt seien weitere Studien nötig um herauszufinden, ob die Inzidenz des Zervixcarcinoms mit Einführung des HPV-Test tatsächlich fällt. Im Rahmen des National Health Service sind drei Pilotprojekte aufgelegt, die bessere Daten zu einem risikoadaptierten Screeningintervall in Erfahrung bringen sollen (wobei zu berücksichtigen ist, dass das britische Früherkennungsprogramm von einem 3jährlichen Screening ausgeht).

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die 7 eingeschlossenen Studien:

- Eine Überlegenheit des HPV-Tests (bzw. einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) gegenüber dem Pap-Test hinsichtlich der **diagnostischen Validität** ist nicht ausreichend belegt.

Die bisherigen, allerdings nicht ausreichend validen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) einen besseren negativen prädiktiven Wert, aber einen schlechteren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test. Die Unterschiede (in absoluten Differenzen) zwischen den positiven prädiktiven Werten sind relativ groß (Größenordnung: PPW=15% für HPV-Test, PPW=35% für Pap-Test). Die Unterschiede (in absoluten Differenzen) zwischen den negativen prädiktiven Werten sind zahlenmäßig klein (Größenordnung: NPW=99.8% für HPV-Test, NPW=98.9% für Pap-Test); die Qualität der Studien bzw. der Studienergebnisse reicht nicht aus, um diese kleinen Absolut-Unterschiede zuverlässig auf den Screening-Test zurückführen zu können.

- Zu Kombinationen aus HPV- und Pap-Test liegen nur wenige Daten vor. Diese geben keinen Hinweis auf eine überlegene diagnostische Validität einer solchen Kombination gegenüber der alleinigen Anwendung des *HPV-Tests*.
- Für einen Vergleich der beiden HPV-Tests (HC-2, PCR) liegen keine aussagekräftigen Daten vor.
- Daten zum **Nutzen** (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) des Screenings mit dem HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) im Vergleich zum Screening mit dem Pap-Test liegen derzeit nicht vor.

8 Diskussion

Das Ziel dieses Gutachtens ist es, die Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixcarcinoms zu bewerten. Dazu wurde untersucht, inwieweit sich die diagnostische Validität und der „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) der Zervixcarcinom-Früherkennung durch den Einsatz eines HPV-Tests im Vergleich zur jetzigen Früherkennung mit dem Pap-Test verändern.

Derzeitige Evidenz

Eine überlegene **diagnostische Validität** des HPV-Tests (bzw. einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) gegenüber dem Pap-Test in der Zervixcarcinom-Früherkennung ist nicht ausreichend belegt. Die bisherigen, allerdings nicht ausreichend validen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) einen besseren negativen prädiktiven Wert, aber einen schlechteren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test.

Daten zum **Nutzen** (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) des Screenings mit dem HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) im Vergleich zum Screening mit dem Pap-Test liegen derzeit nicht vor.

Auch die Autoren der eingeschlossenen Studien halten die weitere Evaluation eines um den HPV-Test erweiterten Primärscreenings für erforderlich. Diese Aussage steht in deutlichem Gegensatz zu dem Fazit, das Lörincz und Richart¹²⁰ aus ihrer Meta-Analyse von zehn großen Studien zum Einsatz des HPV-DNA-Tests in Früherkennungsprogrammen ziehen. Vier der von ihnen berücksichtigten Studien finden sich aufgrund unserer Auswahlkriterien in diesem Gutachten wieder. Für alle errechneten Angaben zur diagnostischen Validität ergibt sich eine hohe Übereinstimmung. Auch die Überlegenheit der Testsensitivität mit dem HPV-Test ist unstrittig. Allerdings ergeben sich Diskrepanzen hinsichtlich des Stellenwerts, der noch offenen Fragen eingeräumt wird. Da die beiden Autoren die Sichtweise der Firma Digene vertreten, die den HC-2-Test vermarktet, ist dieser unterschiedliche Blickwinkel erklärlich.

Offene Fragen

In den derzeit vorliegenden und eingeschlossenen Studien wurden (siehe 7.3.2) zwar Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test beobachtet, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede gar nicht (oder nur teilweise) auf den Screening-Test zurückzuführen sind, sondern auf

- methodische Mängel der Studien oder/und
- unterschiedliche Entnahmetechniken bei HPV- und Pap-Test.

Es stellt sich deshalb die Frage:

- **Welche Ergebnisse liefern Studien, die keine methodischen Mängel aufweisen und außerdem bei Pap- und HPV-Test die gleiche Entnahmetechnik verwenden?**

Solche Studien sind erforderlich, um die Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung beurteilen zu können.

Die eingeschlossenen Studien geben, wie in 7.3.2 dargestellt, keinen Hinweis auf eine überlegene oder unterlegene diagnostische Validität einer **Kombination aus HPV- und Pap-Test** – also Anwendung des HPV-Tests *zusätzlich* zum Pap-Test – gegenüber der alleinigen

Anwendung des HPV-Tests. Es liegen allerdings bislang nur wenige Daten zur diagnostischen Validität einer Kombination vor; diese sind nicht dazu geeignet, Unterschiede zwischen einer Kombination und dem alleinigen *HPV-Test* aufzuzeigen. Deshalb ist die folgende Frage noch offen:

- **Sollte der HPV-Test zusätzlich zum Pap-Test oder anstelle des Pap-Tests eingesetzt werden?**

In den derzeit vorliegenden, abgeschlossenen Studien zum Primärscreening wird lediglich die *einmalige* Testanwendung des HPV-Tests (bzw. einer Kombination HPV / Pap) und des Pap-Tests evaluiert. Studien, die ein komplettes Früherkennungsprogramm – mit mehrmaliger Anwendung des Screeningtests in gewissen Zeitabständen – evaluieren, liegen offenbar nicht vor. Deshalb sind insbesondere diese Fragen derzeit unbeantwortet:

- **Welches Screening-Intervall ist bei Anwendung eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung sinnvoll?**
- **Ist es sinnvoll, bei einem negativen Pap- und einem negativen HPV-Befund das Screening-Intervall zu verlängern und wenn ja, um wie viel?**

Vielfach findet sich der Vorschlag, bei gleichzeitig negativem Pap-Test und negativem HPV-Test das Screening-Intervall zu verlängern. Empirische Belege dafür, dass dies ein sinnvolles Vorgehen ist, fehlen bislang. Außerdem gibt es, wie sich unserem Gutachten vom 26.11.2003 entnehmen lässt, hinreichende Gründe zur Verlängerung des Screeningintervalls bei entsprechender Screeninganamnese, *ohne* dass man dafür den HPV-Status der Patientin kennen muss. Der Ausschluss einer HPV-Infektion könnte diese Entscheidung zwar absichern, würde das Screeningintervall dann aber im Einzelfall vom Fortbestehen eines negativen HPV-Testergebnisses abhängig machen – und damit die Frage aufwerfen, in welchen Abständen bzw. unter welchen Umständen (z.B. Änderung im Sexualleben der Frau oder ihres Partners) der Test wiederholt werden sollte.

Die vorliegenden Studien erlauben, wie in 7.3.2 dargestellt, keinen Vergleich des HC-2-Tests mit der PCR-Methode. Die folgende Frage ist also noch offen:

- **Welcher HPV-Test (HC-2 oder PCR-Methode) ist sinnvoll?**

Die hier eingeschlossenen Diagnosestudien geben Hinweise darauf, dass der HPV-Test (ebenso wie auch die Kombination HPV / Pap) einen deutlich niedrigeren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test. Es stellt sich deshalb die Frage:

- **Gibt es HPV-Tests, die weniger falsch-positive Befunde produzieren?**

Die derzeit auf dem Markt befindlichen HPV-Tests, der HC-2 von Digene und der HPV-PCR-Test, untersuchen das gewonnene Zellmaterial nach einem Abstrich auf die Anwesenheit viraler DNA, das heißt, der Test erfasst eine Infektion, nicht aber eine Dysplasie. Insbesondere aus der Stellungnahme zum Fragenkatalog zum Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ von Prof. Magnus von Knebel Doeberitz, Prof. Harald zur Hausen und Frau Prof. Gisela Dallenbach-Hellweg an den Gemeinsamen Bundesausschuss sind einige wichtige Informationen zum pathophysiologischen Hintergrund der HPV-Infektion zu entnehmen. Diese beziehen sich eigentlich nicht auf den von der Arbeitsgruppe beim Gemeinsamen Bun-

desausschuss vor-gegebenen Fragenkatalog, sind aber zum Verständnis der Testvalidität so wichtig, dass sie hier erwähnt werden sollen. Prof. zur Hausen hat die persistierende Infektion durch sogenannte Hochrisikotypen der humanen Papillomaviren als wesentliche pathogenetische Ursache des Zervixcarcinoms identifiziert.

Bei akuten HPV-Infektionen werden virale Gene nur in den differenzierten Zellen des Zervix-Epithels aktiviert. Diese Infektionen sind harmlos und heilen spontan nach einigen Wochen bis Monaten wieder aus. In seltenen Fällen kann es zu einer Aktivierung viraler Gene in den Basalzellen des Epithels kommen, wodurch eine chromosomale Instabilität hervorgerufen wird. Dieser Prozess wird insbesondere dann als Initialzündung der Karzinogenese verstanden, wenn die viralen Gene E 6 und E 7 in den Basalzellen aktiviert werden. Es ist also nicht die Infektion, sondern nur der sehr selten auftretende aberrante Verlauf der High-risk-HPV-Infektion, der für die Pathogenese des Zervixcarcinoms relevant ist. Dies trifft auf maximal 10% der akuten Infektionen zu. Um also einen idealen Marker für den Übergang einer harmlosen Infektion in eine Dysplasie der Zervix uteri zu definieren, kommt es darauf an, dass dieser spezifisch die Expression der viralen Gene in der epithelialen Stammzellen anzeigen kann. Ein solcher Marker ist zur Zeit in der Entwicklung. Es handelt sich um den monoklonalen Antikörper p16INK4a. Der Test wird von einem Spin-off-Unternehmen des DKFZ in Heidelberg, MTM Laboratories AG entwickelt.

Nach erster erfolgreicher Anwendung an histologischen Präparaten, sind inzwischen zwei Testkits auf dem Markt, der zweite weist p16INK4a aus zytologischen Abstrichen nach. Die besten Ergebnisse werden an LBC-Präparaten erzielt, allerdings sind die Protokolle in der technischen Durchführung noch sehr heterogen. Derzeit werden Studien vorbereitet, die die Validität dieses Test mit jener der (flüssigkeitsbasierten) Zytologie und dem Nachweis einer HPV-Infektion vergleichen. Um exakte Analysen des positiven und negativen Prädiktionwertes der verschiedenen Diagnostikverfahren vornehmen zu können, sollen als Referenz kolposkopisch gewonnene Biopsate untersucht werden (Mitteilung Prof. Magnus von Knebel Doeberitz, 18.5.2004).

