

Der Pathologe

Organ der Deutschen Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie,
der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für
Pathologie und des Berufsverbandes Deutscher Pathologen

Elektronischer Sonderdruck für V. Schneider

Ein Service von Springer Medizin

Pathologe 2012 · 33:286–292 · DOI 10.1007/s00292-012-1579-7

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

V. Schneider

Gynäkologische Krebsvorsorge in Deutschland

Gegenwärtiger Stand

Gynäkologische Krebsvorsorge in Deutschland

Gegenwärtiger Stand

Die gynäkologische Krebsvorsorge wurde in Deutschland im Jahr 1971 als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Frauen ab dem 20. Lebensjahr eingeführt. Dabei lag der Schwerpunkt von Beginn an auf der zytologischen Erfassung der Vorstufen des Zervixkarzinoms, das vor 40 Jahren das bei weitem häufigste Karzinom des weiblichen Genitaltrakts war. Für weitere gynäkologische Tumore, wie etwa die Karzinome des Endometriums und des Ovars, gibt es bis heute keine effektive Früherkennungsmethode.

In der Folge zeigte sich ein deutlicher und signifikanter Abfall der Inzidenz des Zervixkarzinoms um etwa 70%, von 36 auf

11 Fälle pro 100.000 Frauen (■ **Abb. 1**). Dies war umso bemerkenswerter, als die Inzidenz des Zervixkarzinoms sowohl in der Bundesrepublik Deutschland als auch in der DDR mit 36 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauenjahre doppelt so hoch war wie in den meisten anderen Ländern Europas. Nur in Dänemark war die Inzidenz vergleichbar hoch. Der prozentuale Abfall war in Deutschland am ausgeprägtesten, was die Effizienz des Programms belegt (■ **Tab. 1**).

Das Zervixkarzinom ist deshalb heute in Deutschland ein seltener Organkrebs geworden und stellt derzeit nur noch 2,8% aller malignen Neuerkrankungen der Frauen dar (■ **Abb. 2**). Kürzlich erhobe-

ne robuste Daten aus Mecklenburg-Vorpommern für die Jahre 2001–2009 belegen, dass mehr als zwei Drittel der verbleibenden Restinzidenz bei Frauen auftreten, die entweder gar nicht oder unzureichend an der Vorsorge teilnehmen [13].

Der Nachweis der kausalen Beziehung zwischen Infektionen durch das humane Papillomavirus (HPV) und dem Zervixkarzinom, die Entwicklung von molekularen Nachweismethoden für die wichtigsten HPV-Typen und die Entwicklung eines Impfstoffs gegen die häufigsten HPV-Typen waren Ausgangspunkte für eine intensive Diskussion um eine Optimierung des Screeningprogramms [2, 3, 6, 7, 15, 18]. Die höhere Sensitivität des HPV-Tests führte zu Überlegungen, das zytologische Screening mit einer molekularen Methode zu ergänzen oder zu ersetzen. Die Rolle der HPV-Infektion für Erkrankungen des weiblichen Genitaltrakts ist in einem kürzlich erschienenen Sonderheft von „Der Pathologe“ ausgiebig behandelt worden [16].

Im letzten Jahr sind zwei umfangreiche Auftragsstudien publiziert worden, die die mögliche Rolle eines primären HPV-Screenings sowie weitere strukturelle Fragen des Screenings auf Vorstufen des Zervixkarzinoms untersuchen. Die deutsche Studie ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Auftrag gegeben worden [10].

Die Studie in den USA wurde für das Gesundheitsministerium und die US Preventive Services Task Force von einer Arbeitsgruppe in Portland, Oregon er-

