

GEMEINSAME STELLUNGNAHME DER FACHGESELLSCHAFTEN

- Gesellschaft für Virologie (GfV; Präsident: Prof. Klenk),
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG; Präsident: Prof. Diedrich),
- Gesellschaft für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (GMDS; Präsident: Prof. Wichmann) und
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE; Vorsitzender: Prof. Hense)

zum Fragenkatalog mit dem Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“

für den
Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss „Prävention“

Epidemiologie

1. Wie ist die Prävalenz, die Inzidenz und die Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms?
(Wenn möglich stratifiziert nach Altersgruppen, z.B. in 5-Jahres Schritten)

Die Situation in Deutschland:

In Deutschland wird seit 1971 eine zytologische Krebsfrüherkennungsuntersuchung von den Kassen finanziert und bei niedergelassenen Gynäkologen durchgeführt. Seit 1982 hat jede Frau ab dem 20. Lebensjahr ein Anrecht auf einen jährlichen zytologischen Abstrich (Pap-Abstrich).

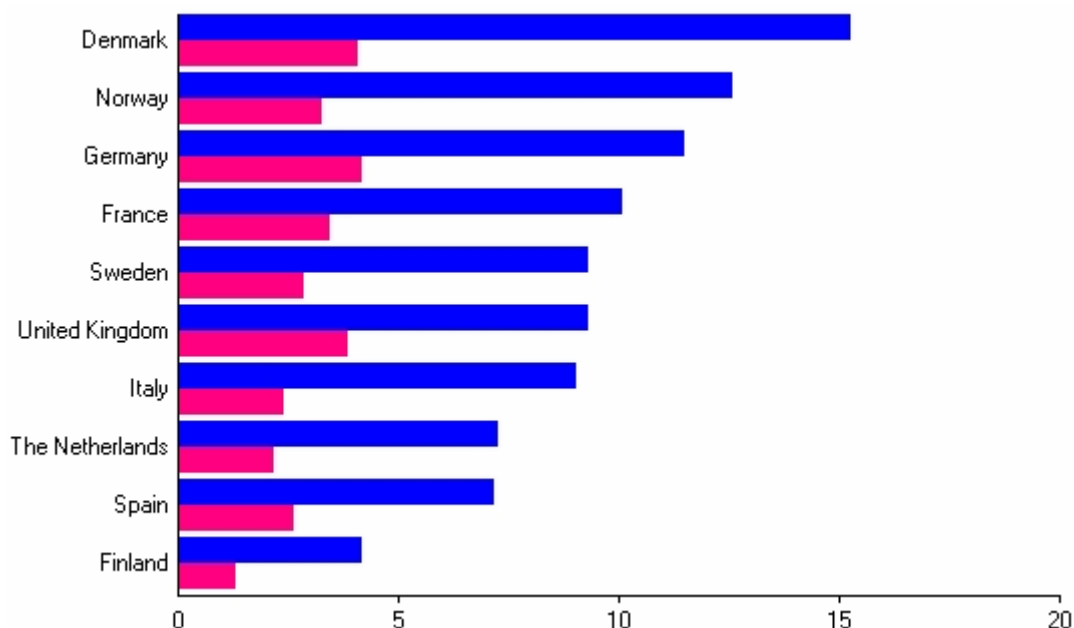


Abb. 1

Mortalität (rot) und Inzidenz (blau) des Zervixkarzinoms in Europa (Globocan 2000 Software, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France).
(Entnommen aus Klug und Blettner, 2003)

Raten zur Zervixkarzinominzidenz in Deutschland liegen aus drei verschiedenen Quellen vor: Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), Krebsregister Saarland und IARC/WHO (International Agency for Research on Cancer /Weltgesundheitsorganisation) Lyon (Globocan Software).

Eine einheitliche Inzidenzrate liegt nicht vor, da es in Deutschland kein flächendeckendes Krebsregister gibt.

Tab. 1 Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland
a) Rohe Raten:

Alters- gruppe	GKR*		Krebsregister Saarland		IARC/WHO**	
	(Daten 1999)	von	(Daten 2000)	von	(Daten 2000)	von für Deutschland)
15-19	-		-		13,2	
20-24	0,8		-			
25-29	8,0		3,4			
30-34	18,8		12,3			
35-39	27,6		26,5			
40-44	29,6		23,6			
45-49	20,6		18,0		19,7	
50-54	17,7		16,0			
55-59	14,2		21,7		21,4	
60-64	16,3		9,8			
65-69	18,9		3,2		28,2	
70-74	23,2		10,0			
75-79	29,6		3,5			
80-84	25,2		30,1			
85+	22,4		12,9			
Gesamt (rohe Rate)	15,6		11,3		16,1	

Anzahl pro 100.000

b) Altersstandardisierte Raten (ASR):

ASR (BRD87)***	-	10,2	-
ASR (Europa)****	12,8	9,7	-
ASR (Welt)*****	10,2	7,7	11,5

Anzahl pro 100.000

* Schriftenreihe des GKR 1/2002

** Ferlay, J., Pisani, P., and Parkin, D. M. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. 2001. Lyon, IARCpress

*** Altersstandardisiert mit der BRD Bevölkerung von 1987

**** Altersstandardisiert mit der Europabevölkerung

***** Altersstandardisiert mit der Weltbevölkerung

**Tab. 2 Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland
a) Rohe Raten**

Alters- gruppe	GKR* (Daten von 1999)	Krebsregister Saarland (Daten von 2000)	IARC/WHO** (Daten von 2000)	Statistisches Bundesamt (Daten von 2000)	Statistisches Bundesamt (Daten von 2001)	Statistisches Bundesamt Alters- gruppen
15-19	0,4	-	2,3	0	0	15-19
20-24		-		0,1	0	20-24
25-29		-		0,4	0,3	25-29
30-34	3,1	2,5	7,3	1	1,2	30-34
35-39		6,6		3	2,5	35-39
40-44	6,7	9,4		4,7	4,6	40-44
45-49		5,1		5,9	5,5	45-49
50-54	8,6	12,8		10,0	5,4	6,3
55-59		12,4	5,9		5,5	55-59
60-64	11,5	4,9	23,3		6,5	6,6
65-69		9,6		8	7,4	65-69
70-74	15,7	16,7		9,2	8,3	70-74
75-79		7,0		11,9	10,4	75-79
80-84	18,9	30,1		16,2	15,9	80-84
85+		-	17,1	15,6	85-89	
				15,3	16,3	90+
Alle	6,5	6,2	7,7	4,5	4,3	insgesamt

Anzahl pro 100.000

b) Altersstandardisierte Rate (ASR)

ASR (BRD87)***	-	5,5	-	4,2	4,0
ASR (Europa)****	4,8	4,9	-	3,8	3,6
ASR (Welt)*****	3,5	3,6	4,2	2,4	2,3

Anzahl pro 100.000

* Schriftenreihe des GKR 1/2002

** Ferlay, J., Pisani, P., and Parkin, D. M. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. 2001. Lyon, IARCpress

*** Altersstandardisiert mit der BRD Bevölkerung von 1987

**** Altersstandardisiert mit der Europabevölkerung

***** Altersstandardisiert mit der Weltbevölkerung

Die Mortalitätsrate in Deutschland ist im europäischen Vergleich noch immer sehr hoch. Mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 4,4 pro 100.000 im Jahre 1993 lag Deutschland an der Spitze der Länder Westeuropas (Ferley et al. 2001; Statistisches Bundesamt 1998).