Die Bedeutung eines positiven HPV-Tests ist vom Kontext des vorliegenden zytologischen Befundes abhängig:

Handelt es sich um Kombinationen mit PAP IIID, IV oder V, dann ergibt sich allein aus der Zytologie das Abklärungserfordernis, diesem Präkanzeroseverdacht durch eine gezielte Biopsie nachzugehen.

Handelt es sich um eine Borderline-Zytologie, kann ein positiver HPV-Test dazu beitragen, eine höhergradige intra-epitheliale Neoplasie in einem Zeitraum von 2 Jahren schneller zu erkennen, da die HPV-positiv markierten Fälle früher und gezielter der kolposkopischen Abklärung zugeführt werden könnten. Dieses Ergebnis resultiert aus der ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS)²¹⁷, die 2003 veröffentlicht wurde. Allerdings lassen sich die Rahmenbedingungen der Studie nicht unmittelbar auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da alle primär als ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) beschriebenen Proben einer zusätzlichen Dünnschichtaufbereitung unterzogen wurden, aus der heraus dann auch der HPV-Test erfolgte. Eine solche Aufbereitung wird unter deutschen Versorgungsbedingungen durch ein zweizeitiges Vorgehen realisiert; dies entspricht dem sekundären Einsatz des HPV-Tests im Rahmen der weiteren Abklärungsdiagnostik. Da Cuzick für 35% der Borderline-Fälle in 6 – 12 Monaten eine Regression des HPV-Testergebnisses be-

schreibt, erscheint es durchaus vertretbar, die Patientin zu dieser zweiten Untersuchung nach 6 Monaten wieder einzubestellen.

Die Befundkonstellation „Pap-negativ, aber HPV-positiv“ kommt in den 6 eingeschlossenen Studien bei ca. 6-12% der Screening-Teilnehmerinnen vor, ist also nicht selten. Bei näherer Betrachtung erweist sich diese Konstellation als echtes Dilemma: Das positive Testergebnis identifiziert einen Viruskontakt, der pathophysiologisch zu weit von der Krebsentstehung entfernt ist, um mit diesem Befund eine belastbare Vorhersage zum Risiko der Krebsentstehung zu gewinnen. Es bleibt dem behandelnden Arzt überlassen, wie er mit den beiden sich widersprechenden Informationen umgeht. Entweder er vertraut der Zytologie (und geht davon aus, dass es sich um eine passagere Virusinfektion handelt) oder er betrachtet das positive HPV-Ergebnis als beunruhigend (und veranlasst z.B. eine Laservaporisation des Zervixepithels, in der Hoffnung mit Zerstörung der Wirtszellen auch den Virus zu beseitigen).

Der wahrscheinlichste Lösungsversuch besteht allerdings darin, den Test zu wiederholen: um den Preis einer weiteren Unsicherheit. Ein wiederholt positives Ergebnis könnte auch anzeigen, dass eine Reinfektion mit einem neuen Virusstamm stattgefunden hat, ohne dass eine persistierende Infektion mit Beteiligung der Basalzellschicht vorliegt.

Damit der potentielle diagnostische Vorteil auch in einem klinischen Benefit für Screening-Teilnehmerinnen (geringere Zervixcarcinom-Inzidenz / -Mortalität) resultieren kann, ist es insbesondere erforderlich, *sinnvolle* Konsequenzen aus dieser Befundkonstellation zu ziehen. Es stellen sich deshalb die folgenden offenen Fragen:

- **Welche Konsequenz ist bei Vorliegen eines negativen PAP und eines positiven HPV-Befundes sinnvoll?**
- **Welcher Stellenwert kommt klinischen Co-Faktoren bei der Bewertung dieser Kategorie der Unklarheit zu? Sollte dafür ein Score entwickelt werden?**
- **Wie lassen sich HPV-positive Befunde spezifisch therapieren?**
- **Wie lässt sich ein wiederholt positiv ausgefallener HPV-Test als persistierende Infektion beschreiben, wenn dabei nicht sicher ist, dass derselbe Virusstamm positiv gemessen wurde?**

Last, not least ist zu berücksichtigen, dass bei Einsatz des HPV-Testes im Primärscreening etwa 90% der unauffälligen Abstriche einem zusätzlichen, teuren Test unterzogen würden, damit die Aussage „negative is negative“ getroffen werden kann.

Laufende Studien

Ein Teil, aber keineswegs alle der oben genannten, derzeit noch offenen Fragen wird zur Zeit im Rahmen eines **EU-Forschungsprojektes** untersucht, mit dem sich das „cervical cancer consortium Europe“ befasst. Es geht hauptsächlich darum, den negativen Vorhersagewert eines HPV-/PAP-negativen Befundes über einen Zeitraum von fünf Jahren für das kombinierte Testverfahren zu ermitteln. Dafür wurden Patientinnen aus sieben laufenden Studien in sechs Europäischen Ländern kolposkopisch nachuntersucht. Die Daten werden im Rahmen eines Simulationsmodells auch gesundheitsökonomisch aufbereitet. Die gesamte Studie läuft bis Ende 2004, Ergebnisse sind Mitte 2005 zu erwarten.

Noch dieses Jahr sollen die Ergebnisse einer Studie aus Dänemark zur Publikation eingereicht werden, die den Unterschied der Vorhersagewahrscheinlichkeit auf eine höhergradige

Dysplasie zwischen HPV- und PAP-negativem Befund gegenüber einem nur PAP-negativem Befund quantifiziert. Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang wird sein, zu welchem Preis ein potentieller Vorteil erkaufte werden müsste.

In UK läuft seit 2001 eine große randomisierte Studie (**ARTISTIC**, „a randomised trial in screening to improve cytology“),^{133;152} in der die eingeschlossenen Frauen auf 2 Gruppen randomisiert werden:

- 1) Ergebnisse des HPV-Tests werden aufgedeckt und für das weitere Management der Frau verwendet
- 2) Ergebnisse des HPV-Tests werden verdeckt gehalten und für das weitere Management der Frau *nicht* verwendet.

Alle Frauen werden sowohl mit der Flüssigzytologie als auch mit einem HPV-Test untersucht. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 28 000 Frauen. Ein Ziel der Studie ist es offenbar, die gemeinsame Verwendung von HPV-Test und Flüssigzytologie mit der alleinigen Verwendung der Flüssigzytologie hinsichtlich der CIN-3-Rate zu 3 Jahren zu vergleichen (MSAC (2003)¹³³, Seite 26+27). Der Abschluss der Studie wird für 2006 erwartet, publizierte Studienergebnisse für 2008.

Auch in Kanada läuft seit 2002 eine randomisierte Studie (**CCaST**, „cervical cancer screening trial“). Die eingeschlossenen Frauen werden auf 2 Gruppen mit 2 verschiedenen Screening-Strategien randomisiert (MSAC (2003)¹³³, Seite 26+27):

- 1) zuerst Materialgewinnung für den Pap-Test, danach für den HPV-Test
- 2) zuerst Materialgewinnung für den HPV-Test, danach für den Pap-Test.

Alle Frauen werden sowohl mit dem Pap-Test als auch mit einem HPV-Test untersucht. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 12 000 Frauen. Ein Ziel der Studie ist es offenbar, die beiden Screening-Strategien hinsichtlich der Entdeckungsrate von HSIL und invasiven Carcinomen zu vergleichen. Der Abschluss der Studie wird für 2005 erwartet.

Von der **Mainzer Gruppe** wird nach Auskunft von Frau Dr. Klug vom 19.01.2004 derzeit eine *Machbarkeitsstudie für eine große randomisierte Studie* zum Vergleich von konventionellem Screening mittels Pap-Test mit einem Screening, das auf einer Kombination aus Pap- und HPV-Test basiert. Ein Ziel der Machbarkeitsstudie wird voraussichtlich sein, die diagnostische Validität des Pap-Tests, eines HPV-Tests und einer Kombination aus Monolayer-Zytologie und HPV-Test zu untersuchen. Das zweite Ziel der Machbarkeitsstudie wird voraussichtlich sein, den Einfluss von Einladungsmodellen auf die Teilnahmerate zu untersuchen.

Diese derzeit laufenden bzw. geplanten Studien zeigen, dass international die **Notwendigkeit von randomisierten Studien**, die den „Nutzen“ eines auf einem HPV-Test basierenden bzw. um einen HPV-Test erweiterten Screeningprogramms vergleichen mit dem Nutzen eines auf dem alleinigen Pap-Test basierenden Screeningprogramms, **gesehen wird**. Sie zeigen ferner, dass solche randomisierten Studien realisierbar sind.

9 Fazit

Derzeit ist nicht ausreichend belegt, dass sich durch die Einführung eines HPV-Tests in das Zervixcarcinom-Früherkennungsprogramm die diagnostischen Eigenschaften des Programms verbessern werden. Ferner gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität durch die Einführung eines HPV-Tests in das Früherkennungsprogramm gesenkt werden.

Das Ersetzen des Pap-Tests durch den HPV-Test oder das zusätzliche Anwenden des HPV-Tests zum Pap-Test stellt eine deutliche Veränderung des jetzigen Früherkennungsprogramms dar. Bevor solch eine Veränderung eingeführt wird, sind nicht nur Belege dafür, dass die Veränderung die *diagnostischen Eigenschaften* verbessert, sondern vor allem auch Belege dafür, dass sie den *Nutzen* des Programms hinsichtlich Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität erhöht, zu fordern. Eine Veränderung eines Früherkennungsprogramms, das einen nachgewiesenen Nutzen besitzt, sollte empirisch begründet sein.

Darüber hinaus sind derzeit viele Fragen noch offen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm, das den HPV-Test umfasst, nicht ausgestaltet werden kann. Beispiele sind:

- Welcher HPV-Test sollte verwendet werden?
- Sollte der HPV-Test zusätzlich zum Pap-Test verwendet werden oder diesen ersetzen?
- Falls beide Tests durchgeführt werden: Welche Konsequenzen sind bei Vorliegen eines positiven HPV-, aber eines negativen Pap-Befundes sinnvoll?

Zur Beantwortung dieser Fragen und insbesondere auch der Frage nach einem überlegenen Nutzen und einer überlegenen diagnostischen Validität laufen derzeit Studien bzw. sind in Planung.

10 Review

Das Gutachten wurde einem Review-Prozess unterzogen, der Gutachter war Herr Prof. Windeler, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS.