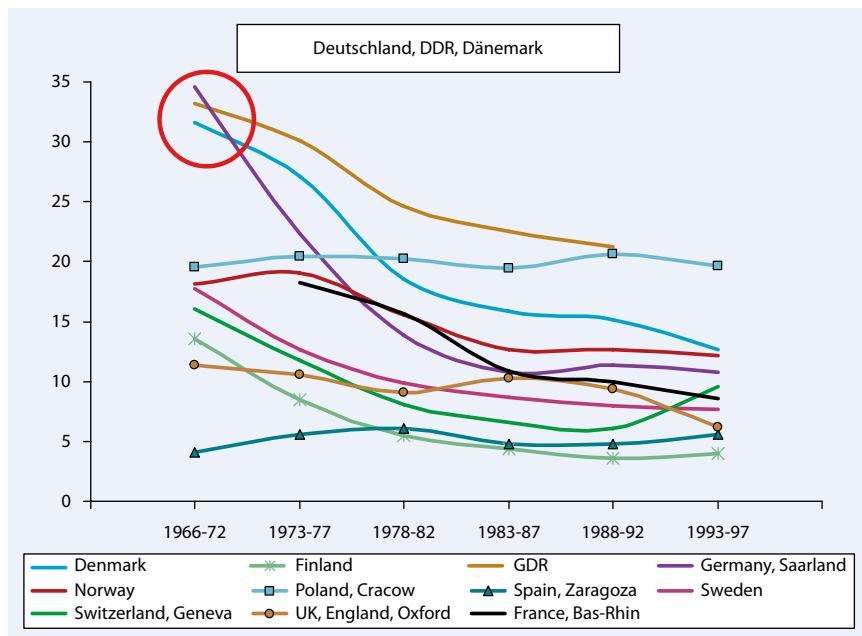


Abb. 1 ▲ Inzidenz des Zervixkarzinoms ab 1966 in verschiedenen Ländern Europas

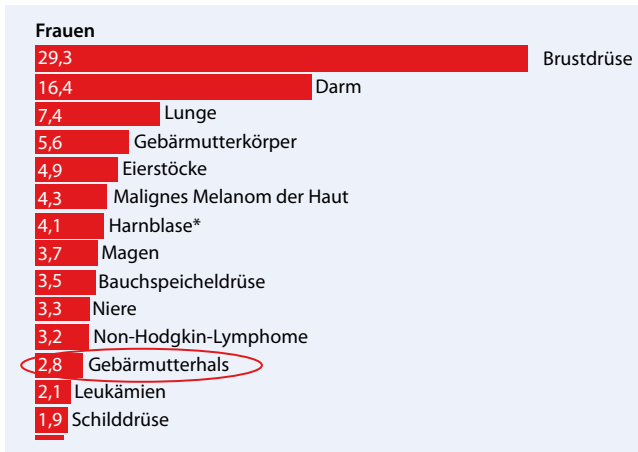


Abb. 2 ◀ Häufigkeit verschiedener Organ-
krebserkrankungen
bei Frauen in 2006
(Neuerkrankungen in
Deutschland)

arbeitet [19]. Beide Veröffentlichungen bieten eine Fülle von aktuellen Daten zur derzeitigen Studienlage. Sie sind unabhängig von Herstellern und Leistungserbringern und daher objektiv wie richtungsweisend. Diese Studien dienen als essenzielle Orientierungspunkte für eine Diskussion, die zurzeit teilinformiert und aufgeregt verläuft und von den Partikularinteressen der Hersteller, der Industrie und der Leistungserbringer dominiert wird.

Struktur des deutschen Programms

Gesetzliche Regelung

Da zum Teil völlig falsche Vorstellungen über die Einführung neuer Methoden in die GKV bestehen, muss hier kurz auf die gesetzlichen Rahmenbedingungen eingegangen werden.

Die Krebsfrüherkennung ist in Deutschland durch Richtlinien im Rahmen des Sozialgesetzbuchs V geregelt und umfasst die Bereiche weibliches Genitale, Brustkrebs, Hautkrebs und Screening auf kolorektales Karzinom. Jegliche Änderungen, auch der Methoden, bedürfen daher einer Gesetzesänderung. Dies bedeutet, dass plötzliche Neueinführungen oder Änderungen der jetzt bestehenden Krebsfrüherkennung, etwa im Sinne eines primären HPV-Screenings, nicht zu erwarten sind. Zuvor müssen mögliche Änderungen im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und seinen Unterausschüssen beraten werden, es muss eine Empfehlung ausgesprochen werden und dann eine Gesetzesänderung erfolgen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (<http://www.g-ba.de>) mit Sitz in Berlin ist folglich die zentrale Entscheidungsstelle in der Versorgung der gesetzlich krankenversicherten Personen. Der G-BA verfasst Richtlinien, die dem zuständigen Bundes-

ministerium zugeleitet werden, um dann vom Gesetzgeber in verbindliche Gesetze gefasst zu werden. Stimmberechtigt im G-BA sind jeweils 5 Mitglieder der sog. *Leistungserbringer* (Kassenärztliche und zahnärztliche Bundesvereinigung und die Deutsche Krankenhausgesellschaft) und der *Kostenträger* (Spitzenverbände der Krankenkassen) sowie drei unabhängige Mitglieder. Fünf Patientenvertreter sind ebenfalls Mitglieder, die aber nicht stimmberechtigt sind.

Die Richtlinien des G-BA sind bindend, die Finanzierung neuer Verfahren und Medikamente muss nach der Gesetzgebung dann auch von den Krankenkassen übernommen werden.