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland schwankte im Jahre 1997 zwischen 12,0 pro 100.000 (altersstandardisiert mit der BRD-Standardbevölkerung) im Saarland (Epidemiologisches Krebsregister Saarland 2000) und 13,6 pro 100.000 (altersstandardisiert mit der Europabevölkerung) in Ostdeutschland (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2001). Deutschland hat damit zusammen mit Norwegen und Dänemark die höchsten Inzidenzraten in Europa (Abb. 1) (Klug und Blettner, 2003). Die Inzidenzraten für Frauen im Alter von 35 bis 64 Jahren lagen im Saarland im Jahre 1997 bei 18,2 pro 100.000 und in Ostdeutschland bei 21,2 pro 100.000. Da ein bundesweites Krebsregister fehlt, wurden die Daten des Saarländischen und des Ostdeutschen Krebsregisters herangezogen. Die Anzahl der Neuerkrankungen an einem invasiven Zervixkarzinom in Deutschland können nur geschätzt werden, sie liegt bei circa 7000 pro Jahr (AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2002; Ferlay et al. 2001; Statistisches Bundesamt 1998). Das entspricht einem Anteil von 4% an allen Krebserkrankungen bei Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 54 Jahren für eine Tumorerkrankung relativ früh und trifft damit viele Frauen in ihrem produktivsten Lebensabschnitt (Ferlay et al. 2001).

2. Gibt es Risikofaktoren, die die Inzidenz bzw. den Verlauf der Erkrankung beeinflussen?

In den letzten zehn Jahren wurde in epidemiologischen und molekularbiologischen Studien bewiesen, dass die persistente Infektion mit HPV einen notwendigen Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms

darstellt (Bosch et al. 2002; Munoz et al. 1992; Schiffman et al. 1993; Walboomers et al. 1999; zur Hausen 1991; zur Hausen 1994;) Das relative Risiko (odds ratio) für die Entstehung eines Zervixkarzinoms durch HPV beträgt je nach Region zwischen 17.7-276 (OR; 95% CI=9-548; Munoz et al., 2003; Klug und Blettner, 2003). Die HPV Typen 16 und 18 wurden bereits 1995 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als kanzerogen für den Menschen (Group I) klassifiziert (IARC 1995). Seitdem wurden weitere Hochrisiko Typen wie HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 und 82 identifiziert (Munoz et al. 2003), die in 99.7% aller Zervixkarzinome und in >95% aller Adenokarzinome nachgewiesen werden können.

HPV ist das weltweit am häufigsten sexuell übertragene Virus (Braly 1996). International variiert die HPV Prävalenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen abhängig vor allem von Alter, sozialer Schicht und Kulturkreis zwischen 3% und 50%. In Europa finden sich, ebenfalls in Abhängigkeit von Alter und sozialer Schicht niedrigere HPV Prävalenzen in der Bevölkerung (Munoz et al. 1996; van den Brule et al. 1991). In einer Population in Spanien waren 4.9% der Frauen HPV positiv (Munoz et al. 1996). In den Niederlanden wurden in einer Bevölkerungsstichprobe 3.5% der Frauen als HPV positiv identifiziert, während in Dänemark und Frankreich die Prävalenz der Infektion mit Hochrisiko Typen bei 12-15% liegt. Für Deutschland wurde in einer Studie in Thüringen die Prävalenz von HPV Hochrisiko Typen mit 7.9% (Schneider et al. 2000) und in einer Studie in Hannover und Tübingen mit 6.4% angegeben (Petry et al. 2003). In der ersten Studie nahmen Frauen ab einem Alter von 18 Jahren teil, in der letzteren Studie nur Frauen ab 29 Jahre.

Die Infektion der Zervix mit HPV kann zu lokalen Zellproliferationen führen, welche in der Mehrzahl latent bleiben, sich jedoch auch in Form von klinisch manifesten Epithelveränderungen, wie Dysplasien (auch zervikale intraepitheliale Neoplasien genannt) ausprägen können. Die Mehrheit dieser Veränderungen bildet sich bei immunkompetenten Frauen spontan zurück. Wenn jedoch genetische Prädispositionen oder Immundefekte vorliegen, ist das Risiko für persistente Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Typen und damit in Folge das Krebsrisiko stark erhöht (Wang und Hildesheim, 2003).

Weitere jedoch geringere Risikofaktoren als HPV für die Entstehung des Zervixkarzinoms sind frühe Kohabitarche, hohe Anzahl von Sexualpartnern, viele Schwangerschaften, niedriger sozioökonomischer Status, Zigarettenrauchen, orale Kontrazeptiva (OR=1.3-2.07; 95%CI=0.88-2.75; Castellsague and Munoz, 2003), Ernährungsfaktoren, Immunsuppression, sowie möglicherweise andere genitale Infektionen wie Herpes genitalis oder Chlamydien (Schneider et al. 2001; Munoz et al. 2002; Plummer et al. 2003; Moreno et al. 2002). Zusätzlich beeinflussen veränderte Allele der HLA Klasse I (A2, B44, B7), bzw. das Vorhandensein oder Fehlen von bestimmten HLA II Haplotypen (DQW3,DR13), sowie möglicherweise Polymorphismen in zellulären Genen wie des Tumorsuppressors p53 in Verbindung mit HPV Genomvarianten und epigenetische Phänomene, das Risiko einer Krebsentwicklung (Wang und Hildesheim 2003).

Ist-Analyse und Zielsetzung

3. Gibt es Mängel in der derzeitigen Früherkennung und weiteren Abklärung? Wenn ja, welche?

Betrachtung der gegenwärtigen Situation

Deutschland gehört zu den drei Ländern mit der höchsten Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms in Westeuropa (Abb. 1). Das ist der Fall, obwohl in Deutschland jährlich die Krebsfrüherkennung mit der Exfoliativzytologie (Pap-Abstrich) angeboten wird und das Screening in Deutschland vom 20. Lebensjahr ohne obere Altersgrenze verläuft. In Deutschland hätte eine Frau, die jährlich an der Früherkennung teilnimmt, im Laufe ihres Lebens mehr als 50 Pap-Abstriche, während z.B. in Finnland (mit der niedrigsten Inzidenz und Mortalitätsrate) fünf, den Niederlanden nur sieben Pap-Abstriche und in Spanien 14 Pap-Abstriche im gesamten Leben durchgeführt werden (van Ballegooijen et al. 2000).

Ein weiteres Problem ist das Fehlen von Zentren zur Abklärung von Frauen mit unklarem zytologischem Befund und die gängige Praxis, unklare Befunde nicht, wie in England oder USA üblich durch kolposkopisch gezielte Biopsien, sondern durch zytologische Verlaufskontrollen oder diagnostische Konisation, einhergehend mit erheblicher Übertherapie, abzuklären.

