

# Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom?

Marc Nocon, Thomas Mittendorf, Stephanie Roll, Wolfgang Greiner,  
Stephan N. Willich, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg



**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Welchen medizinischen und  
gesundheitsökonomischen Nutzen hat die  
Kolposkopie als primäres Screening auf das  
Zervixkarzinom?**

---

**Marc Nocon, Thomas Mittendorf, Stephanie Roll,  
Wolfgang Greiner, Stefan N. Willich, Johann-Matthias Graf von der  
Schulenburg**

**Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

**Herausgeber:**

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information  
(DIMDI)**

**Dr. Alric Rüter**

**Dr. Britta Göhlen**

DAHTA@DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 525

Telefax: 0221 / 4724 - 340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

Internet: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

1. Auflage 2007

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 57

ISSN: 1864-9645

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	V
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Fragestellung.....	1
1.3 Methodik.....	1
1.4 Ergebnisse.....	1
1.5 Diskussion.....	1
1.6 Schlussfolgerung.....	1
<b>2 Abstract.....</b>	<b>2</b>
2.1 Introduction.....	2
2.2 Objectives.....	2
2.3 Methods.....	2
2.4 Results.....	2
2.5 Discussion.....	2
2.6 Conclusion.....	2
<b>3 Kurzfassung.....</b>	<b>3</b>
3.1 Einleitung.....	3
3.2 Fragestellung.....	3
3.2.1 Medizinische Fragestellung.....	3
3.2.2 Ökonomische Fragestellung.....	3
3.3 Methodik.....	3
3.4 Ergebnisse.....	3
3.5 Diskussion.....	4
3.6 Ethische / soziale / juristische Aspekte.....	4
3.7 Schlussfolgerung.....	4
<b>4 Summary.....</b>	<b>5</b>
4.1 Introduction.....	5
4.2 Objectives.....	5
4.2.1 Medical questions.....	5
4.2.2 Economic questions.....	5
4.3 Methods.....	5
4.4 Results.....	5
4.5 Discussion.....	5
4.6 Ethical / social / legal considerations.....	6
4.7 Conclusion.....	6
<b>5 Hauptdokument.....</b>	<b>6</b>
5.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	6
5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	7
5.2.1 Epidemiologie.....	7
5.2.2 Definition und Klassifikation.....	8
5.2.3 Früherkennungsuntersuchungen.....	9
5.2.4 Diagnostik.....	10
<b>6 Fragestellungen.....</b>	<b>11</b>
6.1 Medizinische Fragestellungen.....	12
6.2 Ökonomische Fragestellungen.....	12
<b>7 Methodik.....</b>	<b>12</b>
7.1 Methodik der Literatursuche.....	12
7.2 Methodik der Bewertung.....	13
<b>8 Ergebnisse.....</b>	<b>13</b>
8.1 Quantitative Ergebnisse.....	13

8.2	Qualitative Ergebnisse .....	14
8.2.1	Medizin .....	14
8.2.1.1	Al-Alwan (2001) .....	14
8.2.1.2	Belinson et al. (2001) .....	15
8.2.1.3	Schneider et al. (2000) .....	15
8.2.1.4	Wu et al. (2005) .....	16
8.2.2	Ökonomie .....	17
8.2.2.1	Cecchini et al. (1997) .....	17
<b>9</b>	<b>Diskussion und Schlussfolgerungen.....</b>	<b>17</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>19</b>
10.1	Recherchestrategie .....	19
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>27</b>
11.1	Eingeschlossene Literatur.....	27
11.2	Ausgeschlossene Literatur (medizinische Bewertung).....	29
11.3	Ausgeschlossene Literatur (ökonomische Bewertung) .....	32

## Abkürzungsverzeichnis

ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
CCT	Controlled clinical trial
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HC	Hybrid Capture
HPV	Humaner Papillomavirus
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Classification of Diseases - 10 <sup>th</sup> Revision
MTA	Metaanalyse
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PAP	Test nach Papanicolaou
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PCR	Polymerase Kettenreaktion
RCT	Randomized clinical trial
StiKo	Ständige Impfkommission
UICC	International Union against Cancer
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organization
95 % KI	95 % Konfidenzintervall

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die eingeschlossenen Studien im Überblick .....	4
Tabelle 2: Overview of the included studies.....	5
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms; nach Mayr .....	8
Tabelle 4: Nomenklaturen .....	9
Tabelle 5: Münchener Nomenklatur II .....	10
Tabelle 6: Suchstrategie.....	12
Tabelle 7: Eingeschlossene medizinische Studien im Überblick .....	14

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland 1970 bis 2002 (Fälle pro 100000) .....	7
Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz (je 100000) des Zervixkarzinoms in Deutschland 2002 .....	8

# **1 Zusammenfassung**

## **1.1 Einleitung**

Das Zervixkarzinom macht 3,2 % aller Krebserkrankungen und 1,8 % aller Krebssterbefälle bei Frauen in Deutschland aus. Das Standardverfahren im Rahmen der Früherkennung von Zervixkarzinomen ist die Zytologie. Die Zytologie ist im Hinblick auf eine hohe Rate falsch negativer Befunde in den vergangenen Jahren kritisiert worden. Goldstandard zur Diagnose von Zervixkarzinomen ist die Kolposkopie mit Biopsientnahme.