11 Anhang

11.1 Recherche

Recherche in DIMDI

Datum	30.03.04
Datenbank(en)	Aerzteblatt-Verlagsdatenbank für Volltexte, AnimAlt-ZEBET, Cancerlit, CCMed, DAHTA-Datenbank, DIQ-Literatur, Ethmed, German Medical Science, German Medical Science Meetings, GeroLit, Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte, Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte, MEDIKAT, MEDLINE, MEDLINE ALERT, Oldmedline, Springer PrePrint, Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte, Virtuelle Videothek für die Medizin, XTOXLINE
Anzahl der Treffer	90 Abstracts: 79 Volltextbeschaffung: 11
Suchstrategie	<ol style="list-style-type: none"> 1 hpv OR human papillomavirus? OR human papilloma virus? 2 zervix? OR cervix? OR zervikal? OR cervical? OR geba#rmutterhals? 3 screening? OR early detection? OR vorsorge? OR fru#herkenn? 4 #1 AND #2 AND #3 5 #4 AND (DT="EVALUATION STUDIES" OR "DT="CLINICAL TRIAL" OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR DT="EDITORIAL" OR DT="MULTICENTER STUDY" OR DT="COMMENT" OR DT="GUIDELINE")

Recherche in der Cochrane Library

Datum	30.03.04
Datenbank(en)	The Cochrane Library, Issue 1, 2004
Anzahl der Treffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	<p>3 in "The Cochrane Database of Systematic Reviews Volltextbeschaffung: 0</p> <p>1 in „The Database of Abstracts of Reviews of Effects“ Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0</p> <p>19 in "The Cochrane Central Register of Controlled Trials" Abstracts: 3 Volltextbeschaffung: 2</p> <p>12 in „Health technology assessment database (HTA)“</p>

	Abstracts: 5 Volltextbeschaffung: 1 8 in „NHS Economic evaluation database (NHS EED)“ Abstracts: 1 Volltextbeschaffung: 0
Suchstrategie	1 (hvp OR (human NEXT papillomavirus*) OR (human NEXT papilloma NEXT virus*)) 2 (zervix* OR cervix* OR zervikal* OR cervical* OR gebarmutterhals* OR gebaermutterhals*) 3 (screening* OR (early NEXT detection*) OR vorsorge* OR fruherkenn* OR frueherkenn*) 4 (#1 AND #2 AND #3)

Recherche in den „NHS HTA-Datenbanken“

Datum	30.03.04
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA
Anzahl der Treffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	23 Abstracts: 19 Volltextbeschaffung: 6
Suchstrategie	hvp OR human papillomavirus? OR human papilloma virus? AND Abstracts of Reviews OR unevaluated reviews OR economic evaluations OR cost, review, methodology studies OR HTA reports or HTA projects

Recherche in EMBASE

Datum	31.03.04
Datenbank(en)	EMBASE (EM74), EMBASE ALERT 08, Medline
Anzahl der Teffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	38 Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0
Suchstrategie	1 hvp? OR human papillomavirus? OR human papilloma virus? 2 zervix? OR cervix? OR zervikal? OR cervical? OR gebarmutterhals? 3 screening? OR early detection? OR vorsorge? OR fruherkenn? 4 #1 AND #2 AND #3 5 #4 AND DT=(LETTER; CLINICAL TRIAL; COMMENT; RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL)

Recherche in PubMed

Datum	31.03.04
Datenbank(en)	NLM PubMed
Anzahl der Treffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	76 Abstracts: 26 Volltextbeschaffung: 2
Suchstrategie	<p>1 hpv OR human papillomavirus* OR human papilloma virus*</p> <p>2 zervix* OR cervix* OR zervikal* OR cervical* OR gebaermutterhals* OR gebarmutterhals*</p> <p>3 screening* OR early detection* OR vorsorge* OR frueherkenn* OR fruherkenn*</p> <p>4 #1 AND #2 AND #3</p> <p>5 #4 AND Limits: Clinical Trial, Human</p> <p>6 #4 AND Limits: Editorial, Human</p> <p>7 #4 AND Limits: Randomized Controlled Trial, Human</p> <p>8 #4 AND Limits: Letter, Human</p> <p>9 #4 AND Limits: Practice Guideline, Human</p> <p>10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</p>

Recherche bei HTA-Institutionen

Datum	30.03./31.03.04
Institutionen	EPTA, INAHTA, ÄZQ, ITA, ASERNIP-S, MSAC, FinOHTA, ANAES, CEDIT, NCCHTA, NICE, AETMIS, AHFMR, CCOHTA, CHSPR, CTFPHC, NZHTA, SBU, MTU-FSIOS/SNHTA, CAHTA/AATM, AHRQ,HTAC, ICSI, TEC, VA TAP
Anzahl der Treffer	1 (CTFPHC)
Suchstrategie	<p>hpv</p> <p>human papilloma virus</p> <p>human papillomavirus</p>

11.2 Ausgeschlossene Publikationen

Publikation	Ausschlussgrund
ACOG Committee on Practice Bulletins (2003) ²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Agoff (2003) ³	anderer Test
Almog (2003) ⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit CIN2-3)
An (2003) ⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Apgar (2001) ⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Arbyn (2002) ⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Autier (1999) ⁸	anderer Test, (RCT!)

Publikation	Ausschlussgrund
Baer (2002) ⁹	anderer Test
Baldauf (2002) ¹⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bauer (1991) ¹²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bauer (1993) ¹¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bedrossian (2003) ¹⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Belinson (2001) ¹⁵	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (China)
Bergeron (2001) ¹⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Birner (2000) ¹⁷	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (Hochrisikopopulation)
Blumenthal (2001) ¹⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bollmann (2003a) ¹⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bollmann (2003b) ²⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Borst (1991) ²¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit positivem Pap-Befund)
Bosch (2002) ²³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Überblick)
Bory (2002) ²²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit negativem Pap-Befund; Überschneidung mit den Frauen, die in der Studie Clavel (2001) eingeschlossen sind)
Bradbeer (1999) ²⁴	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population
Brinkman (2002) ²⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Burk (1996) ²⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Alter: 18-50)
Callaghan (2001) ²⁷	keine Screening-Situation
Castellsague (2002) ²⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Castellsague (2003) ²⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Castle (2002a) ³⁰	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Costa Rica)
Castle (2002b) ³¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit HPV-positivem, aber Pap-negativem Befund)
Centers for Disease Control and Prevention (1993) ³²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Cho (2003) ³³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Clavel (1999) ³⁴	höchstwahrscheinlich Teil der Studie Clavel (2001), da selbes Institut und da Einbringungs-Zeitraum in dem der Clavel (2001)-Studie enthalten (1518 Frauen; Frankreich (Reims) 08/97-12/98)
Clavel (2000) ³⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Cox (2003) ³⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Crovella (2002) ³⁹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Cuzick (1999a) ⁴²	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA)
Cuzick (1999b) ⁴¹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen im Alter ≥ 35 Jahre)
Cuzick (2000) ⁴⁰	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
de Roda Husman (1995) ⁴⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
de Sanjosé (1999) ⁴⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen bei denen eine Hysterektomie, nicht wegen Zervix-Ca, durchgeführt wird)
Denny (2002) ⁴⁷	anderer Test
Depuydt (2002) ⁴⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Duensing (2002a) ⁵¹	keine Studie
Duensing (2002b) ⁴⁹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Duensing (2003) ⁵⁰	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Duncan (1998) ⁵²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Etherington (1996) ⁵³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Federschneider (2003) ⁵⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ferency (1996) ⁵⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit positivem Pap-Befund)
Ferreccio (2003) ⁵⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Hochrisiko-Population)
Fomsgaard (2002) ⁵⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Forslund (2002) ⁵⁸	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (schwedische Frauen, Alter: 32-38)
Gaffikin (2003) ⁵⁹	anderer Test
Gamzu (2002) ⁶⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit CIN1)
Garcia (2003) ⁶¹	anderer Test
Giard (2003) ⁶²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test

Publikation	Ausschlussgrund
Goldie (1999) ⁶⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Goldie (2001) ⁶³	modellbasierte Untersuchung
Gravitt (1998) ⁶⁶	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Gravitt (2000) ⁶⁵	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Gudmundsdóttir (2003) ⁶⁷	anderes Thema (Impfung)
Hameed (2001) ⁶⁸	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Harper (1996) ⁶⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Harper (1999) ⁷⁰	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Hartmann (2002) ⁷¹	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Health Technology Advisory Committee (2002) ⁷²	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Herbert (2000) ⁷³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Herrero (1990) ⁷⁴	Fall-Kontroll-Studie
Herrington (1999) ⁷⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Herrington (2001) ⁷⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Hildesheim (1993) ⁷⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Hillemanns (1999) ⁷⁹	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Hillemanns (2000) ⁸⁰	anderer Test
Hillemanns (2003) ⁷⁸	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Ho (1995) ⁸¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit histologisch gesicherter Dysplasie)
Holmes (1999) ⁸²	Therapie
Hong (2002) ⁸³	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Huffbauer (1995) ⁸⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Iftner (2003) ⁸⁵	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Cuzick, Clavel, Petry)
Institute for Clinical Systems Improvement (2003) ⁸⁸	anderer Test
Jacobs (1995) ⁸⁷	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Jacobs (1997) ⁸⁸	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Jacobs (1999) ⁸⁹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Jin (2002) ⁹⁰	anderer Test
Johnson (1995) ⁹²	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Johnson (2004) ⁹¹	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (interessant für offene Fragen!)
Josefsson (2000) ⁹³	Fall-Kontroll-Studie (Fälle: 478 Frauen im CIS, Kontrollen: 608 gematchte Frauen)
Kahn (2003) ⁹⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur jugendliche Patientinnen)
Kaufman (1997) ⁹⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund)
Keating (2001a) ⁹⁷	keine Studie
Keating (2001b) ⁹⁶	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Keesee (2002) ⁹⁸	anderer Test
Kjaer (2000) ⁹⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test, Artikel in dänisch
Kjaer (2002) ¹⁰⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (Alter: 20-29)
Kleter (1998) ¹⁰²	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Kleter (1999) ¹⁰¹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Klug (2003) ¹⁰³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Übersichtsarbeit)
Kornegay (2001) ¹⁰⁴	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Koss (2000) ¹⁰⁵	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Leserbrief zu Schiffman-Studie aus Costa Rica)
Kuhn (2000) ¹⁰⁷	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Süd Afrika, Alter: 35-65)
Kühn (2003) ¹¹¹	keine Studienergebnisse erwähnt (interessant für offene Fragen!)
Kulasingam (2002) ¹⁰⁸	nur Dünnschichtzytologie, kein konventioneller Pap-Test: Diagnostiestudie zum Vergleich von HPV-Tests (PCR und HC-2) mit der Dünnschichtzytologie, n=4075, USA (Washington State), 12/97-10/00
Kulasingam (2003) ¹⁰⁹	anderes Thema (Impfung)
Kunz (1998) ¹¹⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation für den HPV-Test (HPV-Test nur bei Auffälligkeiten im Pap-Test)
La Roche (1999) ¹¹²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Lam (2003) ¹¹³	anderes Thema
Langley (1999) ¹¹⁴	anderes Thema
Levi (2003) ¹¹⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS-Pap-Befund)
Liaw (1999) ¹¹⁶	Fall-Kontroll-Studie
Lieu (2002) ¹¹⁷	anderes Thema (Impfung)
Linder (1997) ¹¹⁸	anderer Test
Linder (1998) ¹¹⁹	anderer Test
Lörincz (2003) ¹²⁰	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (Übersichtsarbeit!)
Ludicke (2001) ¹²¹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur jugendliche Patientinnen)
Lytwyn (2000) ¹²²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund)
Lytwyn (2003) ¹²³	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund), (RCT!)