Qualität der Zytologie

In den letzten Jahren wurden in zahlreichen internationalen und nationalen Studien Mängel in der Qualität und der Effizienz der Krebsfrüherkennung mittels Pap-Abstrich formuliert (McCrory et al. 1999; Schneider et al. 2000). Bisher war angenommen worden, dass der Pap-Abstrich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 99.9% für die Erkennung der schwergradigen Vorstufen des Zervixkarzinoms aufweist (Soost 1987). Die tatsächliche Sensitivität für die Detektion einer schwergradigen Dysplasie muss heute dagegen als deutlich niedriger angesehen werden. In einem amerikanischen Technology Assessment Report wurde zusammenfassend nur eine Sensitivität von circa 50% [95% Konfidenzintervall: 37-66] gefunden (McCrory et al. 1999). Dies deckt sich mit dem Ergebnis zweier nationaler Studien mit insgesamt 12.000 Frauen aus Gesamtdeutschland, die Sensitivitätswerte für den einmaligen Pap-Abstrich zwischen 20-43.5% im Routinescreening ermittelten (Schneider et al., 2000; Petry et al, 2003). Ein Grund für die mangelnde Sensitivität der Zytologie ist das weitgehende Fehlen von qualitätssichernden überwachenden Maßnahmen, welche in europäischen Nachbarländern wie in den Niederlanden normaler Standard sind. Hier werden 4% aller Abstrichpräparate nachgetestet, es dürfen pro Untersuchungslabor nicht mehr als 2.5% aller Diagnosen Pap IIw bzw. III d –Äquivalent sein (BMD=borderline, mild dyskariosis) und es finden in 16 Regionen des Landes regelmäßige Nachbeurteilungsseminare für schwierig zu beurteilende zytologische Präparate statt (Hanselaar, 2002). Weitere Gründe für die mangelnde Sensitivität ergeben sich aus Abnahmefehlern und Fehlern bei der Befundung.

Die Spezifität der konventionellen Zytologie ist, aufgrund der niedrigen Sensitivität, mit 98% - 99% relativ hoch (McCrorry et al. 1999; Schneider et al. 2000; Petry et al. 2003; Hilgarth 1998). Zur Detektion der selteneren Adenokarzinome der Zervix uteri, die auch zu >95% die DNA von HPV-Hochrisiko-Typen enthalten, ist der Pap Abstrich ungeeignet (Sherman et al., 2003).

Teilnahme an der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU)

Die jährliche Teilnahmerate an der KFU lag 1997 in Westdeutschland nach Angaben der KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung) bei 51% (KBV 1999), nach den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys des Robert Koch-Instituts von 1997 dagegen nur bei 36% (Kahl et al. 1999). Frauen, die nicht oder nicht mehr zu niedergelassenen Gynäkologen gehen, nehmen nicht an der KFU teil. Dies betrifft vor allem ältere Frauen und Frauen mit erhöhtem Armutrisiko, die zudem ein besonders erhöhtes Risiko haben, an einem Zervixkarzinom zu erkranken (de Sanjose et al. 1997; Kahl et al. 1999). Damit ein Screeningprogramm effektiv ist, sollten mindestens 80% der Zielpopulation daran teilnehmen (Coleman et al. 1993). Bei einer 50%-igen Teilnahmerate ist das Kosten-Nutzen Verhältnis einer durch den Solidarpakt finanzierten Früherkennungsmaßnahme bezogen auf die Gesamtpopulation denkbar schlecht. Deshalb muss es vorrangiges Ziel aller beteiligten Kräfte sein, die Teilnahmerate auf mindestens 80% zu erhöhen. Die beste Methode, um eine solche Teilnahmerate zu gewährleisten, ist die persönliche schriftliche Einladung der Zielgruppe, wie am Beispiel von Finnland, Schweden und England zu erkennen ist (Miller 1992). In England hat die relativ späte Einführung eines Einladungssystems (call and recall system) in den Jahren 1988/89 verbunden mit einem finanziellen Anreizsystem für die Versorgungsärzte zu einer deutlichen Erhöhung der Teilnahmerate von initial 45% auf 85% in den Jahren 1996/97 geführt (Government Statistical Service Bulletin 1999).

4. Welches Ziel soll mit einem optimierten Screeningprogramm erreicht werden? (z.B. Senkung der Mortalität in der Ziel-/Gesamt-/Risiko-bevölkerung um x%)

Eine Senkung der Mortalität und Inzidenz um bis zu 50% ist anzustreben, wenn Deutschland eines der Länder mit der niedrigsten Mortalität und Inzidenz in Westeuropa werden soll. In der Literatur finden sich Angaben, dass ein organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm bei einer Teilnahme von 80%, die Mortalität und Inzidenz um 60 bis 70% verringern kann (Miller 1992; Coleman et al. 1993). Hierfür müssen Strukturen zur Organisation, Dokumentation und Evaluation des Programms geschaffen werden. Des Weiteren sind Verbesserungen im Qualitätsmanagement der Zytologie und eine Erhöhung der Teilnahmeraten nötig. Als primäres Ziel müssen Fehldiagnosen, wie falsch-negative Befunde mit Karzinomfolge, aber auch Überdiagnosen und Übertherapien, wie unnötige Konisationen, gesenkt werden.

Screening-Testverfahren

5. Welche Testverfahren sind allein bzw. in Kombination für eine Früherkennung des Zervixkarzinoms im Rahmen eines Screening-Programms für welche Zielpopulationen (ggf. Risikogruppen) geeignet?

Generell muss bezüglich des HPV Testes zwischen einem Einsatz als qualitätssicherndes Instrument des zytologischen Screenings bei Frauen mit auffälligem zytologischen Befund und dem generellen Einsatz im bevölkerungsbezogenen Screening zumeist gesunder Frauen unterschieden werden. Viele Untersuchungen haben bisher gezeigt, dass mit dem HPV Test der Nachweis von schwergradigen Präkanzerosen der Cervix uteri häufiger gelingt als mit konventioneller Zytologie. Dies gilt sowohl für das bevölkerungsbezogene Screening, als auch für die Abklärung von unklaren zytologischen Abstrichen (Pap IIw, III) und die Nachsorge nach Konisation, wo der HPV-Test der klassischen Zytologie aufgrund der hohen Sensitivität und biochemischen Meßmethode deutlich überlegen ist. Die höhere Sensitivität des HPV Testes gilt besonders auch für Adenokarzinome der Zervix, die zu >95% die DNA von Hochrisiko-Typen enthalten, aber bei welchen keine Reduktion der Inzidenz und Mortalität durch den Pap –Abstrich erzielt werden konnte (Sherman et al., 2003). Die höhere Sensitivität des HPV Tests geht jedoch zu Lasten einer etwas niedrigeren klinischen Spezifität (niedrigerer positiver Vorhersagewert), da mit dem Test die virale DNA auch bei gesunden HPV-infizierten Frauen in den zervikalen Zellen nachgewiesen werden kann. Somit erlaubt ein positiver HPV Test nur das Erkennen einer vorliegenden Infektion, jedoch nicht den Rückschluss auf eine vorliegende Erkrankung. (niedriger positiver Vorhersagewert). Bei einem HPV Hochrisiko (HR) HPV Typ-positiven Testbefund bei Frauen älter als 30 oder 35 Jahre liegt ein höheres Risiko vor in Zukunft eine zervikale Läsion zu entwickeln, als bei HPV-negativen Frauen. Im Vergleich dazu ist die Zytologie nur geeignet, bereits vorliegende Läsionen zu detektieren und sagt nichts über das Risiko für zukünftige Läsionen aus (Sherman, 2003). Problematisch ist, dass bei gleichzeitig negativer Zytologie und positivem HPV Befund z.Zt. keine klaren Richtlinien für das weitere Vorgehen verfügbar sind. Bei ungenügender Aufklärung der Frauen ist hier von einer erhöhten psychischen Belastung ohne einen erkenntlichen Gewinn auszugehen, sowie eine Übertherapie zu befürchten (Sherman et al., 2003).