## **1.2 Fragestellung**

Wie sind die Testgütekriterien der Kolposkopie im Vergleich zu zytologischen Testverfahren zur Diagnose von Zervixkarzinomen und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Praxis der Früherkennungsuntersuchungen in Deutschland? Gibt es weiterhin ökonomische Argumente und Überlegungen, die eine Einbindung der Kolposkopie in ein Primärscreening unterstützen würden?

## **1.3 Methodik**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Studien wurden eingeschlossen, die die Sensitivität und Spezifität der Kolposkopie direkt mit zytologischen Tests verglichen. Gesundheitsökonomische Studien sollten eine volle Evaluation vor dem Hintergrund der Fragestellung einer Kosteneffektivität enthalten. Die Bewertung der Qualität medizinischer und gesundheitsökonomischer Studien erfolgt mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien.

## **1.4 Ergebnisse**

Es wurden vier Studien identifiziert, die die vorab definierten Einschlusskriterien erfüllten, von denen nur zwei von methodisch hoher Qualität waren. In allen Studien war die Sensitivität der Kolposkopie niedriger als die der Zytologie. In drei Studien war auch die Spezifität der Kolposkopie niedriger als die der Zytologie, in einer Studie hatten Kolposkopie und Zytologie eine vergleichbare Spezifität. Ferner konnte nur eine gesundheitsökonomische Untersuchung identifiziert werden, die allerdings von niedriger methodischer Qualität war.

## **1.5 Diskussion**

Es konnten nur wenige Studien identifiziert werden, die die Testgütekriterien der Kolposkopie im Rahmen des primären Screenings auf das Zervixkarzinom untersucht haben. In allen Studien lag die Sensitivität der Kolposkopie noch unter der für ihre niedrige Sensitivität kritisierten zytologischen Verfahren.

## **1.6 Schlussfolgerung**

Aufgrund der vorliegenden Studien kann die Kolposkopie nicht zum Einsatz im primären Screening auf Zervixkarzinom empfohlen werden.

## **2 Abstract**

### **2.1 Introduction**

With 3.2 % of all cancer cases in 2002, cervical carcinoma is the tenth most common cancer in Germany and causes 1.8 % of all cancer deaths in women in Germany. To date diagnosis in Germany solely has been based on cervical cytology which has been criticised due to its low sensitivity and consequently high rate of false-negative results.

### **2.2 Objectives**

How does colposcopy compare to cytological tests in terms of sensitivity and specificity, and what may be the effects of changes in screening for cervical carcinoma in Germany? Is there health economic evidence that may foster an inclusion of colposcopy into national screening programmes?

### **2.3 Methods**

A systematic literature review was performed, including studies that compared colposcopy to cervical cytology in terms of sensitivity and specificity. In addition, a systematic review of the relevant health economic literature was performed to analyse cost-effectiveness issues relevant to the German setting.

### **2.4 Results**

A total of four studies fulfilled the inclusion criteria, of which only two were of high methodologic quality. In all studies, the sensitivity of colposcopy was lower than that of cytology. In three studies the specificity of colposcopy was lower than that of cytology, in one study specificity of colposcopy and cytology was similar. No health economic data suggesting positive effects of adding colposcopy in primary screening could be identified.

### **2.5 Discussion**

Only few studies have compared the test criteria of colposcopy with those of cytology for screening in cervical cancer. In all studies, sensitivity of colposcopy was even lower than the sensitivity of cytology, which has been criticized because of its low sensitivity.

### **2.6 Conclusion**

Based on the present data, an inclusion of colposcopy in primary cervical cancer screening programmes can not be recommended.

## **3 Kurzfassung**

### **3.1 Einleitung**

In Deutschland war das Zervixkarzinom mit 3,2 % aller Krebsneuerkrankungen 2002 die zehnthäufigste Krebsform bei Frauen. Es erkrankten etwa 6500 Frauen und 1800 starben am Zervixkarzinom. In Deutschland wie auch europaweit zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms seit den 1970er bis in die 1980er Jahre. Seitdem ist die Inzidenz konstant, die Mortalität leicht rückläufig.