Ganz offensichtlich ist es den Mitgliedern des G-BA und seinen Unterausschüssen nicht möglich, auf den vielfältigen und komplexen Entscheidungsfeldern (z. B. in letzter Zeit Entscheidungen zu Akupunktur, operativem Knieersatz, Mindestmengen bei der Versorgung extrem untergewichtiger Neugeborener usw.) ausreichende Kenntnisse zu besitzen, um rationale Entscheidungen zu treffen. Daher vergibt der G-BA an wissenschaftliche Institute den Auftrag, vor Einführung neuer Methoden oder Arzneimittel die vorhandene Evidenz zu prüfen. Der wichtigste Ansprechpartner für den G-BA ist das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, <http://www.iqwig.de>). Das IQWiG wurde 2004 als unabhängige Institution etabliert, um dem G-BA auf strikt wissenschaftlicher Basis in der Bewertung alter wie neuer Methoden und Therapien zuzuarbeiten.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Prozentualer Abfall der Inzidenz des Zervixkarzinoms von 1970 bis 1996

Land	1970	1996	Abnahme (%)
Deutschland	35,8	12,0	66
Niederlande	18,9	7,1	62
Dänemark	31,3	15,3	51
Schweden	17,8	8,6	52
Finnland	14,8	8,6	42

Im Fall des primären HPV-Screenings hat der G-BA am 18. Februar 2010 das IQWiG beauftragt, „eine Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms durchzuführen. Hauptziel sollte sein: Eine Bewertung des Nutzens der HPV-Diagnostik im Primärscreening allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich mit einem ausschließlich zytologischen Testverfahren. Als Kriterien der Bewertung dienen patientenrelevante Endpunkte.“

Der Vorbericht des IQWiG ist am 12. Juni 2011 publiziert worden. Nach einer Anhörung im September ist der endgültige Bericht am 24. Januar 2012 veröffentlicht worden. Daraus folgt, dass erst jetzt die Beratung im zuständigen Unterausschuss des G-BA beginnt. Kurzfristige Änderungen der gegenwärtigen Krebsfrüherkennungsrichtlinien sind somit nicht zu erwarten.

Aktuell gültige Richtlinien

Die letzte Fassung der Krebsfrüherkennungsrichtlinien ist im Juni 2009 im Bundesanzeiger, dem Mitteilungsblatt der Regierung, veröffentlicht worden und kann dort eingesehen werden.

Die letzte Novellierung der hier interessierenden Richtlinien für das weibliche Genitale erfolgte 2006 nach fast 3-jähriger Beratung. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat damals am 19. Dezember 2006 beschlossen, die Methoden der Dünnschichtzytologie und der HPV-Untersuchung als Früherkennungsuntersuchungen für das Zervixkarzinom nicht in Anwendung zu bringen [8]. Tragende Gründe waren, dass keine ausreichende Evidenz für eine bessere klinische Effektivität der Dünnschichtzytologie (flüssigkeitsgestützte Zytologie, „liquid based

Pathologe 2012 · 33:286–292 DOI 10.1007/s00292-012-1579-7
© Springer-Verlag 2012

V. Schneider

Gynäkologische Krebsvorsorge in Deutschland. Gegenwärtiger Stand

Zusammenfassung

Die gynäkologische Krebsvorsorge wurde in Deutschland vor 40 Jahren eingeführt. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms fiel in der Folge um etwa 70%. Die Restinzidenz von 5600 Fällen pro Jahr stellt nur noch 2,8% aller malignen Neuerkrankungen der weiblichen Bevölkerung dar. Sie tritt überwiegend bei Patientinnen auf, die nicht an der Vorsorge teilnehmen. Die Früherkennung mithilfe des zytologischen Abstrichs war deshalb ausgesprochen erfolgreich. Die Struktur des Programms ist durch Versorgung auf Facharzt-Ebene, dezentrale Organisation und Qualitätssicherung durch Kassenärztliche Bundesvereinigung und Krankenkassen charakterisiert. Bei jährlicher Anspruchsberechtigung liegen die Teilnehmeraten bei etwa 50% jährlich. Kumulativ liegt die Rekrutierung über 3 Jahre bei fast 80%. Durch die Pflicht zur jährlichen Meldung an die Kassenärztlichen Vereinigungen der Länder liegen seit 2008

jetzt auch exakte Daten zu Findungsraten und deren histologischer Verifizierung vor.

Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss in Auftrag gegebene Bericht zur möglichen Rolle eines primären Screenings auf Erkrankungen, die durch das humane Papillomavirus (HPV) verursacht werden, ist vor kurzem vom Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen publiziert worden. Danach ergeben sich Hinweise für eine verbesserte Erfassung der Vorstufen, ohne dass ausreichende Daten zur Beurteilung möglicher Nachteile vorliegen. Eine gleichzeitig erschienene ähnliche, in den USA durchgeführte Studie zieht praktisch identische Schlussfolgerungen.

Schlüsselwörter

Zervixzytologie · HPV-Testung · Zervixkarzinom · IQWiG · Krebsfrüherkennung

Cervical cancer screening in Germany. Current status

Abstract

Cervical cancer screening was introduced in Germany 40 years ago and the incidence of cancer of the cervix has subsequently decreased by close to 70%. The remaining incidence of 5,600 cases per year represents only 2.8% of all newly occurring cases of cancer in women and these cases occur mainly in patients who do not participate in regular screening. Thus, cervical cancer screening by cytological smears has been proven to be successful. The structure of the German cancer screening program is characterized by decentralized organization, exclusive involvement of medical specialists such as gynecologists and pathologists and strict quality assurance. The recruitment is 50% on a yearly basis and the cumulative participation over 3 years reaches 79%. Since 2008 all laboratories are required to report complete data sets to local quality control agencies.