Im Gegensatz dazu ist der negative Vorhersagewert eines negativen HPV Testes dem eines negativen zytologischen Befunds deutlich überlegen. Bei fehlendem Nachweis von Hochrisiko HPV (=notwendiger Risikofaktor für Zervixkarzinom) ist das Vorliegen einer schwergradigen Präkanzerose extrem unwahrscheinlich. Dagegen ist bei einem normalen Pap-Befund I/II der Vorhersagewert wesentlich geringer, wie die Ergebnisse der Hannover-Tübingen Studie zeigten, daß 26 von 7832 Frauen mit einem Pap I/II-Befund tatsächlich jedoch eine histologisch gesicherte schwergradige Präkanzerose

hatten. Alle diese Frauen waren durch einen positiven HPV Testbefund detektiert worden (Petry et al., 2003).

Ein einmaliger HPV Test im normalen Screening erlaubt allerdings nur das Erkennen einer vorliegenden Infektion, jedoch nicht den Rückschluss auf eine vorliegende Erkrankung, da die virale DNA auch bei „gesunden“ HPV-infizierten Frauen in den zervikalen Zellen nachgewiesen werden kann. Wenn der Test auf Hochrisiko-Typen jedoch zeitlich versetzt (12-18 Monate) zweimalig durchgeführt wird, wird als zusätzliche wichtige Information der Nachweis der persistenten Infektion möglich, die eine Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms darstellt. Dadurch ist das Erkennen von Risikogruppen bei Frauen über 30 Jahren mit einem erhöhten Gefährdungspotential möglich. Desgleichen erhöht ein zeitlich versetzter, zweimalig negativer HPV-Befund die Testergebnis-Sicherheit und würde die Einstufung von Frauen in Risikogruppen mit besonders niedrigem Risiko erlauben, die eine weniger stringente Überwachung in den folgenden Jahren benötigen.

In Kombination mit der Zytologie ist der HPV-Test als qualitätssicherndes Instrument bei Frauen mit unklarem Befund einsetzbar. Als differentialdiagnostisches Kriterium für zytologisch unklare Befunde stellt der HPV Test zudem ein geeignetes Mittel dar, um Übertherapien zu vermeiden (Petry et al. 2003). So konnten z.B. in einer Studie mit 8466 Frauen 89% der mit 2.1% häufigsten Papllw Befunde mit Hilfe eines Testes auf Hochrisiko-Typen als falsch-positiv identifiziert werden, wie die anschließende kolposkopisch/histologische Abklärung zeigte. Der Test auf Hochrisiko HPV Typen wird daher zur Abklärung von Frauen mit unklaren zytologischen Befunden in den vorliegenden Stellungnahmen befürwortet (ASCCP, Agence National, MSAC; Tabelle) oder zumindest als valide Option betrachtet (ESIDOG, DKG, AG Kolposkopie DGGG; Tabelle 3).

Tab. 3

	<i>unklarer zytologischer Befund</i>
<i>American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)</i>	+
<i>ESIDOG</i>	(+)
<i>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)</i>	(+)
<i>AG Kolposkopie DGGG</i>	(+)
<i>Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé</i>	+
<i>Medical Services Advisory Committee (MSAC)</i>	+

Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften und Expertengruppen zum Einsatz des „high-risk“ HPV Nachweises zur Abklärung unklarer Befunde
 + empfohlen, (+) empfohlen mit Einschränkung, - nicht empfohlen

Gegenwärtig erstatten die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland den HPV Nachweis sowohl bei Vorliegen eines unklaren Pap IIw und III, sowie eines Pap IIIc, aber auch bei Vorliegen eines Pap IV oder V Befundes erstatten. Für den Pap IV/V Befund ist jedoch die Durchführung eines HPV Testes zur weiteren Abklärung nicht indiziert.

Die Hinzunahme des HPV Testes zur Früherkennungsuntersuchung mittels Zytologie könnte somit präzisere zytologische Screeningbefunde erlauben und würde es wahrscheinlich ermöglichen, sowohl die Intervalle als auch die Nachfolgemethodik den jeweiligen Risikogruppen besser anzupassen und damit die Zahl der Wiederholungsuntersuchungen und deren Kosten deutlich zu senken.

Evaluierung der Effizienz des HPV Testes für die Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms

Um die Wirksamkeit eines generellen Einsatzes des HPV-Testes bei Frauen im Alter über 30 Jahren im Primär-Screening beurteilen zu können, ist die derzeitige Datenlage noch nicht ausreichend. Fest steht bisher, dass aufgrund der hohen HPV Prävalenz bei jüngeren Frauen ein Nutzen eines kombinierten Screenings nur bei Frauen über 30 Jahren zu erwarten ist. Eine groß angelegte EU-Studie mit 45.000 Frauen im mindestens 5-Jahres follow up zur Beurteilung des Kosten/Nutzen Verhältnisses einer Kombination des HPV Testes mit Zytologie in der Früherkennungsuntersuchung in sechs Staaten steht kurz vor dem Abschluss. Ergebnisse von Simulationsanalysen, die eine Annäherung an die natürliche Entwicklungsgeschichte des Zervixkarzinoms erlauben, sind bis Mitte 2005 zu erwarten. Zur Beantwortung der Frage, ob der Einsatz des HPV Tests im generellen bevölkerungsbezogenen Screening tatsächlich zu einer Reduktion der Zervixkarzinominzidenz und –mortalität führt, muss eine große randomisierte Studie oder ein Versuch mit einer Modellregion durchgeführt werden, bei der Frauen, die nur zytologisch gescreent werden, mit Frauen, die zusätzlich zur Zytologie einen HPV Test erhalten, verglichen werden. Bei der Einführung der jetzigen Früherkennung mit Hilfe des Pap-Abstriches ist diese Evaluierung versäumt worden, so dass eine exakte Beurteilung der Effizienz des jetzt im Einsatz befindlichen Früherkennungsprogrammes aus epidemiologischer Sicht nicht wirklich möglich ist.

6. Welche HPV Teste sind sinnvoll und welche Grenzwerte dieser diagnostischen Testmethoden gelten für bestimmte Stadien und wie sind sie konsentiert (cut off)?