Als wichtigster Grund für den Rückgang der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität gilt die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen. Auch die im Vergleich zu Entwicklungsländern niedrigen Erkrankungsraten in den entwickelten Ländern werden auf bestehende Screeningprogramme zurückgeführt. In Deutschland war das Zervixkarzinom in den 1970er Jahren noch die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane.

Das bestehende Screeningprogramm beruht auf der zytologischen Untersuchung eines Zellabstrichs aus dem Gebärmutterhalskanal und dem Muttermund, dem so genannten PAP (Papanicolaou) -Test. Der Goldstandard in der dann folgenden sekundären Sicherung von abnormen zytologischen Befunden ist die Kolposkopie, gegebenenfalls mit gezielter Entnahme von Biopsien im Bereich der Zervix, Vulva und Vagina.

Verschiedene in den vergangenen Jahren publizierte Studien haben die Qualität der konventionellen zytologischen Untersuchung in Frage gestellt. Problematisch sind in diesem Kontext insbesondere die hohe Rate falsch negativer Diagnosen, d. h. der Test erkennt Erkrankungsfälle nicht als solche.

### **3.2 Fragestellung**

#### **3.2.1 Medizinische Fragestellung**

Im Rahmen dieses Berichts soll geprüft werden, ob durch den Einsatz der Kolposkopie im primären Screening auf Zervixkarzinom eine Verbesserung der Diagnostik zu erreichen ist: Wie sind die Gütekriterien Sensitivität und Spezifität der Kolposkopie im Vergleich zu zytologischen Testverfahren zur Diagnose von Zervixkarzinomen und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Praxis der Früherkennungsuntersuchungen in Deutschland?

#### **3.2.2 Ökonomische Fragestellung**

Gibt es weiterhin ökonomische Argumente und Überlegungen, die eine Einbindung der Kolposkopie in das primäre Screening unterstützen würden?

### **3.3 Methodik**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Darüber wurden Studien identifiziert, in denen die Testgütekriterien der Kolposkopie direkt mit zytologischen Tests verglichen wurden. Als Zielparameter wurde möglichst CIN 2+ oder eine äquivalente Diagnose benutzt. Als Testgütekriterien mussten zumindest Sensitivität und Spezifität angegeben worden sein. Für den gesundheitsökonomischen Teil wurden nur volle ökonomische Evaluationen mit Bezug zum Primärscreening berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität medizinischer und gesundheitsökonomischer Studien erfolgt mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien.

### **3.4 Ergebnisse**

Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe und der erfolgten Recherche wurden 406 medizinische, 110 ökonomische, 23 ethische und 43 Treffer in HTA-Datenbanken identifiziert. Basierend auf Titel und „Abstract“ wurden 36 medizinische Studien als Volltext bestellt. Davon erfüllten drei Veröffentlichungen die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine weitere Studie wurde per Handrecherche gefunden.

Es wurden somit vier Studien identifiziert, die die vorab definierten Einschlusskriterien erfüllten, von denen nur zwei von methodisch hoher Qualität waren. In allen Studien lag die Sensitivität der Kolposkopie unter der der Zytologie. In drei Studien lag auch die Spezifität der Kolposkopie unter der der Zytologie, in einer Studie hatten Kolposkopie und Zytologie eine vergleichbare Spezifität (Tabelle 1). Ferner konnte nur eine gesundheitsökonomische Untersuchung identifiziert werden, die allerdings von niedriger methodischer Qualität war.

Tabelle 1: Die eingeschlossenen Studien im Überblick

Autor / Jahr	Fallzahl	Sensitivität	Spezifität
Al-Alwan 2001	77	Zytologie: 88,9 % Kolposkopie: 72,7 %	Zytologie: 98,4 % Kolposkopie: 95,3 %
Belinson et al. 2001	1997	Zytologie: 94 % Kolposkopie: 81 %	Zytologie: 78 % Kolposkopie: 77 %
Schneider et al. 2000	4761	Zytologie: 20 % Kolposkopie: 13,3 %	Zytologie: 99,2 % Kolposkopie: 99,3 %
Wu et al. 2005	450	Zytologie: 77,2 % Kolposkopie: 55,6 %	Zytologie: 98,6 % Kolposkopie: 79,5 %

### 3.5 Diskussion

Der Mangel an geeigneten Studien erschwert eine Beantwortung der Fragestellungen dieses Berichts. Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Studien und der aktuellen Diskussion um eine Ersetzung oder Ergänzung der zytologischen Tests durch Tests auf das humane Papillomavirus (HPV) – wofür eine Reihe von hochwertigen Studien vorliegen – kann eine Integration der Kolposkopie in ein primäres Screening auf das Zervixkarzinom nicht empfohlen werden.