The Joint Federal Committee in charge of evaluating new technologies in Germany mandated an inquiry into the possible role of screening by human papillomavirus (HPV) testing. According to this report published by the Institute for Quality Assurance and Efficiency in Healthcare there are indications for advantages. There are, however, no data in the literature as to possible disadvantages of HPV testing. A similar study for the US Preventive Services Task Force was published in May 2011 with almost identical conclusions.

Keywords

Cervical cytology · Human papillomavirus · Cervical cancer · U.S. Preventive Services Task Force · Early cancer detection

cytology“, LBC) im Vergleich zur konventionellen Zytologie vorlag. Die erheblich höheren Kosten von LBC wurden nicht durch eine bessere klinische Effektivität gerechtfertigt.

Für die HPV-Testung fehlte der Nachweis, dass Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms durch einen HPV-Test

als primäre Früherkennungsuntersuchung (allein oder in Kombination mit der Zytologie) gesenkt werden können. Weiterhin bestand Unklarheit über das Vorgehen bei unauffälliger Zytologie und positivem HPV-Test, eine Konstellation, die in den zugrunde gelegten Studien bei bis zu 12% der untersuchten Frauen auftrat.

Tab. 2 Vorgaben für den Gynäkologen im Rahmen der gynäkologischen Früherkennung

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	
Inspektion der genitalen Hautregion	

Tab. 3 Kennzahlen zum Zervixkarzinom in Deutschland für das Jahr 2006. (Daten des Robert Koch-Instituts [14])

Erkrankungsfälle 2006	5,470
Projektion für 2010	5,500
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	13,0
Stand. Neuerkrankungsrate ^a	11,0
Sterbefälle 2006	1,492
Standardisierte Sterberate ^a	2,5
^a je 100.000 Frauen.	

Tab. 4 Aktuelle Kennzahlen der gynäkologischen Krebsvorsorge für das Jahr 2009, Gesamtdeutschland

Zahl der berechtigten Frauen (ab dem 20. Lebensjahr)	30 Mio.
Zahl der jährlichen Abstriche	16 Mio.
Jährliche Teilnehmerate	Etwa 50%
Teilnehmerate über 3 Jahre	79%
Kosten pro Abstrich (EBM-Ziffer 0173)	Etwa 7,00 €

Der G-BA stellte daher 2006 fest: „Die Abstrichuntersuchung mittels konventioneller Zytologie ist der Goldstandard beim Zervixkarzinomscreening. Eine Änderung des Primärtests kann derzeit nicht empfohlen werden.“

Da das primäre HPV-Screening damals Gegenstand 5 großer Studien in Europa war, sollten die Ergebnisse dieser Studien für eine endgültige Entscheidungsfindung abgewartet werden. Nach deren Veröffentlichung erfolgte deshalb der o. g. Auftrag des G-BA an das IQWiG. Für die weitere Beratung über die Organisation des Screenings sollten außerdem die Ergebnisse einer vom G-BA in Auftrag gegebenen Studie zur Evaluation der

Teilnehmerate bei der Früherkennung in Deutschland vorliegen. Diese Studie ist ebenfalls inzwischen abgeschlossen und liegt vor [12]. Damit waren die Voraussetzungen erfüllt, die noch offenen Fragen der letzten Novellierung vom Dezember 2006 zu klären.

Strukturelle Merkmale

Die wesentlichen Elemente des deutschen Programms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms sind die Versorgung auf Facharztbene, eine dezentrale Organisation und eine Qualitätssicherung durch die gemeinsame Zuständigkeit von Krankenkassen- und Ärzterevertoren.

Anspruchsberechtigt sind Frauen ab dem 20. Lebensjahr im jährlichen Intervall, eine obere Altersbegrenzung gibt es nicht. Es besteht freie Wahl des untersuchenden Gynäkologen, die Untersuchungsschritte sind vorgeschrieben (Tab. 2). Schriftliche Einladungen erfolgen nicht. Die Beurteilung der zytologischen Präparate erfolgt in Laboratorien, die einer speziellen Zulassung bedürfen. Die Vormusterung erfolgt durch zytologisch-technische oder medizinisch-technische Assistenten (CTA und MTLA). Der Laborleiter ist entweder Gynäkologe oder Pathologe, jeweils mit spezieller Qualifikation.