Eine auf PCR oder auf Hybridisierung mit anschließender Signalverstärkung basierende Methode (wie der HC2 Test) sind gegenwärtig die einzigen HPV Nachweissysteme, die in einem Screeningprogramm eingesetzt werden sollten. Ältere Methoden, wie Southern Blot, Immunhistochemie oder in situ Hybridisierung eignen sich hierfür nicht. Serologische Antikörpernachweise

auch mit typspezifischen ELISA Methoden zeigen nur die kumulative HPV-Prävalenz einer Person an, erlauben jedoch keinen Rückschluss auf den gegenwärtigen HPV-Infektionsstatus. Die direkte Kombination von Dünnschicht-Zytologie und einem HPV Nachweis, mit dem Vorteil der Testung aus einer Abstrichprobe würde den klaren Vorteil einer differentialdiagnostischen Maßnahme im Bedarfsfall ohne zusätzliche Belastung der Patientin erbringen. Gegenwärtig ist jedoch der Nutzen der erheblich teureren Dünnschicht-Zytologie gegenüber der konventionellen Zytologie umstritten (Sherman et al. 2003).

Die PCR Methode ist eine relativ billige Standardmethode, die in vielen Diagnostiklabors eingeführt und automatisiert ist. Allerdings ist bisher keine kommerziell erhältliche qualitätsgesicherte standardisierte HPV PCR verfügbar. Mit Hilfe der PCR kann eine HPV Genotypisierung durchgeführt werden, um den Nachweis einer persistenten HPV Infektion mit höherer Sicherheit als mit dem HC2 Test, der nicht zwischen verschiedenen HPV HR-Typen differenziert, zu erlauben (Iftner und Villa, 2003). Ein entscheidender Nachteil der PCR liegt jedoch in der Schwierigkeit, einen klaren Grenzwert definieren zu können, ab dem ein positives Testresultat als klinisch relevant bezeichnet werden kann. Wie bereits oben ausgeführt, ist die Rate an klinisch unauffälligen latenten HPV Infektionen, die besonders mit sensitiven Nachweismethoden gut detektiert werden können, relativ hoch, deren klinische Relevanz bleibt aber fragwürdig.

Tab. 4 Etablierte HPV Test Technologien und deren Charakteristika

Method	Designation	Ref.	Probes/primers	Test reaction product	Analytical sensitivity	Number of HPV types detectable
Hybridization	HC2 HPV DNA assay	1	Mixture of complementary genome length RNA probes	DNA/RNA hybrids	25-75 fg	13
PCR	MY09/11 Dot blot	2,3	Degenerated primers	450 bp	0.1-100 fg	39
PCR	PGMY09/11 reverse line blot assay (LBA)	4,5	Mixture of consensus primers	450 bp	0.1 fg	27
PCR	GP5+/GP6+ EIA ELISA system	6,7,8	Consensus primers	150 bp	0.5-10 fg	20
PCR	GP5+/6+ reverse line blot assay (LBA)	9	Consensus primers	150 bp	0.5-10 fg	37
PCR	SPF-PCR reverse line blot assay (LiPA)	10,11	Mixture of consensus primers	65 bp	0.1-10 fg	43

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. Lörincz et al. 1996. | 7. Jacobs et al. 1995. |
| 2. Manos et al. 1989. | 8. Jacobs et al. 1997. |
| 3. Peyton et al. 1998. | 9. Van den Brule et al. 2002. |
| 4. Gravitt et al. 1998. | 10. Kleter et al. 1998. |
| 5. Gravitt et al. 2000. | 11. Kleter et al. 1999. |
| 6. De Roda et al. 1995. | |

7. Wie ist die Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte) und Reproduzierbarkeit dieser Testmethoden zu bewerten?

Ein Unterscheidungsmerkmal zwischen latenten und apparenten Infektionen ist die Menge an viraler DNA in der Patientenprobe. Zahlreiche in letzter Zeit durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Anzahl der HPV-DNA-Kopien (Viruslast) in Zervixabstrichen mit dem Schweregrad der Dysplasie bzw. mit dem Risiko ein Zervixkarzinom zu entwickeln korreliert (van Duin et al. 2002; Josefson et al. 2000; Ylitalo et al. 2000; Weißenborn et al. 2003). Mit Hilfe der HC2 Methode ist eine relative Quantifizierung der Virus-DNA im Abstrich möglich und es konnte mit Hilfe mehrerer großer Studien ein Grenzwert festgelegt werden (1pg/ml), der deutlich über der Sensitivitätsgrenze des Testes (0.3pg/ml) liegt. Dies führte zu einer eindeutig erhöhten klinischen Spezifität des HC2 Tests im Vergleich zu den sehr sensitiven PCR-basierten Methoden. Trotzdem hatten in der Hannover-Tübingen Studie immer noch 5.4% der über 29 Jahre alten Frauen mit normalem zytologischen und kolposkopischen Befund ein mittels HC2 positives HPV Testergebnis. Diese Rate wäre bei der Verwendung PCR-basierender Methoden doppelt so hoch. Prinzipiell ist auch bei PCR basierenden Methoden eine Quantifizierung möglich, jedoch teuer, und solange noch kein WHO-DNA Standard für einzelne HPV Typen vorliegt und somit keine standardisierten PCR Tests in den Diagnostiklabors verwendet würden, wäre ein Vergleich zwischen Ergebnissen mit verschiedenen Systemen schwierig.

Zur Zytologie siehe 3. Qualität der Zytologie.

Tab. 5 Vergleich der klinischen Charakteristika des HC2 Testes in verschiedenen Studien im Vergleich zur Zytologie

Ref	Objective	Country	Population	Disease Threshold	HCII			Cervical Cytology		
					Positive Threshold	Sensitivity	Specificity	Positive Threshold	Sensitivity	Specificity
Manos et al. 1999.	ASCUS Triage	USA	957 women with ASCUS cytology	≥ CIN2	≥ 1.0pg/ml	89.2%	64.1%	≥ ASCUS	76.2%	N/A
Solomon et al. 2001.	ASCUS Triage	USA	3488 women with ASCUS cytology	≥ CIN3	≥ 1.0pg/ml	96.3%	N/A	≥ ASCUS	85.3%	N/A
Clavel et al. 1999.	Screening	France	1518 women - routine screening	≥ CIN2	≥ 0.2pg/ml	100%	85.2%	≥ ASCUS	85.3%	94.9%
Cuzick et al. 1998.	Screening	United Kingdom	1703 women ≥ 35 years of age - routine screening	≥ CIN2	≥ 1.0pg/ml	95.2%	95.1%	≥ Borderline	85.7%	96.9%
Wright et al. 2000.	Screening	South Africa	1365 previously unscreened women	≥ CIN2	≥ 1.0pg/ml	83.9 %	84.5%	≥ ASCUS	67.9%	87.9%
Schiffman et al. 2000.	Screening	Costa Rica	1119 specimens	≥ CIN2	≥ 1.0pg/ml	88.4%	89.0%.	≥ ASCUS	77.7%	94.2%.
Petry et al. 2003.	Screening	Germany	7908 women routine screening	≥ CIN2	≥ 1.0pg/ml	100%	95.3%	≥ Borderline	43.5%	98.0%

8. Welche zytologischen Befundklassifikationen werden in Deutschland verwendet und welches/welche sind (aus welchen Gründen) zu präferieren?