Publikation	Ausschlussgrund
Mandelblatt (2002) ¹²⁴	modellbasierte Untersuchung
Manos (1999) ¹²⁶	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS-Pap-Befund)
Manos (2001) ¹²⁵	keine Screening-Situation
Mark (2002) ¹²⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Masumoto (2003) ¹²⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Matthews-Greer (2004) ¹²⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Maxwell (2002) ¹³⁰	modellbasierte Untersuchung
McKinnon (1993) ¹³¹	anderer Test
Medical Services Advisory Committee (2002) ¹³²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund), (australischer HTA!)
Medical Services Advisory Committee (2003) ¹³³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland (2001) ¹³⁴	anderer Test; Artikel nicht zu beschaffen
Meerding (2002) ¹³⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Meijer (1997) ¹³⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test; (interessant für offene Fragen!)
Meijer (1998) ¹³⁶	keine Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests
Meijer (2000) ¹³⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Melkert (1993) ¹³⁹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Pap I + II)
Menton (2003) ¹⁴⁰	keine Studienergebnisse erwähnt (interessanter Kommentar zum Petry-Leserbrief!)
Middleton (2003) ¹⁴¹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Milde-Langosch (2001) ¹⁴²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test, (nur Untersuchung bei Ca-Patientinnen)
Miller (2001) ¹⁴³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Mittendorf (2003) ¹⁴⁴	modellbasierte Untersuchung (evtl. interessant für offene Fragen!, es werden verschiedene Screening-Strategien durchgespielt)
Moreno (2002) ¹⁴⁵	andere Fragestellung
Moss (2002) ¹⁴⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test, (Zwischenbericht von Pilotstudie; Endbericht könnte solche Ergebnisse enthalten)
Muñoz (1992) ¹⁴⁹	Fall-Kontroll-Studie
Muñoz (1996) ¹⁵¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Muñoz (2002) ¹⁵⁰	andere Fragestellung (nur Frauen mit HPV-positivem Befund)
Muñoz (2003a) ¹⁴⁸	Fall-Kontroll-Studie
Muñoz (2003b) ¹⁴⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (2004) ¹⁵²	Kurzdarstellung einer noch laufenden Studie, deshalb noch keine Ergebnisse (ARTISTIC-Studie, RCT!)
National Coordinating Network (1994) ¹⁵³	anderer Test
National Institute for Clinical Excellence (2000) ¹⁵⁴	anderer Test
Nene (2002) ¹⁵⁵	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Indien), (RCT!; nur Abstract)
Newkirk (1993) ¹⁵⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ng (2003) ¹⁵⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ngan (2002) ¹⁵⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Nindl (1999) ¹⁵⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Nobbenhuis (1999) ¹⁶²	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen mit Dyskariose)
Nobbenhuis (2001) ¹⁶¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (Follow-up nach Therapie eines CIN)
Nobbenhuis (2002) ¹⁶⁰	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Noorani (2003) ¹⁶³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Nyári (2001) ¹⁶⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Oh (2001) ¹⁶⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Olaharski (2004) ¹⁶⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ozsaran (2003) ¹⁶⁷	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Payne (2000) ¹⁶⁸	anderer Test
Petry (1994) ¹⁷¹	Fall-Kontroll-Studie
Peyton (1998) ¹⁷²	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen

Publikation	Ausschlussgrund
Qu (1997) ¹⁷³	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Quek (1999) ¹⁷⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Reid (1991) ¹⁷⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Alter: 18-35)
Renshaw (2001) ¹⁷⁷	anderer Test
Riethdorf (2002) ¹⁷⁸	keine Screening-Population
Rogo (2001) ¹⁷⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Rubin (1994) ¹⁸⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Rubinstein (1999) ¹⁸¹	Artikel in schwedisch
Sahebbali (2003) ¹⁸²	anderer Test
Sano (1998) ¹⁸⁴	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Sano (2002) ¹⁸³	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Sasieni (2002) ¹⁸⁵	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Saslow (2002) ¹⁸⁶	keine Studienergebnisse erwähnt (interessante Empfehlungen!)
Scheffner (1993) ¹⁸⁷	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Schiffman (2000a) ¹⁹⁰	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Hochrisikopopulation)
Schiffman (2000b) ¹⁸⁸	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund), (RCT!)
Schiffman (2003) ¹⁸⁹	keine Studie
Schneider (1992) ¹⁹²	keiner Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests
Schneider (1996) ¹⁹³	evaluiertes HPV-Test ist der HC-1, Vorgänger des heute auf dem Markt befindlichen HC-2. (Der HC-1 sucht nach weniger HPV-Typen als der HC-2, deshalb sind die diagnostischen Eigenschaften höchstwahrscheinlich nicht vergleichbar mit denen des HC-2. Diagnosestudie mit 967 Frauen, Deutschland, Einbringung: 08/92-10/93)
Schroeder (2003) ¹⁹⁴	keine Studien erwähnt
Sellors (1999) ¹⁹⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Sellors (2000a) ¹⁹⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Sellors (2000b) ¹⁹⁶	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Serwadda (1999) ¹⁹⁸	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Sharma (1998) ¹⁹⁹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (indische Frauen mit Zervixneoplasie)
Sherlaw-Johnson (2000) ²⁰⁰	modellbasierte Untersuchung
Sherman (1997) ²⁰³	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Costa Rica)
Sherman (1998) ²⁰²	anderer Test
Sherman (2003) ²⁰⁴	keine Screening-Situation
Shlay (2000) ²⁰⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Snijders (2003) ²⁰⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test; (interessant für offene Fragen!)
Somains (2001) ²⁰⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Speich (2004) ²⁰⁸	keine Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests (fehlender Referenztest)
Stanley (2001) ²⁰⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Stoler (2001) ²¹⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Sun (1995) ²¹¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Swan (1999) ²¹²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2001) ²¹³	Artikel in schwedisch
Syrjänen (1992) ²¹⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit HPV-bedingten Läsionen)
Syrjänen (2003) ²¹⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Taylor (2000) ²¹⁶	anderer Test
Thomas (2002) ²¹⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Thorp (2001) ²¹⁹	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Tidy (2002) ²²⁰	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Torné (1995) ²²¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Torisi (2000) ²²²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Tristram (2001) ²²³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
U.S. Preventive Services Task Force (2003) ²²⁴	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Empfehlung der USPSTF vom November 2003)
van den Akker-van Marle (2003) ²²⁵	modellbasierte Untersuchung
van den Brule (1991) ²²⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test

Publikation	Ausschlussgrund
van den Brule (2002) ²²⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
van Duin (2002) ²²⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Vass (2001) ²²⁹	anderer Test
Vassilakos (1998) ²³⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit vorherigem positivem Pap-Befund)
Vassilakos (2002) ²³¹	keine Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests (fehlender Referenztest)
Venturoli (2002a) ²³²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Venturoli (2002b) ²³³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
von Knebel Doeberitz (1988) ²³⁴	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Walboomers (1999) ²³⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wallin (1999) ²³⁶	keine Screening-Population (Phase-II-Diagnosestudie: geschichtete Stichprobe mit 1 Gruppe von Pat. mit Zervix-Ca und 1 Gruppe von gesunden Pat.)
Wang (2003) ²³⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wang-Johanning (2002) ²³⁷	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Watanabe (1989) ²³⁹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Weissenborn (2003) ²⁴⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wheeler (1993) ²⁴¹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen mit zytologisch unauffälligem Befund)
Winer (2003) ²⁴²	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur junge Frauen (Studentinnen))
Wisman (1998) ²⁴³	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit abnormalem Abstrich-Befund)
Wright (2000) ²⁴⁵	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Wright (2002) ²⁴⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit zytologischen Abnormalitäten)
Wright (2003) ²⁴⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wright (2004) ²⁴⁷	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden; (interessant für offene Fragen!)
Ylitalo (2000) ²⁴⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Zuna (2001) ²⁴⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test

12 Literaturverzeichnis

1. Abel U. Die Bewertung diagnostischer Tests. Abel, U. (Hrsg.), Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH. 1993
2. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, march 1995). *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 417-427
3. Agoff, S.N., Lin, P., Morihara, J., Moa, C., Kiviat, N.B., Koutsky, L.A. p16 (INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol*, 2003; 16: 665-673
4. Almog, B., Gamzu, R., Bornstein, J., Levin, I., Fainaru, O., Niv, J., Lessing, J.B., Bar-Am, A. Clinical and economic benefit of HPV-load testing in follow-up and management of women postcone biopsy for CIN2-3. *Br J Cancer*, 2003; 89: 109-112
5. An, H.J., Cho, N.H., Lee, S.Y., Kim, I.H., Lee, C., Kim, S.J., Mun, M.S., Kim, S.H., Jeong, J.K. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer*, 2003; 97: 1672-1680
6. Apgar, B.S. New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician*, 2001; 64: 729-732
7. Arbyn, M., Temmerman, M. Parliament calls for organised cervical cancer screening and HPV research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 101: 101-102
8. Autier, P., Coibion, M., De Sutter, P., Wayemberg, M. Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical and cervicography for cervical cancer screening a randomized study. *European Society for Oncological Research. Obstet Gynecol*, 1999; 93: 353-358
9. Baer, A., Kiviat, N.B., Kulasingam, S.L., Mao, C., Kuypers, J., Koutsky, L.A. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry? *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 1053-1059
10. Baldauf, J.J. Intérêt du dépistage cervical par recherche ADN des HPV. Il n'y a pas de justification à effectuer un typage viral HPV pour le dépistage primaire du cancer du col. Value of cervical screening by HPV DNA testing. There is no justification for HPV typing for the primary diagnosis of cervix neoplasms. *Gynecol Obstet Fertil*, 2002; 30: 898-901
11. Bauer, H.M., Hildesheim, A., Schiffman, M.H., Glass, A.G., Rush, B.B., Scott, D.R., Cadell, D.M., Kurman, R.J., Manos, M.M. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis*, 1993; 20: 274-278
12. Bauer, H.M., Ting, Y., Greer, C.E., Chambers, J.C., Tashiro, C.J., Chimera, J., Reingold, A., Manos, M.M. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA*, 1991; 265: 472-477
13. Bauer, S., Ziegler, S. Altersgrenzen und Screeningintervalle in der Zervixcarcinom-Früherkennung mittels Pap-Test. *Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e V (MDS)*, 2003
14. Bedrossian, C.W. Early detection of cervical neoplasia: narrowing the cytohistologic divide. *Int J Gynecol Pathol*, 2003; 22: 1-3
15. Belinson, J., Qiao, Y.L., Pretorius, R., Zhang, W.H., Elson, P., Li, L., Pan, Q.J., Fischer, C., Lorincz, A., Zahniser, D. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2001; 83: 439-444
16. Bergeron, C. En réponse à l'article de M. Levert et al. Typage des Papillomavirus humains dans les frottis cervicaux de routine. Résultats sur une série de 3778 patientes. *Gynecol Obstét Fertil* 2000; 28: 722-728. In response to the article by M. Levert et al. Human papillomavirus typing in routine cervical screening. Results on a series of 3778 patients. *Gynecol Obstét Fertil* 2000; 28: 722-728. *Gynecol Obstet Fertil*, 2001; 29: 137
17. Birner, P., Schindl, M., Stani, J., Oberhuber, G., Czerwenka, K., Vutuc, C., Breitenecker, G. Hybrid capture based human papillomavirus typing in cervical screening compared to cytology and histology. *Wien Klin Wochenschr*, 2000; 112: 761-766
18. Blumenthal, P.D., Ringers, P., McIntosh, N., Gaffikin, L. Innovative approaches to cervical cancer prevention. *Medscape Womens Health*, 2001; 6: 1
19. Bollmann, R., Méhes, G., Torka, R., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, M. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance. *Cancer*, 2003; 99: 113-117
20. Bollmann, R., Méhes, G., Torka, R., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, M. Human papillomavirus typing and DNA ploidy determination of squamous intraepithelial lesions in liquid-based cytologic samples. *Cancer*, 2003; 99: 57-62
21. Borst, M., Butterworth, C.E., Baker, V., Kuykendall, K., Gore, H., Soong, S.J., Hatch, K.D. Human papillomavirus screening for women with atypical Papanicolaou smears. *J Reprod Med*, 1991; 36: 95-99
22. Bory, J.-P., Cucherousset, J., Lorenzato, M., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P., Clavel, C. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer*, 2002; 102: 519-525
23. Bosch, F.X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 55: 244-265
24. Bradbeer, C., Navaratne, L. Cervical screening in genitourinary medicine clinics--what are we trying to achieve? *Sex Transm Infect*, 1999; 75: 286-287
25. Brinkman, J.A., Jones, W.E., Gaffga, A.M., Sanders, J.A., Chaturvedi, A.K., Slavinsky, J.I., Clayton, J.L., Dumestre, J., Hagensee, M.E. Detection of human papillomavirus DNA in urine specimens from human immunodeficiency virus-positive women. *J Clin Microbiol*, 2002; 40: 3155-3161
26. Burk, R.D., Kelly, P., Feldman, J., Bromberg, J., Vermund, S.H., DeHovitz, J.A., Landesman, S.H. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*, 1996; 23: 333-341
27. Callaghan, J., Karim, S., Mortlock, S., Wintert, M., Woodward, N. Hybrid capture as a means of detecting human papillomavirus DNA from liquid-based cytology specimens: a preliminary evaluation. *Br J Biomed Sci*, 2001; 58: 184-189
28. Castellsague, X., Bosch, F.X., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V., de Sanjosé, S., Eluf-Neto, J., Ngelangel, C.A., Chichareon, S., Smith, J.S., Herrero, R., Moreno, V., Franceschi, S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1105-1112
29. Castellsague, X., Muñoz, N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31: 20-28
30. Castle, P.E., Schiffman, M., Burk, R.D., Wacholder, S., Hildesheim, A., Herrero, R., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Lorincz, A. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11: 1394-1399
31. Castle, P.E., Wacholder, S., Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Glass, A.G., Scott, D.R., Rush, B.B., Demuth, F., Schiffman, M. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer*, 2002; 95: 2145-2151
32. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*, 1993; 42 (RR-14): 1-102
33. Cho, N.H., An, H.J., Jeong, J.K., Kang, S., Kim, J.W., Kim, Y.T., Park, T.K. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 56-62