Es besteht ein deutlicher Gegensatz zu dem 2003 eingeführten Mammographie-screning, das als zentral organisiertes Programm mit Einladungsmodell konzipiert wurde. Hier erfolgt eine schriftliche Einladung der berechtigten Frauen, eine Arztwahl besteht nicht. Die Bildauswertung erfolgt durch den radiologischen Facharzt, die Befundübermittlung an die Patientin erfolgt schriftlich. Damit kommen in der Krebsfrüherkennung zwei unterschiedliche Modelle in Deutschland zur Anwendung, die sich in der langfristigen Beurteilung anhand der Kriterien Teilnehmeraten, Ergebnisqualität und Kosten in Zukunft vergleichen lassen.

Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung ist seit 1. Oktober 2007 neu und umfassend durch die „Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen zur zytologischen Unter-

suchung von Abstrichen der Cervix uteri“ geregelt [11]. Partner der Vereinbarung sind die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Krankenkassen im Rahmen der Bundesmantelverträge. Als Eingangsqualifikation zytologisch tätiger Ärzte ist die Qualifikation als Facharzt für Gynäkologie oder Pathologie notwendig, gefordert sind zudem die Erfüllung von Zeiten und Fallzahlen während der Ausbildung.

Die fachliche Qualifikation der unter Anleitung tätigen Assistenten/innen erfordert eine abgeschlossene Ausbildung als zytologisch-technische oder medizinisch-technische Assistentin (CTA oder MTLA) und einjährige Berufstätigkeit. Pro Arbeitsstunde dürfen nicht mehr als 10 Präparate befundet werden.

Die neue Vereinbarung enthält Vorgaben zur Präparateaufbereitung, macht die Präparatebefundung nach der Münchner Nomenklatur II verbindlich und regelt, welche Präparate vom zytologieverantwortlichen Arzt zu begutachten sind. Es sind themenbezogene Fortbildungen von 20 h pro Jahr für Ärzte und Assistenten nachzuweisen. Zweijährlich müssen zufällig ausgewählte Präparate durch die Qualitätssicherungskommission auf ausreichende technische Qualität, zutreffende und vollständige Beurteilung sowie auf vollständige Dokumentation überprüft werden. Schließlich müssen die Ergebnisse jährlich mit detaillierten Angaben zur Gesamtzahl der Untersuchungen, der positiven Befunde und der zytologisch-histologischen Korrelation an die Landeskommisionen gemeldet werden. Damit liegen auf Landesebene seit 2008 genaue Zahlen zum Umfang und zur Qualität der zytologischen Untersuchungen vor.

Aktuelle Daten

Nach den Angaben des Robert Koch-Instituts und der epidemiologischen Krebsregister wurden für das Jahr 2010 insgesamt 5.500 invasive Zervixkarzinome mit 1.500 Todesfällen projiziert (Tab. 3; [14]). Dies entspricht einer standardisierten Neuerkrankungsrate von 11,0 und einer Mortalitätsrate von 2,5 pro 100.000 Frauenjahre.

Die Kennzahlen des Screeningprogramms sind in Tab. 4 zusammengefasst. Danach wurden bei etwa 30 Mio. be-

Tab. 5 Aktuelle Kennzahlen der gynäkologischen Krebsvorsorge für Baden-Württemberg für das Jahr 2009

Zahl der Abstriche	2.460.290	
Zahl der untersuchten Frauen	2.137.313	100%
Technisch inadäquat (<i>Pap 0</i>)	2802	0,1%
Negativ (Gruppe I/II)	2.106.978	98,6%
Positiv (Gruppe III, IIID, IV, V)		1,4%
Davon Gruppe IIID	20.857	1,0%
Davon Gruppe IV a + b	3200	0,15%

Tab. 6 Im Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingeschlossene Studien

Land	Studie	Jahr	Erstautor
Italien	NTCC 1+2	2010	Ronco
Schweden	Swedescreen	2007	Dillner/Naucner
England	Artistic	2009	Kitchener
Niederlande	Pobascam	2007	Bulkman
Finnland		2010	Anttila
Kanada	CCCaST	2007	Mayrand
Indien		2009	Sankar

Tab. 7 Errechneter positiver Prädiktionswert der HPV-Testung. (Aus [19])

NTCC	8%
Sanka	11%
Finnishstudy	5,6%
Pobascam	Nicht möglich
Swedescreen	Nicht möglich
Artistic	11,3%

rechtigten Frauen etwa 16 Mio. Abstriche entnommen. Unter Anrechnung einer Rate von etwa 10% Wiederholungsuntersuchungen entspricht dies einer Teilnehmerate von etwa 50%. Kumulative Teilnehmeraten über 3 Jahre wurden durch die von G-BA 2006 in Auftrag gegebene Studie vom Zentralinstitut der KBV ermittelt [12]. Danach nehmen 79% aller Frauen in der Altersgruppe von 20–50 Jahren mindestens einmal in 3 Jahren an einer Vorsorgeuntersuchung teil.