In Deutschland ist überwiegend die zweite Münchner-Klassifikation im Einsatz. Bei der zytologischen Befundwiedergabe gilt PAP-Gruppe I und II als normal, und keine weitere Diagnostik ist notwendig. Alle anderen PAP-Gruppen erfordern weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen, wobei hier die kolposkopische Evaluierung und die histologische Sicherung durch Knipsbiopsie an erster Stelle stehen sollte, was in Deutschland jedoch momentan nicht der Fall ist.

Tab. 6 Münchner Nomenklatur

- Gruppe I negativ
- Gruppe II negativ, Entzündung
- Gruppe II W negativ, fraglich
- Gruppe III verdächtig
- Gruppe III D leichte - mäßige Dysplasie
- Gruppe IV A schwere Dysplasie, *Ca in situ*
- Gruppe IV B Mikroinvasion
- Gruppe V Invasives Karzinom

II. Münchner Klassifikation der Zytologie

(Soost & Bauer, 1991)

Das in USA verwendete und mehrfach modifizierte Bethesda-Klassifikationssystem wird in Deutschland nur vereinzelt eingesetzt und hat im deutschen Gesundheitssystem keine Vorteile gegenüber dem Münchner-Klassifikationssystem.

9. Welche negativen Auswirkungen sind bei welchen Testmethoden in welcher Häufigkeit hinsichtlich veranlasster Folgediagnostik und Therapie zu erwarten?

Ein alleiniger einmaliger HPV Test erlaubt nur das Erkennen einer vorliegenden Infektion, jedoch nicht den Rückschluss auf eine vorliegende Erkrankung, da die virale DNA auch bei gesunden HPV-infizierten Frauen in den zervikalen Zellen nachgewiesen werden kann. Bei gleichzeitig negativer Zytologie sind z.Zt. keine klaren Richtlinien für das weitere Vorgehen verfügbar. Bei ungenügender Aufklärung der Frauen ist hier von einer erhöhten psychischen Belastung ohne einen erkenntlichen Gewinn auszugehen. Eine erhebliche Übertherapie ist zu befürchten, vor allem, wenn Frauen unter 35 Jahren HPV getestet würden. Bei einem positiven Befund für hochgradige Veränderungen z.B. Pap IV und V ist die Zytologie in dem positiven Vorhersagewert dem HPV Test deutlich überlegen. Jedoch bereits bei Pap III D und vor allem bei Pap II W Befunden ist die Falsch-Positivrate der Zytologie relativ hoch und die Frauen werden durch zytologische Wiederholungsuntersuchungen belastet und wegen unterlassener kolposkopischer Abklärung übertherapiert, wie die Daten zu 8236 Gebärmutterhalsoperationen zeigen, nach denen 66.4% aller behandelten Frauen ein unauffälliges histologisches Ergebnis hatten (Geraedts et al. 1998). Diese Rate kann durch einen HPV-Test als „Triage“ deutlich gesenkt werden.

Organisation des Screenings / Testintervalle

10. Für welche Zielpopulation (Alters-/Risikogruppe) empfehlen Sie ein Screening mit den unter Frage 5 genannten Testmethoden?

Junge Frauen (15-25 Jahre) haben eine hohe Prävalenz genitaler HPV-Infektionen, die aber mit zunehmendem Alter abnimmt (Bauer et al. 1993; Burk et al. 1996; Hildesheim et al. 1993; Sellors et al. 2000; Wheeler et al. 1993). Die meisten neuen HPV Infektionen sind, vor allem bei jüngeren Frauen, transient und nach einer Dauer von 8-13 Monaten [95% Konfidenzintervall: 7 bis 10 Monate] nicht mehr nachweisbar (Ho et al. 1998). Die überwiegende Mehrzahl der mit HPV infizierten Frauen mit intaktem Immunstatus erkranken nicht an einem Zervixkarzinom. Allerdings sind persistierende genitale HPV Infektionen mit Hoch-Risiko HPV Typen, vor allem bei älteren Frauen (>30 Jahre), mit der Progression zytologischer Veränderungen zu CIN III und invasivem Zervixkarzinom assoziiert (Ho et al. 1998; Ho et al. 1995; Koutsky et al. 1992; Nobbenhuis et al. 1999; Wallin et al. 1999; Ylitalo et al. 2000). Somit sollte ein HPV Test frühestens ab dem 30. Lebensjahr als Screening Test eingesetzt werden. Der Einsatz des HPV Testes als qualitätssicherndes Instrument in der Pap-basierten KFU im Fall unklarer zytologischer Befunde und zur Therapiekontrolle sollte nicht altersbegrenzt sein.

11. Welche Screeningintervalle empfehlen Sie für welche Zielpopulation?

Die Einführung eines HPV Tests bei Frauen ab einem Alter von 30 oder 35 Jahren könnte ein risikoadaptiertes Screening erlauben (Cuzick et al. 1999; Meijer et al. 1997; Meijer et al. 2000; Klug und Blettner, 2003). Ein jährlicher Pap-Abstrich mit durch Qualitätsmanagement deutlich verbesserter Zytologie müsste nur noch bei Hoch-Risiko HPV positiven Frauen durchgeführt werden, während das Screeningintervall bei HPV negativen Frauen verlängert werden könnte. Ob ein solches risikoadaptiertes Screening tatsächlich die Inzidenz und Mortalität senkt, sollte in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden.

Wie werden die jungen Frauen unter 30 weiterhin gescreent?

Junge Frauen haben eine sehr hohe HPV Prävalenz (siehe 10.). Daten zum Nutzen des Nachweises einer persistenten HPV Infektion liegen bisher nicht vor. Junge Frauen könnten weiterhin mit einer verbesserten Zytologie gescreent werden, evt. könnte dann das Screeningintervall auf zwei Jahre verlängert werden.

Was wissen die Frauen über HPV?

In einer Untersuchung in Bielefeld konnte gezeigt werden, dass nur wenige Frauen über HPV als Risikofaktor für die Entstehung von Zervixkarzinom informiert sind (Klug et al. 2004, in press). In der Studienpopulation von zufällig ausgewählten Frauen wussten nur 3.6%, dass HPV ein Risikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist. Die Bevölkerung sollte sachlich über HPV informiert werden. Dies könnte sowohl über die niedergelassenen Gynäkologen, die Krankenkassen als auch über unabhängige Krebshilfeorganisationen geschehen.

12. Welche Teilnahmerate der Zielpopulation muss für die Sicherstellung des Erfolges eines Screeningprogramms erreicht werden?

Eine Teilnahmerate von 80% sollte erreicht werden (Coleman et al. 1993). In Deutschland lag die jährliche Teilnehmerate 1997 nur zwischen 36 und 50% (siehe 3.). Eine Senkung der Mortalität und Inzidenz um bis zu 50% ist anzustreben. Deutschland muss in Zukunft eines der Länder mit der niedrigsten Mortalität und Inzidenz in Westeuropa werden. In der Literatur finden sich Angaben, dass ein organisiertes Screeningprogramm bei einer Teilnahme von 80%, die Mortalität und Inzidenz um 60 bis 70% verringern kann (Miller 1992, Coleman et al. 1993) (siehe 3.).