34. Clavel, C., Masure, M., Bory, J.-P., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer*, 1999; 80: 1306-1311
35. Clavel, C., Masure, M., Bory, J.-P., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Nazeyrollas, P., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*, 2001; 89: 1616-1623
36. Clavel, C., Masure, M., Levert, M., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Nazeyrollas, P., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P. Human papillomavirus detection by the hybrid capture II assay: a reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. *Diagn Mol Pathol*, 2000; 9: 145-150
37. Coste, J., Cochand-Priollet, B., de Cremoux, P., Le Galès, C., Cartier, I., Molinié, V., Labbé, S., Vacher-Lavenu, M.-C., Vielh, P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *Br Med J*, 2003; 326: 733
38. Cox, J.T. Role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 950-958
39. Crovella, S., Pirulli, D., De Santo, D., De Seta, F., Boniotto, M., Braida, L., Boaretto, F., Guaschino, S., Amoroso, A. Quantitative in situ detection of high-risk human papillomavirus in cytological specimens by SYBR Green I fluorescent labeling. *Clin Exp Med*, 2002; 2: 1-6
40. Cuzick, J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA*, 2000; 283: 108-109
41. Cuzick, J., Beverley, E., Ho, G.Y., Sapper, H., Mielzynska, I., Lorincz, A., Chan, W.-K., Krausz, T., Soutter, P. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*, 1999; 81: 554-558
42. Cuzick, J., Sasieni, P., Davies, P., Adams, J., Normand, C., Frater, A., van Ballegooijen, M., van den Akker, E. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess*, 1999; 3
43. Cuzick, J., Szarewski, A., Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., McGoogan, E., Menon, U., Terry, G., Edwards, R., Brooks, C., Desai, M., Gie, C., Ho, L., Jacobs, I., Pickles, C., Sasieni, P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*, 2003; 362: 1871-1876
44. de Cremoux, P., Coste, J., Sastre-Garau, X., Thioux, M., Bouillac, C., Labbé, S., Cartier, I., Ziol, M., Dosda, A., Le Galès, C., Molinié, V., Vacher-Lavenu, M.-C., Cochand-Priollet, B., Vielh, P., Magdelénat, H. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120: 492-499
45. de Roda Husman, A.M., Walboomers, J.M., van den Brule, A.J., Meijer, C.J., Snijders, P.J. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol*, 1995; 76 (Pt 4): 1057-1062
46. de Sanjosé, S., Bosch, X.F., Muñoz, N., Chichareon, S., Ngelangel, C., Balaguero, L., Jacobs, M.V., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. Screening for genital human papillomavirus: results from an international validation study on human papillomavirus sampling techniques. *Diagn Mol Pathol*, 1999; 8: 26-31
47. Denny, L., Kuhn, L., Pollack, A., Wright, T.C.Jr. Direct visual inspection for cervical cancer screening. *Cancer*, 2002; 94: 1699-1707
48. Depuydt, C.E., Vereecken, A.J., Bogers, J.J., Tjalma, W.A. Age-restricted cervical screening. *Int J Gynecol Cancer*, 2002; 12: 735-740
49. Duensing, S., Munger, K. The human papillomavirus type E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer Res*, 2002; 62: 7075-7082
50. Duensing, S., Munger, K. Centrosome abnormalities and genomic instability induced by human papillomavirus oncoproteins. *Prog Cell Cycle Res*, 2003; 5: 383-391
51. Duensing, S., Münger, K. Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. *Oncogene*, 2002; 21: 6241-6248
52. Duncan, I. The case against routine HPV testing in cervical screening. *Sex Transm Infect*, 1998; 74: 457
53. Etherington, I.J., Shafi, M.I. Human papillomaviruses and cervical screening. *Genitourin Med*, 1996; 72: 153-154
54. Federschneider, J.M., Crum, C.P. HPV testing. Visible expectations and hidden realities. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120: 483-484
55. Ferenczy, A., Franco, E., Arseneau, J., Wright, T.C., Richart, R.M. 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): 651-656
56. Ferreccio, C., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Burk, R.D., Hutchinson, M., Alfaro, M., Greenberg, M.D., Morales, J., Rodriguez, A.C., Schussler, J., Eklund, C., Marshall, G., Schiffman, M. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003; 12: 815-823
57. Fomsgaard, A. Human papillomavirus-testing. Vigtigt at skelne mellem screening og diagnostik. Human papillomavirus testing. Important to differ between screening and diagnostics. *Ugeskr Laeger*, 2002; 164: 1831
58. Forslund, O., Antonsson, A., Edlund, K., van den Brule, A.J., Hansson, B.G., Meijer, C.J., Ryd, W., Rylander, E., Strand, A., Wadell, G., Dillner, J., Johansson, B. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol*, 2002; 66: 535-541
59. Gaffkin, L., Ahmed, S., Chen, Y.Q., McGrath, J.M., Blumenthal, P.D. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003; 80: 41-47
60. Gamzu, R., Almog, B., Levin, I., Fainaru, O., Niv, J., Lessing, J.B., Bar-Am, A. Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Gynecol Oncol*, 2002; 86: 129-133
61. Garcia, F., Mendez de Galaz, E., Baldwin, S., Papanfuss, M., Giuliano, A.R., Hatch, K., Davis, J. Factors that affect the quality of cytologic cervical cancer screening along the Mexico-United States border. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189: 467-472
62. Giard, R.W., Coebergh, J.W. Diagnostische betekenis van humane papillomavirus overschat. Diagnostic significance of human papillomavirus overestimated. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003; 147: 277-280
63. Goldie, S.J., Kuhn, L., Denny, L., Pollack, A., Wright, T.C. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings. *JAMA*, 2001; 285: 3107-3115
64. Goldie, S.J., Weinstein, M.C., Kuntz, K.M., Freedberg, K.A. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV-infected women. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 97-107
65. Gravitt, P.E., Peyton, C.L., Alessi, T.Q., Wheeler, C.M., Coutlee, F., Hildesheim, A., Schiffman, M.H., Scott, D.R., Apple, R.J. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 357-361
66. Gravitt, P.E., Peyton, C.L., Apple, R.J., Wheeler, C.M. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3020-3027
67. Gudmundsdóttir, T., Tryggvadóttir, L., Allende, M., Mast, T.C., Briem, H., Sigurdsson, K. Eligibility and willingness of young Icelandic women to participate in a HPV vaccination trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003; 82: 345-350
68. Hameed, M., Fernandes, H., Skurnick, J., Moore, D., Kloser, P., Heller, D. Human papillomavirus typing in HIV-positive women. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2001; 9: 89-93
69. Harper, D.M. The dynamically evolving field of cervical cancer screening. *J Am Board Fam Pract*, 1996; 9: 389-391