Durch die jetzt gesetzlich geregelte statistische Erfassung der Untersuchungsergebnisse aller Laboratorien stehen seit 2008 exakte Daten auf Länderebene zur Verfügung. Die Daten für Baden-

Württemberg sind in **Tab. 5** zusammengefasst. Bei einer Bevölkerung von 10 Mio. lassen sich mit dem Multiplikator von 8 auch die Zahlen für Gesamtdeutschland überschlägig ermitteln.

Auf einige Daten soll wegen z. T. fälschlicher Darstellung in der augenblicklichen Diskussion besonders eingegangen werden. Die Zahl technisch inadäquater Präparate (*Gruppe 0*) ist mit 2802 Fällen und 0,1% erstaunlich gering. Die gesamte Positivrate ist mit 1,4% ebenfalls geringer als kolportiert. Mit der jetzt exakt bekannten Zahl von 3082 Befunden der Gruppe IVa in Baden-Württemberg liegt ein Wert vor, mit dem sich die Zahl der zytologisch indizierten Konisationen auch bundesweit ermitteln lässt. Selbst unter der sicher überhöhten Annahme einer Verdopplung dieser Zahl durch Konisate nach wiederholtem Befund einer Gruppe IIID sind die in der Literatur angegebenen Zahlen von 140.000 oder 96.000 Konisationen in Deutschland sicher völlig falsch. Sie beruhen auf Hochrechnungen von Krankenkassendaten.

Ebenfalls klärend sind die Befunde der zytologisch-histologischen Korrelation. Danach korreliert in 79% der Fälle der Befund einer Gruppe IV A mit dem histologischen Ergebnis einer CIN 3. Unter Addition der Fälle von CIN 2 (11,4%), AIS und der invasiven Karzinome (3,6%) ergibt sich ein positiver Prädiktionswert der Gruppe IVa von 94% für CIN 2 und höher (sog. CIN 2+).

Die Kosten der gynäkologischen Krebsvorsorge ergeben sich aus den Vergütungsstrukturen des EBM. Entsprechend Ziffer 0173 beträgt die Vergütung 160 Punkte. Bei einem garantierten Punktwert von 80% aufgrund der bevorzugten Präventionsuntersuchungen ergibt sich ein Wert von etwa 7 €. Die vom Labor zu tragenden Kosten für Materialien und Versand werden mit 2,60 € pro Fall erstattet. Damit belaufen sich die Kosten der reinen zytologischen Untersuchung auf etwa 160 Mio. € pro Jahr.

Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Der Auftrag durch den G-BA erfolgte im Februar 2010. Es sollte eine Nutzenbewer-

tung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms anhand der Literatur durchgeführt werden. Als Kriterien wurden die folgenden relevanten Endpunkte festgelegt:

1. Gesamtüberleben,
2. krankheitsspezifisches Überleben,
3. Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms,
4. Auftreten von CIN 3 (CIS),
5. Schäden, die sich direkt oder indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
6. gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (z. B. Folgen für persönliche Beziehungen).

Ergänzend sollten die folgenden Endpunkte dargestellt werden:

7. Auftreten von CIN 2+,
8. Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Testverfahren,
9. krankheitsbezogener Aufwand nach initial positivem Befund.

Der Bericht umfasst 186 Seiten und wurde im Juni 2011 veröffentlicht [10]. In einer Literaturrecherche wurden fast 3000 Publikationen zum Thema erfasst. Nach Ausschluss von Duplikaten und nichtrelevanten Veröffentlichungen verblieben 114 Dokumente, die im Volltext gesichtet wurden. Davon wurden 71 wegen Nichterfüllung der Einschlusskriterien eliminiert, sodass letztlich 7 relevante Studien übrig blieben, deren Ergebnisse in 28 Publikationen erfasst wurden (**Tab. 6**). Keine der deutschen Studien konnte eingeschlossen werden. Ausschlussgründe sind in einer Literaturtabelle aufgeführt. Die Studie aus Indien wurde zwar eingeschlossen, aber wegen fehlender Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse zur Nutzenbewertung nicht verwandt.

Damit verblieben 5 europäische und eine kanadische Studie, die alle prospektiv, populationsbasiert, randomisiert, kontrolliert und multizentrisch durchgeführt worden waren (**Tab. 6**). Insgesamt waren 235.613 Frauen randomisiert worden. Trotz dieser großen Zahl von Probanden fanden sich nur 26 invasive Zervixkarzinome in der zytologischen Vergleichsgruppe und 46 in der Studiengruppe.

Dieser Unterschied ist signifikant. Ebenso fand sich eine signifikant höhere Rate an CIN 3 in der HPV-Gruppe. Die Autoren schlussfolgern, dass sich ein Hinweis für einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion von CIN 3+ für ein primäres HPV-Screening ergibt. Allerdings ließen sich von den definierten 6 Endpunkten lediglich 2 bewerten, insbesondere waren keine Schlussfolgerungen zu den Endpunkten 5 und 6 (Schäden und Lebensqualität) wegen fehlender Daten in der Literatur möglich.