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 Einladungssystems?

Ein organisiertes Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms mit Dokumentation, schriftlicher Einladung und Evaluationen muss geschaffen werden. Ebenso ist ein wirksames Qualitätsmanagement zur Verbesserung der Qualität der Zytologie und eine Erhöhung der Teilnahmeraten dringend nötig. Die beste Methode, um eine erhöhte Teilnahmerate zu gewährleisten, ist die persönliche schriftliche Einladung der Zielgruppe. In England hat die Einführung eines Einladungssystems (call and recall system) zu einer Erhöhung der Teilnahmerate von 45% in den Jahren 1988/89 auf 85% in den Jahren 1996/97 geführt (Patnick J, 2000;). Zudem muss für die beteiligten Ärztinnen/Ärzte ein Anreizsystem angeboten werden, das zur möglichst vollständigen Einbringung aller Frauen in die Krebsfrüherkennung motiviert.

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?**

Zur Abklärung von Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden steht die kolposkopische und histopathologische Evaluierung im Vordergrund. Hierzu hat die Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie der DGGG Kriterien erarbeitet, die in zertifizierten Einrichtungen umgesetzt werden (s. unter: www.dysplasiezentren.de; AG Zervixpathologie und Kolposkopie: Leitlinien der AG Zervixp. und Kolposkopie -Sektion der DGGG: Intraepitheliale Neoplasien und frühinvasive Karzinome des unteren Genitaltraktes der Frau; Zentralblatt Gynäkologie 120, 200-2002 von 1998; Neufassung 2004 geplant). Die Topographie der Transformationszone und eventueller Neoplasien wird kolposkopisch erfaßt und dokumentiert. Abhängig vom individuellen Befund erfolgt eine histopathologische Abklärung durch gezielte Biopsien und/oder endozervikale Curettage und/oder eine diagnostische Konisation. Vorzugsweise sollte eine Abklärung in einem nach den Richtlinien der European Federation for Colposcopy zertifizierten Dysplasiezentrum erfolgen. Im Fall singulärer positiver HPV Befunde ohne zytologische Auffälligkeiten sind keine sofortigen Nachuntersuchungen nötig. Hier wäre das Ergebnis der Folgeuntersuchung mittels Zytologie und HPV Test nach 12-18 Monaten abzuwarten. Wenn sich ein singulär positiver HPV-Befund bestätigt, sollte sich unabhängig von der Pap-Diagnose eine kolposkopische Untersuchung anschließen.

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?**

Es sollte ein national organisiertes Screening-Programm etabliert werden. Qualitätssicherungsmaßnahmen, wie z.B. in den Niederlanden (siehe Punkt 3. „Qualität der Zytologie“), zu allen Vorgängen und Tests sollten strikt und verbindlich vorgeschrieben sein. Audits aller beteiligten Einrichtungen sollten eingeführt werden.

Eine genaue Dokumentation mit statistischen Auswertungen in regelmäßigen Abständen sollte erfolgen. Das Programm muss regelmäßig evaluiert werden. Als Beispiele hierfür können die organisierten Programme in Finnland (Anttila und Nieminen 2000) und England (Patnick 2000) dienen. Ebenso ist die Einrichtung von Referenzzentren für die jeweiligen Testverfahren an akkreditierten Einrichtungen (ISO 9000), die über nachgewiesene langjährige Erfahrungen mit den jeweiligen Tests verfügen, zu fordern.

16. Welche Qualitätsvorgaben sind bei der weiteren Abklärung auffälliger Befunde zu stellen? (Zentren?)

Zur Abklärung von Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden steht die kolposkopische und histopathologische Evaluierung im Vordergrund. Hierzu hat die Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie der Deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie Kriterien erarbeitet, die in qualitätsgesicherten zertifizierten Dysplasiezentren umgesetzt werden (www.dysplasiezentren.de).

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

17. Wie hoch sind die Screeningkosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screening pro Untersuchung und pro entdecktem Karzinom? Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr?

In der unten aufgeführten Tabelle sind die bisher einzigen für Deutschland vorliegenden Zahlen aufgeführt (Mittendorf et al. 2003).

Tab. 7 Berechnung der Kosteneffektivität verschiedener möglicher Früherkennungsprogramme in Deutschland

Results of the cost-effectiveness analysis				
	No screening (n=400,000)	Smear followed by cytology (n=400,000)	Only testing for HPV (n=400,000)	Combination of Smear and HPV (n=400,000)
Total discounted costs over the time of the model (2001 euros)	44,510,899.55	222,191,081.29	76,960,941.39	82,409,352.65
Costs per person (2001 euros)	111.28	555.47	192.40	206.02
Remaining high invasive carcinoma at the end of the model (n)	17,250.89	492.543	456.9301	23.4749
Lost life-years in total	697,896.42	19,599.17	19,163.82	903.53
Life-years lost per person in cohort	1.7447	0.049	0.0479	0.00226

18. Wie hoch sind die Kosten der Abklärungsdiagnostik bis zur Diagnosestellung?

Früherkennungsuntersuchung	31.14
Zusätzliche Beratung vor weiterführender Untersuchung	21.47
Zytologische Untersuchung	9.22
Abstrichentnahme für HPV Test (HPV DNA testing)	10.23
HC2 Test	25.57
Kolposkopie mit Knipsbiopsie	316
Konization	1,580
Stationäre Therapie/Chirurgie	5,840

(in Euro, nach Mittendorf et al., 2003)

Schlussbemerkung:

Über ein organisiertes Programm müssen geeignete Maßnahmen, wie Einladungssystem, Patientenaufklärung, Anreizsysteme und die Schaffung von Strukturen ergriffen werden, um die Teilnahmerate an der Früherkennungsuntersuchung zu erhöhen. Zusätzlich und zeitnah muß die Qualität der Zytologie verbessert werden, um die Sensitivität des Pap-Abstriches zu erhöhen. Die Hinzunahme des HPV Testes als qualitätssicherndes Instrument zur Abklärung unklarer auffälliger Befunde in die Pap-basierte Krebsfrüherkennung würde die Qualität der Früherkennung erhöhen und das Management der Nachfolgeuntersuchungen erleichtern. Mit einem optimierten Früherkennungsprogramm könnte durch eine Einteilung der Frauen in Risikogruppen eine Veränderung des Screeningintervalles für den größten Prozentsatz der untersuchten und HPV-negativ getesteten Frauen erreicht werden und eine Fokussierung auf die Zielgruppe der Frauen mit dem größten Risiko für Zervix- und Adenokarzinome erfolgen. Das letzte Ziel eines bevölkerungsbezogenen Screeningprogramms für das Zervixkarzinom muß die Reduktion der Mortalität und der Inzidenz sein. Um nachweisen zu können, dass der Einsatz des HPV Tests zusätzlich zum zytologischen Screening im bevölkerungsbezogenen Screeningprogramm für das Zervixkarzinom dieses Ziel erfüllt, wird empfohlen in Deutschland eine randomisierte Studie durchzuführen.

Literatur

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

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken: 2002.

Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 1993;20:274-278.

Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991;265:472-477.

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.

Braly P. Preventing cervical cancer. *Nat Med* 1996;2:749-751.

Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996;23:333-341.

Castellsague,X.und Munoz,N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl.Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-28

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999;80:1306-11.

Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993;29A Suppl 4:S1-38.

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 programmes. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl 4:1-38.

Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;82:554-8.

Cuzick J, Sasieni P, Davies P, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999;3:1-204.

De 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; 76:1057-62.

de Sanjose S, Bosch FX, Munoz N, et al. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci Publ* 1997;309-317.

Epidemiologisches Krebsregister Saarland, 2000.

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

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

Geraedts M, Berg D, Koester H et al. Qualitätssicherung in der operativen Gynäkologie. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. 1998, Baden-Baden: Nomo.

Government Statistical Service Bulletin, England 1997-98. 1999. England, Department of Health Statistical Bulletin, Cervical Screening Programme.

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

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.

Hanselaar AG. Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on the Netherlands program. *Acta Cytol.* 2002 Jul-Aug;46(4):619-29.

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

Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis* 1993;20:279-285.

Hilgarth M. Gedanken zur Qualitätssicherung der gynäkologischen Krebsvorsorge des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1998;58:M157-M158.

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-428.

Ho GY, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-1371.

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

Iftner T. and L.L. Villa. Human Papillomavirus techniques. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2003;31:80-88.

Jacobs MV, de Roda Husman AM, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, 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.

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; 35:791-5.

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.

Kahl H, Hölling H, Kamtsiuris P. Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung. *Gesundheitswesen* 1999;61:163-168.

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

Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, et al. 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.

Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, et al. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol* 1998; 153:1731-9.

Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* 2003, 100(3):132-137.

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

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-1278.

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

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;281:1605-10.

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; 29:20-7.

McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, et al. Evaluation of cervical cytology. AHCPR Publication No 99-E010, 1999.

Meijer CJLM, Rozendaal L, van der Linden JC, et al. Human Papillomavirus Testing for Primary Cervical Cancer Screening. In: Franco E, Monsonego J. eds. New development in Cervical Cancer Screening and Prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997:338-347.

Meijer CJLM, Snijders P, van den Brule AJC. Screening for cervical cancer: Should we test for infection with high-risk HPV? *CMAJ* 2000;163:535-538.

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

Miller AB. The cost effectiveness of cervical cancer screening. *Ann Intern Med* 1992; 117(6):529-30.

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;4:209-215.

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; 30, 359(9312):1085-92.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.

Munoz N, Bosch X, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, Meijers CJLM. Epidemiologic classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.

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; 30; 359(9312):1093-101.

Munoz N, Kato I, Bosch FX, et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis* 1996;23:504-510.

Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-25.

Patnick J. Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer* 2000;36(17):2205-8.

Petry KU, 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(10):1570-7.

Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C, et al. 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.

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.

Qu, W, G. Jiang, Y. Cruz, C.J. Chang, G.Y.F. Ho, R.S. Klein, and R.D. Burk. PCR detection of human papillomavirus: Comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35:1304-1310.

Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-964.

Schneider, A.; Dürst, M.; Klug, S.J.; Kaufmann, A.; Jochmus, I.; Gissmann, L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2001;7:814-826.

Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-534.

Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000;163:503-508.

Sherman ME. Future directions in cervical pathology. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2003;31:72-9.

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;93:293-9.

Soost HJ. Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 1987.

Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland / Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Stuttgart: Metzler Poeschel, 1998.

Swan D, Tucker RA, Tortolero-Luna G, Follen Mitchell M, Wideroff, L, Unger ER, Nisembaum RAA, 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):1030-34

van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lyng E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dik J, Habema 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.

van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/GP6+ 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.

van den Brule AJ, Walboomers JM, Du MM, et al. 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.

van Duin M, Snijders PJ, Schrijnekemakers HF, Voorhost 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.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.

Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633-1638.

Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2003;31:35-40.

Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ, Wiehland 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.

Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, et al. 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.

Wright TC jr., Denn 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;283:81-6.

Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, et al. 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.

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.

zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184:9-13.

zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:131-156.

Anlage zur gemeinsamen Stellungnahme der DGGG, GfV, GMDS und DAE
zum Fragenkatalog zum Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ des
Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss „Prävention“

Verantwortliche Autoren der gemeinsamen Stellungnahme:

Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner GMDS und DAE	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Klinikum der Universität Mainz Obere Zahlbacher Str. 69, 55101 Mainz blettner@imbei.uni-mainz.de Tel. 06131/177369, Fax 06131/172968
Prof. Dr. med. B. Fleckenstein GfV	Universität Erlangen-Nürnberg Institut für Klinische und molekulare Virologie Schlossgarten 4, 91054 Erlangen fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de Tel. 09131/8523563, Fax 09131/8522101
Prof. Dr. rer. nat. Lutz Gissmann GfV	Deutsches Krebsforschungszentrum Im Neuenheimer Feld 242, 69120 Heidelberg L.Gissmann@dkfz.de Tel.: 06221/42 4603, Fax 06221/42 4932
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Iftner GfV <i>federführend</i>	Institut für Medizinische Virologie Sektion Experimentelle Virologie Elfriede-Aulhorn-Str. 6, 72076 Tübingen tsiftner@med.uni-tuebingen.de Tel. 07071/2980246, Fax 07071/295419
PD Dr. med. Hans Ikenberg DGGG, AG Gynäkologische Onkologie (AGO), AG Zervixpathologie und Kolposkopie; Deutsche Krebsgesellschaft ; Dt. STD-Gesellschaft	Facharzt für Gynäkologie und Frauenheilkunde Onkologisch Verantwortlicher Arzt Wagner Stibbe Kast Bispink + Partner Frauenärzte und Laborärzte Hannoversche Str. 24, 31848 Bad Münden hikenberg@gmx.de Tel. 05042 / 940-300, Fax 05042 / 940-308
Dr. rer. nat. Stefanie Klug GMDS und DAE	Klinikum der Universität Mainz Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Obere Zahlbacher Str. 69, 55101 Mainz klug@imbei.uni-mainz.de Tel. 06131 – 172022, Fax 06131 - 172968
PD Dr. med. Karl-Ulrich Petry DGGG, AG Gynäkologische Onkologie (AGO), AG Zervixpathologie und Kolposkopie. Deutsche Krebsgesellschaft; Dt. STD-Gesellschaft	Klinikum Wolfsburg Frauenklinik Sauerbruchstr. 7, 38440 Wolfsburg Kupet@aol.com gyn@klinikum.wolfsburg.de Tel. 05361 / 80 - 1270 , Fax 05361 / 80 - 1613
Prof. Dr. rer.nat Herbert Pfister GfV	Institut für Virologie der Universität zu Köln Fürst-Pückler-Str. 56, 50935 Köln herbert.pfister@medizin.uni-koeln.de Tel. 0221/4783900, Fax 0221/4783902
Prof. Dr. med. Achim Schneider Vertretend für die DGGG	Universitätsklinikum Jena Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bachstraße 18, 07740 Jena Achim.Schneider@med.uni-jena.de Tel. 03641/933063, Fax 03641/933064