70. Harper, D.M., Hildesheim, A., Cobb, J.L., Greenberg, M.D., Vaught, J., Lorincz, A.T. Collection devices for human papillomavirus. *J Fam Pract*, 1999; 48: 531-535
71. Hartmann, K.E., Hall, S.A., Nanda, K., Boggess, J.F., Zolnoun, D. Screening for cervical cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2002; Preventive Services Task Force Systematic Evidence Review No. 25
72. Health Technology Advisory Committee. Screening for cervical cancer: recent advances. Health Technology Advisory Committee (HTAC), 2002
73. Herber, A. Screening for the 21st century: learning from the past. *Cytopathology*, 2000; 11: 201
74. Herrero, R., Brinton, L.A., Reeves, W.C., Brenes, M.M., Tenorio, F., De Britton, R.C., Gaitán, E., Montalván, P., García, M., Rawls, W.E. Factores de riesgo de carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. The risk factors of invasive carcinoma of the cervix uteri in Latin America. *Bol Oficina Sanit Panam*, 1990; 109: 6-26
75. Herrington, C.S. Do HPV-negative cervical carcinoma exist?--revisited. *J Pathol*, 1999; 189: 1-3
76. Herrington, C.S. Does HPV testing have a role in primary cervical screening? *Cytopathology*, 2001; 12: 71-74
77. Hildesheim, A., Gravitt, P.E., Schiffman, M.H., Kurman, R.J., Barnes, W., Jones, S., Tchabo, J.G., Brinton, L.A., Copeland, C., Epp, J. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis*, 1993; 20: 279-285
78. Hillemanns, P., Dannecker, C., Thaler, C.J., Hepp, H. HPV-Selbstuntersuchung. Ergänzung zum opportunistischen Screening? *Gynäkologe*, 2003; 36: 305-312
79. Hillemanns, P., Kimmig, R., Huttemann, U., Dannecker, C., Thaler, C.J. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet*, 1999; 354: 1970
80. Hillemanns, P., Weingandt, H., Baumgartner, r., Diebold, J., Xiang, W., Stepp, H. Photodetection of cervical intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Cancer*, 2000; 88: 2275-2282
81. Ho, G.Y., Burk, R.D., Klein, S., Kadish, A.S., Chang, C.J., Palan, P., Basu, J., Tachezy, R., Lewis, R., Romney, S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87: 1365-1371
82. Holmes, M.M., Weaver, S.H.2., Vermillion, S.T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 5-fluorouracil for the treatment of cervicovaginal human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999; 7: 186-189
83. Hong, I.S., Marshalleck, J., Williams, R.H., Gaiter, T.E., Mielzynska-Lohnas, I., Kim, K. Comparative analysis of a liquid-based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. A study of 608 cases. *Acta Cytol*, 2002; 46: 828-834
84. Huffbauer, S.B. A review of the Conference on HIV Infection in Women. *STEP Perspect*, 1995; 7: 7-9
85. Iftner, T., Villa, L.L. Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31: 80-88
86. Institute for Clinical Systems Improvement. Liquid-based cervical cytology. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2003
87. Jacobs, M.V., de Roda Husman, A.M., van den Brule, A.J., Snijders, P.J., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 901-905
88. Jacobs, M.V., Snijders, P.J., van den Brule, A.J., Helmerhorst, T.J., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 791-795
89. Jacobs, M.V., Snijders, P.J., Voorhorst, F.J., Dillner, J., Forslund, O., Johansson, B., von Knebel Doeberitz, M., Meijer, C.J., Meyer, T., Nindi, I., Pfister, H., Stockfleth, E., Strand, E., Wadell, G., Walboomers, J.M. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol*, 1999; 52: 498-503
90. Jin, L., Wang, Y., Lang, J., Li, C., Cheng, X., Feng, H. Systematic evaluation of the new screen methods of cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua fu chan ke za zhi*, 2002; 37: 157-160
91. Johnson, J.K. Screening for human papillomavirus infection. Canadian Task Force on Preventive Health Care (online, 31.03.04: http://www.ctfphc.org/Full_Text_printable/Ch63full.htm), 2004
92. Johnson, K. Periodic health examination, 1995 update: 1. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women. *Can Med Assoc J*, 1995; 152: 483-493
93. Josefsson, A.M., Magnusson, P.K., Ylitalo, N., Sorensen, P., Qvarforth-Tubbin, P., Andersen, P.K., Melbye, M., Adami, H.O., Gyllenstein, U.B. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*, 2000; 355: 2189-2193
94. Kahn, J.A., Hillard, P.J. Cervical cytology screening and management of abnormal cytology in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2003; 16: 167-171
95. Kaufman, R.H., Adam, E., Icenogle, J., Reeves, W.C. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 930-936
96. Keating, J.T., Cviko, A., Riethdorf, S., Riethdorf, L., Quade, B.J., Sun, D., Duensing, S., Sheets, E.E., Munger, K., Crum, C.P. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complementary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 884-891
97. Keating, J.T., Ince, T., Crum, C.P. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. *Adv Anat Pathol*, 2001; 8: 83-92
98. Keesee, S.K., Domanik, R., Patterson, B. Fully automated proteomic detection of cervical dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol*, 2002; 24: 137-146
99. Kjaer, S.K. Screening for cervix cancer--where are we going? *Ugeskr Laeger*, 2000; 162: 3015
100. Kjaer, S.K., van den Brule, A.J., Paull, G., Svare, E.I., Sherman, M.E., Thomsen, B.L., Suntum, M., Bock, J.E., Poll, P.A., Meijer, C.J. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *Br Med J*, 2002; 325: 572
101. Kleter, B., van Doorn, L.J., Schrauwen, L., Molijn, A., Sastrowijoto, S., ter Schegget, J., Lindeman, J., ter Harmsel, B., Burger, M., Quint, W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 2508-2517
102. Kleter, B., van Doorn, L.J., ter Schegget, J., Schrauwen, L., van Krimpen, K., Burger, M., ter Harmsel, B., Quint, W. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol*, 1998; 153: 1731-1739
103. Klug, S.J., Blettner, M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Dtsch Arztebl*, 2003; 100: A132-A136
104. Kornegay, J.R., Shepard, A.P., Hankins, C., Franco, E., Lapointe, N., Richardson, H., Coutlée, F. Nonisotopic detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens using a consensus PCR and a generic probe mix in an enzyme-linked immunosorbent assay format. *J Clin Microbiol*, 2001; 39: 3530-3536
105. Koss, L.G. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA*, 2000; 283: 2525-2526
106. Köbberling J., Richter K., Trampisch H.J., Windeler J. Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Köbberling, J. (Hrsg.), Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1991

107. Kuhn, L., Denny, L., Pollack, A., Lorincz, A., Richart, R.M., Wright, T.C. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92: 818-825
108. Kulasingam, S.L., Hughes, J.P., Kiviat, N.B., Mao, C., Weiss, N.C., Kuypers, J.M., Koutsky, L.A. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. *JAMA*, 2002; 288: 1749-1757
109. Kulasingam, S.L., Myers, E.R. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*, 2003; 290: 781-789
110. Kunz, J., Rondez, R., Yoshizaki, C., Fivian, M., Held, G., Lind, B. Vergleich konventioneller PAP-Abstriche mit Dünnschicht-Präparaten (Liquid-Based PAP-Test) und Korrelation der zytopathologischen Befunde mit dem HPV-Status nach Hybrid Capture System. *Praxis*, 1998; 87: 1434-1440
111. Kühn, W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? *Frauenarzt*, 2003; 44: 60-67
112. La Ruche, G., You, B., Leroy, Y., Welfens-Ekra, C., Dabis, F. Correspondence re: J.S. Mandelblatt et al., Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8: 97-106, 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999; 8: 729-730
113. Lam, T.K., McPhee, S.J., Mock, J., Wong, C., Doan, H.T., Nguyen, T., Lai, K.Q., Ha-Iaconis, T., Luong, T.N. Encouraging Vietnamese-American women to obtain Pap tests through lay health worker outreach and media education. *J Gen Intern Med*, 2003; 18: 516-524
114. Langley, P.C., Tying, S.K., Smith, M.H. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts. *Am J Manag Care*, 1999; 5: 69-77
115. Levi, A.W., Kelly, D.P., Rosenthal, D.L., Ronnett, B.M. Atypical squamous cells of undetermined significance in liquid-based cytologic specimens. *Cancer*, 2003; 99: 191-197
116. Liaw, K.-L., Glass, A.G., Manos, M.M., Greer, C.E., Scott, D.R., Sherman, M.E., Burk, R.D., Kurman, R.J., Wacholder, S., Rush, B.B., Cadell, D.M., Lawler, P., Tabor, D., Schiffman, M. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 954-960
117. Lieu, T.A., Thompson, K.M., Prosser, L.A., O'Brien, M.A., Yusuf, H.R., Shefer, A.M., Weinstein, M.C., Rickert, D.L. Emerging issues in vaccine economics: perspectives from the USA. *Expert Rev Vaccines*, 2002; 1: 433-442
118. Linder, J. A decade has passed...the Pap smear and cervical cancer. *Am J Clin Pathol*, 1997; 108: 492-498
119. Linder, J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol*, 1998; 18: 24-32
120. Lörincz, A.T., Richart, R.M. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 959-968
121. Ludicke, F., Staberg, A., Vassilakos, P., Major, A.L., Campana, A. High- and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2001; 14: 171-174
122. Lytwyn, A., Sellors, J.W., Mahony, J.B., Daya, D., Chapman, W., Ellis, N., Roth, P., Lorincz, A.T., Gafni, A. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. HPV Effectiveness in Lowgrade Paps (HELP) Study No. 1 Group. *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 701-707
123. Lytwyn, A., Sellors, J.W., Mahony, J.B., Daya, D., Chapman, W., Howard, M., Roth, P., Lorincz, A.T., Gafni, A., Walter, S.D. Adjunctive human papillomavirus testing in the 2-year follow-up of women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial and economic evaluation. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 1169-1175
124. Mandelblatt, J.S., Lawrence, W.F., Womack, S.M., Jacobsen, D., Yo, B., Hwang, Y., Gold, K., Barter, J., Shah, K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*, 2002; 287: 2372-2381
125. Manos, M.M. HPV testing for clarifying borderline cervical smear results. *Br Med J*, 2001; 322: 878-879
126. Manos, M.M., Kinney, W.K., Hurley, L.B., Sherman, M.E., Shieh-Ngai, J., Kurman, R.J., Ransley, J.E., Fetterman, B.J., Hartinger, J.S., McIntosh, K.M., Pawlick, G.F., Hiatt, R.A. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 1999; 281: 1605-1610
127. Mark, D.H. Visualizing cost-effectiveness analysis. *JAMA*, 2002; 287: 2428-2429
128. Masumoto, N., Fujii, T., Ishikawa, M., Saito, M., Iwata, T., Fukuchi, T., Susumu, N., Mukai, M., Kubushiro, K., Tsukazaki, K., Nozawa, S. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol*, 2003; 34: 778-783
129. Matthews-Greer, J., Rivette, D., Reyes, R., Vanderloos, C.F., Turbat-Herrera, E.A. Human papillomavirus detection: verification with cervical cytology. *Clin Lab Sci*, 2004; 17: 8-11
130. Maxwell, G.L., Carlson, J.W., Ochoa, M., Krivak, T., Rose, G.S., Myers, E.R. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 740-748
131. McKinnon, K.J., Ford, R.M., Hunter, I.C. Comparison of cytology and cervicography in screening a high risk Australian population for cervical human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1993; 33: 176-179
132. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing in women with cytological prediction of low-grade abnormality. *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, 2002; reference 12b
133. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing for cervical screening. *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, 2003; Assessment report reference 12d
134. Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland. Human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland (MTU-FSIOS)*, 2001
135. Meering, W.J., van Ballegooijen, M., Burger, M.P., Marle, M.E., Quint, W.G., Habbema, J.D. Human papillomavirus testing for triage of women referred because of abnormal smears: a decision analysis considering outcomes and costs. *J Clin Epidemiol*, 2002; 55: 1025-1032
136. Meijer, C.J., Helmerhorst, T.J., Rozendaal, L., van der Linden, H.C., Voorhorst, F.J., Walboomers, J.M. HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology*, 1998; 33: 83-86
137. Meijer, C.J., Rozendaal, L., van der Linden, H.C., Helmerhorst, T.J., Voorhorst, F.J., Walboomers, J.M. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. In: *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Franco & Monsonego (Eds.), Oxford: Blackwell Science, 1997; 338-347
138. Meijer, C.J., Snijders, P.J., van den Brule, A.J. Screening for cervical cancer: should we test for infection with high-risk HPV? *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 535-538
139. Melkert, P.W.J., Hopman, E., van den Brule, A.J., Risse, E.K., van Diest, P.J., Bleker, O.P., Helmerhorst, T.J., Schipper, M.E.I., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer*, 1993; 53: 919-923
140. Menton, M., Menton, S. HPV-Test birgt Nutzen und Risiko (!) für Patientinnen (Kommentar zum Leserbrief von Karl-Ulrich Petry und Hans Ikenberg zu der Übersichtsarbeit von Wolfgang Kühn in *Frauenarzt* 1/2003, S. 60-67). *Frauenarzt*, 2003; 44: 973
141. Middleton, K., Peh, W., Southern, S., Griffin, H., Sotlar, K., Nakahara, T., El-Sherif, A., Morris, L., Seth, R., Hibma, M., Jenkins, D., Lambert, P., Coleman, N., Doorbar, J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol*, 2003; 77: 10186-10201
142. Milde-Langosch, K., Riethdorf, S., Kraus-Poppinghaus, A., Riethdorf, L., Loning, T. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16^{MTS1}, p21^{WAF1}, and p27^{KIP1} in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Arch*, 2001; 439: 55-61
143. Miller, A.B. Natural history of cervical human papillomavirus infections. *Lancet*, 2001; 357: 1816