Zusammenfassend ergibt sich, dass zwar Hinweise für einen positiven Einfluss eines primären HPV-Screenings vorliegen. Wichtige Endpunkte, die v. a. potenzielle Nachteile und Schäden erfassen, können jedoch nicht beantwortet werden. Insbesondere bleibt unbeantwortet, was den G-BA 2006 veranlasst hat, das primäre HPV-Screening abzulehnen: Wie ist mit der großen Gruppe von HPV-positiven aber zytologienegativen Frauen zu verfahren?

Bericht für das US-Gesundheitsministerium

In den USA ist praktisch parallel zum IQWiG-Bericht ein ebenso detaillierter und unabhängiger Bericht mit dem Titel „Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force“ erschienen. Adressat war die Agency for Health Research and Quality des U.S. Department of Health and Human Resources in Washington. Der Bericht ist im Mai 2011 kurz vor dem IQWiG-Bericht erschienen und umfasst 257 Seiten. Er ist unter <http://www.ahrq.gov> abrufbar [19].

Die Aufgabenstellung war etwas umfassender als bei der Studie des IQWiG. Insbesondere sollten neben der Rolle eines HPV-Screenings auch das Eintrittsalter für die Vorsorge, die Rolle der Dünnschichtzytologie und potenzielle Schäden („harms“) eines HPV-Screenings untersucht werden. Auch hier ist die gesamte relevante Literatur zum Thema mit Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt. Interessanterweise wurden für die Frage des HPV-Screenings exakt die selben 7 Studien für die Nutzenbewertung ausgewählt wie für die IQWiG-Studie. Die Daten der

Studien sind in tabellarischer Form aufgeführt und z. T. auf zusätzliche Indikatoren untersucht worden.

Als Ergebnis findet sich eine Empfehlung, mit der Erstuntersuchung im Alter von 21 Jahren zu beginnen. Die Dünnschichtzytologie zeigt keine Vorteile, was Sensitivität, Spezifität oder CIN-Erfassungsraten betrifft. Dieses Ergebnis stützt daher die Entscheidung des G-BA von 2006, die Dünnschichtzytologie nicht einzuführen.

Für ein primäres HPV-Screening finden die Autoren ähnlich wie der IQWiG-Bericht Hinweise („appears promising“) für einen Vorteil. Bei praktisch fehlenden Studien zu den Nachteilen („harms“), insbesondere kumulative Daten zu Wiederholungsuntersuchungen, Überweisungen zur Kolposkopie, Überbehandlungen und psychischen Einflüssen schließen die Autoren: „Thus, the net impact of HPV-enhanced primary screening remains elusive ...“

Ein interessantes weiteres Ergebnis lässt sich aus der detaillierten Analyse der 6 HPV-Studien entnehmen. Die Autoren machten sich die Mühe, aus den vorliegenden Daten der Studien die positiven und negativen Prädiktionswerte zu errechnen. So ergibt sich für die 4 Studien, in denen diese Analyse möglich war, ein positiver Prädiktionswert von etwa 10% für die HPV-Testung (■ Tab. 7).

Dieses Ergebnis illustriert in drastischer Form das Problem eines primären HPV-Screenings. Bei besserer Sensitivität ist der positive Prädiktionswert ausgesprochen schlecht: Von 100 Frauen, die HPV-positiv getestet werden, findet sich nur bei 10 Frauen die gesuchte Läsion. Somit werden in einem primären HPV-Screening 9 von 10 Frauen als falsch erkrankt erfasst, die sich in der Folge kostenintensiven Abklärungsuntersuchungen wie Kolposkopie und Biopsie unterziehen müssen. Nicht unerheblich sind auch die psychischen Belastungen und mögliche Partnerprobleme für diese gesunden Frauen.

Fazit für die Praxis

- Das Screening zur Früherfassung des Zervixkarzinoms mittels morphologisch-zytologischer Methoden ist seit seiner Einführung vor 40 Jahren ausgesprochen erfolgreich und führte zu einer Reduktion der Inzidenz um fast 70%.
- Die Restinzidenz stellt nur noch 2,8% aller maligner Neuerkrankungen bei Frauen dar und findet sich überwiegend bei Nichtteilnehmerinnen des Programms.
- Die Teilnahmerate liegt kumulativ über 3 Jahre bei fast 80%, was die Einführung eines Einlademodell mit hohen administrativen Kosten fragwürdig erscheinen lässt.
- Kritiklose Neueinführung neuer und deutlich kostenintensiverer Methoden ohne Berücksichtigung der Ursachen der Restinzidenz laufen ins Leere.
- Die Dünnschichtzytologie zeigt keine verbesserte Sensitivität und Spezifität.
- Die Daten zum primären HPV-Screening wurden in 2 detaillierten Berichten für den Gemeinsamen Bundesausschuss und die US Preventive Services Task Force ausgiebig untersucht und in 2 unabhängigen Bericht im Jahre 2011 publiziert.
- Danach ergeben sich gewisse Hinweise für Vorteile, ohne dass sich bei fehlenden Studien zu den Nachteilen eindeutige Aussagen treffen lassen.
- Der positive Prädiktionswert des primären HPV-Screenings ist jedoch ausgesprochen schlecht, da 9 von 10 positiv getesteten Frauen histologisch negativ sind.
- Kurzfristige Änderungen des deutschen Vorsorgeprogramms sind nach Ansicht des Autors nicht zu erwarten.

Korrespondenzadresse



PD. Dr. V. Schneider
Pathologisches Labor
Burgunderstr. 1,
79104 Freiburg
volk.schneider@t-online.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Anttila A, Ronco G et al (2009) Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 45:2685–2708
2. Anttila A, Karsa L von, Aasmaa A et al (2009) Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 45:2649–2658
3. Arbyn M, Ronco G, Cuzick J et al (2009) How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer* 125:2489–2496
4. Austin MR, Zhao C (2009) Test group biases and ethical concerns mar New England Journal of Medicine articles promoting HPV screening for cervical cancer in rural India. *Cytojournal* 6:12
5. Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, Ballegooijen M van (2006) Non-attendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 119:2372–2375
6. Cuzick J (2008) Editorial: Routine audit of large scale cervical cancer screening programs. *J Natl Cancer Inst* 100:605–606
7. Farnsworth A (2011) Screening for the prevention of cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination: an Australian perspective. *Acta Cytol* 55:307–312
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss zu den Krebsfrüherkennungsrichtlinien: Methoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. 19.12.2006. http://g-ba.de/downloads/40-268-107/2006-12-19_-KFU-HPV-Zervix_TGr.pdf
9. Gustafsson L, Ponten J, Bergström R, Adami HO (1997) International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 71:159–165
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Vorbericht. Stand 06.06.2011
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007) Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie) *Dtsch Arztebl* 104:C2094–C2099
12. Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G, Franke A (2009) Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten: Abschlussbericht 05.2009. http://www.zi-berlin.de/k_frueh_prog/downloads/Abschlussbericht_090716.pdf
13. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U et al (2011) Persistent carcinoma in cervical cancer screening: Non-participation is the most significant cause. *Acta Cytol* 55:433–437
14. Robert-Koch-Institut (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausg., Robert Koch-Institut, die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) Berlin <http://www.rki.de>, Zugriffen 15. 01. 2012
15. Schenck U, Karsa L von (2000) Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 36:221–2226
16. Schmidt D (Hrsg) (2011) HPV-Infektionen des weiblichen Genitaltrakts. *Pathologie* 32:449–513
17. Siebert U, Muth C, Sroczynski G et al (2003) HTA-Bericht: Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen. Asgard, St. Augustin. http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta067_bericht_de.pdf. Zugriffen 17.01.2008
18. Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P et al (2006) The German cervical cancer screening model: Development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health* 16:185–192
19. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M et al (2011) Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Evidence synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11-05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality

Wissenschaftspreis der Bamberger Morphologietage

Der mit 1.500 Euro dotierte Wissenschaftspreis wird im Rahmen der 15. Bamberger Morphologietage im Januar 2013 zum fünften Mal verliehen.

Prämiert wird eine medizinische Arbeit (Promotion, Habilitation oder Publikation) zum Thema „Spezielle Pathologie und Therapie“.

Es können sich WissenschaftlerInnen aus dem deutschsprachigen Raum bewerben. Erwartet wird eine hervorragende wissenschaftliche Leistung aus den Jahren 2011 oder 2012, die in fünffacher Ausfertigung bis zum 30. November 2012 an den Sprecher der Jury, Herrn Professor Dr. Veit Krenn, Praxis für Pathologie, Moltkestraße 32, 54292 Trier und Herrn Priv.-Doz. Dr. Udo Kellner, Institut für Pathologie, Johannes Wesling Klinikum Minden, Hans-Nolte-Str. 1, 32429 Minden, einzureichen ist.

„Pate“ für diese Auszeichnung ist Johann Lukas Schönlein (1793–1864), der bedeutendste Mediziner in der Geschichte Bambergers. Er gilt als Wegbereiter der naturwissenschaftlichen Medizin und lehrte als „Professor für spezielle Pathologie und Therapie“ an den Universitäten Würzburg, Zürich und Berlin. Nach seiner Emeritierung fand er wieder in seine Heimatstadt zurück und wirkte dort als Mäzen.

2009 jährte sich seine Rückkehr nach Bamberg zum 150. Mal, was Anlass war, seiner mit dem Wissenschaftspreis der Bamberger Morphologietage zu gedenken.

Quelle: V. Krenn (Trier)