144. Mittendorf, T., Petry, K.U., Iftner, T., Greiner, W., von der Schulenburg, J.M. Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *Eur J Health Econom*, 2003; 4: 209-215
145. Moreno, V., Bosch, F.X., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V., Walboomers, J.M., Herrero, R., Franceschi, S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359: 1085-1092
146. Moss, S.M., Gray, A., Legood, R., Henstock, E. Evaluation of HPV/LBC - Cervical Screening Pilot Studies. 2002; First report of the Department of Health on evaluation of LBC
147. Muñoz, N. Valor del test virus del papiloma humano en el diagnóstico y cribado de la neoplasia cervical. Value of human papilloma virus testing in the diagnosis and screening of cervical neoplasia. *Med Clin (Barc)*, 2003; 121: 455-456
148. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K.V., Snijders, P.J., Meijer, C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348: 518-527
149. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Tafur, L., Izarzugaza, I., Gili, M., Viladiu, P., Navarro, C., Martos, C., Ascune, N. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Columbia and Spain. *Int J Cancer*, 1992; 52: 743-749
150. Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J.S., Shah, K.V., Meijer, C.J., Bosch, F.X. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359: 1093-1101
151. Muñoz, N., Kato, I., Bosch, F.X., Eluf-Neto, J., de Sanjosé, S., Ascune, N., Gili, M., Izarzugaza, I., Viladiu, P., Tormo, M.J., Moreo, P., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Walboomers, J.M., Shah, K.V. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis*, 1996; 23: 504-510
152. National Coordinating Centre for Health Technology Assessment. A randomised trial of human papilloma virus testing in primary cervical screening (ARTISTIC) - primary research (project). online (15.04.04): <http://www.ncchta.org/>, 2004
153. National Coordinating Network (National Cervical Screening Programme), British Society for clinical Cytology, Royal College of Pathologists' Working Party. Borderline nuclear changes in cervical smears: guidelines on their recognition and management. *J Clin Pathol*, 1994; 47: 481-492
154. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2000
155. Nene, B.M., Sankaranarayanan, R., Dinshaw, K.A., Jayant, K., Keskar, V.R., Rajeshwarkar, R., Chauhan, M.K., Budukh, A.M., Shastri, S.S., Chinoy, R., Kane, S., Krishnamoorthy, S., Malvi, S.G., Samarath, D., Parkin, D.M. Comparative efficacy of visual inspection with acetic acid, HPV testing and conventional cytology in cervical cancer screening: a randomised intervention trial in Maharashtra State, India. *Int J Cancer Suppl*, 2002; suppl 13: 98
156. Newkirk, G.R. Human papillomavirus. To screen or not to screen. *Arch Fam Med*, 1993; 2: 1227-1228
157. Ng, W.K., Cheung, L.K., Li, A.S. Warty (condylomatous) carcinoma of the cervix. A review of 3 cases with emphasis on thin-layer cytology and molecular analysis for HPV. *Acta Cytol*, 2003; 47: 159-166
158. Ngan, H.Y., Cheung, A.N., Liu, S.S., Liu, K.L., Tsao, S.W. Telomerase assay and HPV 16/18 typing as adjunct to conventional cytological cervical cancer screening. *Tumour Biol*, 2002; 23: 87-92
159. Nindl, I., Jacobs, M., Walboomers, J.M., Meijer, C.J., Pfister, H., Wieland, U., Meyer, T., Stockfleth, E., Klaes, R., von Knebel Doeberitz, M., Schneider, A., Duerst, M. Interlaboratory agreement of different human papillomavirus DNA detection and typing assays in cervical scrapes. *Int J Cancer*, 1999; 81: 666-668
160. Nobbenhuis, M.A., Helmerhorst, T.J., van den Brule, A.J., Rozendaal, L., Jaspars, L.H., Voorhorst, F.J., Verheijen, R.H., Meijer, C.J. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol*, 2002; 55: 435-439
161. Nobbenhuis, M.A., Meijer, C.J., van den Brule, A.J., Rozendaal, L., Voorhorst, F.J., Risse, E.K., Verhijen, R.H., Helmerhorst, T.J. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, 2001; 84: 796-801
162. Nobbenhuis, M.A., Walboomers, J.M., Helmerhorst, T.J., Rozendaal, L., Remmink, A.J., Risse, E.K., van der Linden, H.C., Voorhorst, F.J., Kenemans, P., Meijer, C.J. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*, 1999; 354: 20-25
163. Noorani, H.Z., Brown, A., Skidmore, B., Stuart, G.C.E. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2003; Technology report no. 40
164. Nyári, T., Cseh, I., Woodward, M., Szöllösi, J., Bak, M., Deák, J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Hum Reprod*, 2001; 16: 2235-2237
165. Oh, Y.L., Shin, K.J., Han, J., Kim, D.S. Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. *Cytopathology*, 2001; 12: 75-83
166. Olaharski, A.J., Eastmond, D.A. Elevated levels of tetraploid cervical cells in ASCUS HPV-positive pap smears. In: 1st Conference on Aneuploidy and Cancer. Scientific program + Abstracts. 2004; 96-97
167. Ozsaran, A.A., Dikmen, Y., Akercan, F., Zekioglu, O., Terek, M.C., Mgoyi, L., Altuglu, I. The triage of squamous cell abnormalities of cervical cytology by human papilloma virus screening. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003; 24: 535-538
168. Payne, N., Chilcott, J., McGoogan, E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA), 2000
169. Petry, K.U., Menton, M., Böhmer, G., Iftner, T. Human papillomavirus DNA-testing for primary cervical cancer screening in Germany (abstract). *Anticancer Res*, 2002; 22 (1B): 482
170. Petry, K.U., Menton, S., Menton, M., van Loenen-Frosch, F., de Carvalho Gomes, H., Holz, B., Schopp, B., Garbrecht-Buettner, S., Davies, P., Boehmer, G., van den Akker, E., Iftner, T. 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: 1570-1577
171. Petry, K.U., Scheffel, D., Bode, U., Gabrysiak, T., Kochel, H., Kupsch, E., Glaubitz, M., Niesert, S., Kuhnle, H., Schedel, I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer*, 1994; 57: 836-840
172. Peyton, C.L., Schiffman, M., Lorincz, A., Hunt, W.C., Mielzynska, I., Bratti, C., Eaton, S., Hildesheim, A., Morera, L.A., Rodriguez, A.C., Herrero, R., Sherman, M.E., Wheeler, C.M. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3248-3254
173. Qu, W., Jiang, G., Cruz, Y., Chang, C.J., Ho, G.Y., Klein, R.S., Burk, R.D. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 1304-1310
174. Quek, S.C., Singer, A. Cervical screening: making it better. *Practitioner*, 1999; 243: 441
175. Ratnam, S., Franco, E.L., Ferenczy, A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000; 9: 945-951
176. Reid, R., Greenberg, M.D., Lorincz, A., Jenson, A.V., Lavery, C.R., Husain, M., Daoud, Y., Zado, B., White, T., Cantor, D. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164: 1461-1469

177. Renshaw, A.A., Lezon, K.M., Wilbur, D.C. The human false-negative rate of rescreening Pap tests. Measured in a two-arm prospective clinical trial. *Cancer*, 2001; 93: 106-110
178. Riethdorf, L., Riethdorf, S., Lee, K.R., Cviko, A., Loning, T., Crum, C.P. Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol*, 2002; 33: 899-904
179. Rogo, K.O. Cervical cancer can be controlled. *East Afr Med J*, 2001; 78: 53-54
180. Rubin, A. Cervical screening. *J Clin Pathol*, 1994; 47: 867-868
181. Rubinstein, E. HPV-tests as suitable complement to cytological screening. *Lakartidningen*, 1999; 96: 2195
182. Sahebali, S., Depuydt, C.E., Segers, K., Vereecken, A.J., Van Marck, E., Bogers, J.J. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? *J Clin Pathol*, 2003; 56: 681-686
183. Sano, T., Masuda, N., Oyama, T., Nakajima, T. Overexpression of p16 and p14ARF is associated with human papillomavirus infection in cervical squamous cell carcinoma and dysplasia. *Pathol Int*, 2002; 52: 375-383
184. Sano, T., Oyama, T., Kashiwabara, K., Fukuda, T., Nakajima, T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol*, 1998; 153: 1741-1748
185. Sasieni, P., Cuzick, J. Could HPV testing become the sole primary cervical screening test? *J Med Screen*, 2002; 9: 49-51
186. Saslow, D., Runowicz, C.D., Solomon, D., Moscicki, A.B., Smith, R.A., Eyre, H.J., Cohen, C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*, 2002; 52: 342-362
187. Scheffner, M., Huibregtse, J.M., Vierstra, R.D., Howley, P.M. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*, 1993; 75: 495-505
188. Schiffman, M., Adianza, M.E. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol*, 2000; 44: 726-742
189. Schiffman, M., Castle, P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 930-934
190. Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Sherman, M.E., Bratti, M., Wacholder, S., Alfaro, M., Hutchinson, M., Morales, J., Greenberg, M.D., Lorincz, A.T. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*, 2000; 283: 87-93
191. Schneider, A., Hoyer, H., Lotz, B., Leistritz, S., Kühne-Heid, R., Nindl, I., Müller, B., Haerting, J., Dürst, M. 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: 529-534
192. Schneider, A., Koutsky, L.A. Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *IARC Sci Publ*, 1992; 119: 25-52
193. Schneider, A., Zahm, D.M., Kirchmayr, R., Schneider, V.L. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1534-1541
194. Schroeder, B.M. Practice Guidelines - ACS updates guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Am Fam Physician*, 2003; 67: 2011-2016
195. Sellors, J.W. Cervical cancer prevention for all Canadians. *Can Fam Physician*, 1999; 45: 245-254
196. Sellors, J.W., Lorincz, A.T., Mahony, J.B., Mielzynska, I., Lytwyn, A., Roth, P., Howard, M., Chong, S., Daya, D., Chapman, W., Chernesky, M. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 513-518
197. Sellors, J.W., Mahony, J.B., Kaczorowski, J., Lytwyn, A., Bangura, H., Chong, S., Lorincz, A., Dalby, D.M., Janjusevic, V., Keller, J.L. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 503-508
198. Serwadda, D., Wawer, M.J., Shah, K.V., Sewankambo, N.K., Daniel, R., Li, C., Lorincz, A., Meehan, M.P., Wabwire-Mangen, F., Gray, R.H. Use of a hybrid capture assay of self-collected vaginal swabs in rural Uganda for detection of human papillomavirus. *J Infect Dis*, 1999; 180: 1316-1319
199. Sharma, B.K., Sharma, R., Smith, C.C., Aurelian, L. Prevalence of serum antibodies to LA-1 oncoprotein, herpes simplex virus type-2 glycoprotein and human papillomavirus type 16 transactivator (E2) protein among Indian women with cervical neoplasia. *Indian J Exp Biol*, 1998; 36: 967-972
200. Sherlaw-Johnson, C., Gallivan, S. The planning of cervical cancer screening programmes in Eastern Europe: is viral testing a suitable alternative to smear testing? *Health Care Manag Sci*, 2000; 3: 323-329
201. Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Scott, D.R., Wacholder, S., Castle, P.E., Glass, A.G., Mielzynska-Lohnas, I., Rush, B.B. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: 1 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95: 46-52
202. Sherman, M.E., Mendoza, M., Lee, K.R., Ashfaq, R., Birdsong, G.G., Corkill, M.E., McIntosh, K.M., Inhorn, S.L., Zahniser, D.J., Baber, G., Barber, C., Stoler, M.H. Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol*, 1998; 11: 837-843
203. Sherman, M.E., Schiffman, M.H., Lorincz, A.T., Herrero, R., Hutchinson, M.L., Bratti, C., Zahniser, D., Morales, J., Hildesheim, A., Helgesen, K., Kelly, D., Alfaro, M., Mena, F., Balmaceda, I., Mango, L., Greenberg, M. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer*, 1997; 81: 89-97
204. Sherman, M.E., Wang, S.S., Tarone, R., Rich, L., Schiffman, M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study: implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003; 12: 372-379
205. Shlay, J.C., Dunn, T., Byers, T., Baron, A.E., Douglas, J.M. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 410-416
206. Snijders, P.J., van den Brule, A.J., Meijer, C.J. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol*, 2003; 201: 1-6
207. Somaini, B., Schoep, M., Bleuer, J. Important principles for cervical cancer screening. Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland (MTU-FSIOS), 2001
208. Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, R., Bollmann, M. Human papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the west German area. *J Med Microbiol*, 2004; 53: 125-128
209. Stanley, M.A. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2001; 15: 663-676
210. Stoler, M.H. HPV testing is not useful for LSIL Triage--but stay tuned. *Adv Anat Pathol*, 2001; 8: 160-164
211. Sun, X.W., Koulos, J.P., Felix, J.C., Ferenczy, A., Richart, R.M., Park, T.W., Wright, T.O.J. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet*, 1995; 346: 636
212. Swan, D.C., Tucker, R.A., Tortolero-Luna, G., Mitchell, M.F., Wideroff, L., Unger, E.R., Nisenbaum, R.A., Reeves, W.C., Icenogle, J.P. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 1030-1034
213. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening - early assessment briefs (Alert). Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (SBU), 2001
214. Syrjänen, K., Kataja, V., Yliskoski, M., Chang, F., Syrjänen, S., Saarikoski, S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 675-682

215. Syrjänen, S., Shabalova, I.P., Petrovichev, N., Kozachenko, V.P., Zakharova, T., Pajanidi, J., Podistov, J.I., Chemeris, G., Sozaeva, L.G., Lipova, E.V., Tsidaeva, I., Ivanchenko, O.G., Pshepurko, A.A., Grujnberga, V., Grujnberg, A., Juschenko, A., Johansson, B., Tosi, P., Cintonorino, M. Sexual habits and human papillomavirus infection among females in three New Independent States of the former Soviet Union. *Sex Transm Dis*, 2003; 30: 680-684
216. Taylor, L.A., Sorensen, S.V., Ray, N.F., Halpern, M.T., Harper, D.M. Cost-effectiveness of the conventional papanicolaou test with a new adjunct to cytological screening for squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its precursors. *Arch Fam Med*, 2000; 9: 713-721
217. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 1383-1392
218. Thomas, D.B., Ray, R.M., Qin, Q. Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in-situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study. *Cancer Causes Control*, 2002; 13: 683-690
219. Thorp, D., Smith, T., Strike, D. HPV DNA testing for cervical cancer. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2001; Technology Assessment Report #56
220. Tidy, J. Forgotten implications of HPV positivity for the majority of females: a clinical perspective. *Cytopathology*, 2002; 13: 263-266
221. Torné, A., Puig-Tintoré, L.M., Sánchez, E. Human papillomavirus testing in cervical screening. *Lancet*, 1995; 346: 771-772
222. Torrisi, A., Del Mistro, A., Onnis, G.L., Merlin, F., Bertorelle, R., Minucci, D. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000; 21: 168-172
223. Tristram, A., Flander, A. Natural history of cervical human papillomavirus. *Lancet*, 2001; 358: 1550-1552
224. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. *AJN*, 2003; 103: 101-109
225. van den Akker-van Marle, M.E., van Ballegooijen, M., Rozendaal, L., Meijer, C.J., Habbema, J.D.F. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer*, 2003; 89: 1830-1833
226. van den Brule, A.J., Pol, R., Franssen-Daalmeijer, N., Schouls, L.M., Meijer, C.J., Snijders, P.J. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol*, 2002; 40: 779-787
227. van den Brule, A.J., Walboomers, J.M., Du Maine, M., Kenemans, P., Meijer, C.J. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 1991; 48: 404-408
228. van Duin, M., Snijders, P.J., Schrijnemakers, H.F., Voorhorst, F.J., Rozendaal, L., Nobbenhuis, M.A., van den Brule, A.J., Verheijen, R.H., Helmerhorst, T.J., Meijer, C.J. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer*, 2002; 98: 590-595
229. Vass, L., Herbert, A., Montanari, G., Naryshkin, S., Saraiya, U.B., Smith, J.H. Obligations to provide appropriate patient management. *Acta Cytol*, 2001; 45: 502-508
230. Vassilakos, P., de Marval, F., Munoz, M., Broquet, G., Campana, A. Human papillomavirus (HPV) DNA assay as an adjunct to liquid-based Pap test in the diagnostic triage of women with an abnormal Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 61: 45-50
231. Vassilakos, P., Petignat, P., Boulvain, M., Campana, A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer*, 2002; 86: 382-388
232. Venturoli, S., Bonvicini, F., Cricca, M., Gallinella, G., Giosa, F., Farinazzo, F., Stefanuto, G., Musiani, M., Zerbini, M. Evaluation of commercial kits for the detection and typing of human papillomavirus in cervical swabs. *J Virol Methods*, 2002; 105: 49-56
233. Venturoli, S., Cricca, M., Bonvicini, F., Giosa, F., Pulvirenti, F.R., Galli, C., Musiani, M., Zerbini, M. Human papillomavirus DNA testing by PCR-ELISA and hybrid capture II from a single cytological specimen: concordance and correlation with cytological results. *J Clin Virol*, 2002; 25: 177-185
234. von Knebel Doeberitz, M., Oltersdorf, T., Schwarz, E., Gissmann, L. Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma cells. *Cancer Res*, 1988; 48: 3780-3786
235. Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, A.J., Shah, K.V., Snijders, P.J., Peto, J., Meijer, C.J., Muñoz, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999; 189: 12-19
236. Wallin, K.L., Wiklund, F., Angström, T., Bergman, F., Stendahl, U., Wadell, G., Hallmans, G., Dillner, J. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1633-1638
237. Wang-Johanning, F., Lu, D.W., Wang, Y., Johnson, M.R., Johanning, G.L. Quantitation of human papillomavirus 16 E6 and E7 DNA and RNA in residual material from ThinPrep Papanicolaou tests using real-time polymerase chain reaction analysis. *Cancer*, 2002; 94: 2199-2210
238. Wang, S.S., Hildesheim, A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31: 35-40
239. Watanabe, S., Kanda, T., Yoshiike, K. Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblasts requires expression of open reading frames E6 and E7. *J Virol*, 1989; 63: 965-969
240. Weissenborn, S.J., Funke, A.M., Hellmich, M., Mallmann, P., Fuchs, P.G., Pfister, H.J., Wieland, U. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 2763-2767
241. Wheeler, C.M., Parmenter, C.A., Hunt, W.C., Becker, T.M., Greer, C.E., Hildesheim, A., Manos, M.M. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis*, 1993; 20: 286-289
242. Winer, R.L., Lee, S.K., Hughes, J.P., Adam, D.E., Kiviat, N.B., Koutsky, L.A. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 2003; 157: 218-226
243. Wisman, G.B., Hollema, H., de Jong, S., ter Schegget, J., Tjong-A-Hung, S.P., Rutgers, M.H., Krans, M., de Vries, E.G., Van der Zee, A.G. Telomerase activity as a biomarker for (pre)neoplastic cervical disease in scrapings and frozen sections from patients with abnormal cervical smear. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2238-2245
244. Wright, T.C., Cox, J.T., Massad, L.S., Twiggs, L.B., Wilkinson, E.J. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 2002; 287: 2120-2129
245. Wright, T.C.Jr., Denny, L., Kuhn, L., Pollack, A., Lorincz, A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*, 2000; 283: 81-86
246. Wright, T.C.Jr., Schiffman, M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*, 2003; 348: 489-490
247. Wright, T.C.Jr., Schiffman, M., Solomon, D., Cox, J.T., Garcia, F., Goldie, S., Hatch, K., Noller, K.L., Roach, N., Runowicz, C.D., Saslow, D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 304-309
248. Ylitalo, N., Sorensen, P., Josefsson, A.M., Magnusson, P.K., Andersen, P.K., Ponten, J., Adami, H.O., Gyllensten, U.B., Melbye, M. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*, 2000; 355: 2194-2198
249. Zuna, R.E., Moore, W., Dunn, S.T. HPV DNA testing of the residual sample of liquid-based Pap test: utility as a quality assurance monitor. *Mod Pathol*, 2001; 14: 147-151