### 3.6 Ethische / soziale / juristische Aspekte

Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

### 3.7 Schlussfolgerung

Aufgrund der vorliegenden Studien kann die Kolposkopie nicht zum Einsatz im primären Screening auf das Zervixkarzinom empfohlen werden.

## 4 Summary

### 4.1 Introduction

With 3.2 % of all cancer cases in 2002, cervical carcinoma is the tenth most common cancer in Germany. 6500 women developed cervical carcinoma in 2002 and 1800 died because of cervical cancer.

Since the 1970s, cervical carcinoma is one of the most common cancers in women in Germany. The incidence of cervical cancer decreased in Germany since the 1970s. Starting in the 1980s the incidence remained constant, while the mortality further decreased. The most important reason for the decreasing incidence and mortality was the introduction of population based screening programmes.

To date, screening as well as diagnosis of cervical cancer in Germany has been based on cytology, with subsequent colposcopy and, if necessary, biopsy in the presence of abnormal cytologic results. Cervical cytology has been criticised because of its low sensitivity and consequently high rate of false-negative results.

### 4.2 Objectives

#### 4.2.1 Medical questions

How does colposcopy compare to cytology in terms of sensitivity and specificity, and what may be implications for primary screening for cervical carcinoma in Germany?

#### 4.2.2 Economic questions

Is there health economic evidence that may foster an inclusion of colposcopy into national screening programmes?

### 4.3 Methods

A systematic literature review was performed, including studies that compared colposcopy to cervical cytology in terms of sensitivity and specificity.

Studies that directly compared the sensitivity and specificity of colposcopy and cytology for detecting precancerous lesions in normal-risk populations were included. In addition, a systematic review of the relevant health economic literature was performed to analyse cost-effectiveness issues relevant to the German setting.

### 4.4 Results

We identified 406 medical, 110 economic studies, 23 articles on ethics and 43 HTA reports. Based on title and abstract, 36 medical studies were reviewed in detail. All those, four studies fulfilled the inclusion criteria, of which only two were of high methodologic quality. In all studies, sensitivity of colposcopy was lower than that of cytology. In three studies the specificity of colposcopy was lower than that of cytology, in one study specificity of colposcopy and cytology was similar (Table 2).

Table 2: Overview of the included studies

Author / Year	Population	Sensitivity	Specificity
Al-Alwan 2001	77	Cytology: 88.9 % Colposcopy: 72.7 %	Cytology: 98.4 % Colposcopy: 95.3 %
Belinson et al. 2001	1997	Cytology: 94 % Colposcopy: 81 %	Cytology: 78 % Colposcopy: 77 %
Schneider et al. 2000	4761	Cytology: 20 % Colposcopy: 13.3 %	Cytology: 99.2 % Colposcopy: 99.3 %
Wu et al. 2005	450	Cytology: 77.2 % Colposcopy: 55.6 %	Cytology: 98.6 % Colposcopy: 79.5 %

### 4.5 Discussion

Only few studies have compared the test criteria of colposcopy with those of cytology for the primary screening in cervical cancer. In all studies, sensitivity of colposcopy was even lower than the sensitivity of cytology, which has been criticised because of its low sensitivity.

## 4.6 Ethical / social / legal considerations

No relevant studies could be identified.

## 4.7 Conclusion

Based on present data, an inclusion of colposcopy as a primary tool in cervical cancer screening programmes can not be recommended.

# 5 Hauptdokument

## 5.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das Zervixkarzinom (auch Kollumkarzinom, Gebärmutterhalskrebs) ist ein bösartiger Tumor im Bereich des Gebärmutterhalses (ICD-10: C53). Das bestehende Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms beruht auf einer zytologischen Untersuchung eines Zellabstrichs aus dem Gebärmutterhalskanal und dem Muttermund.

Verschiedene in den vergangenen Jahren publizierte Studien haben die Qualität der konventionellen zytologischen Untersuchung in Frage gestellt. Problematisch sind in diesem Kontext insbesondere die hohe Rate falsch-negativer Diagnosen, d. h. der Test erkennt Erkrankungsfälle nicht als solche. In einem US-amerikanischen Health Technology Assessment-Bericht wurden die Sensitivität mit 51 % und die Spezifität mit 98 % angegeben<sup>25</sup>. In einem systematischen Review wurden für die Spezifität der zytologischen Untersuchung mit 86 % bis 100 % zwar akzeptable Werte gefunden, die Sensitivität lag hingegen mit 30 % bis 87 % teils sehr niedrig<sup>27</sup>. Folglich werden Möglichkeiten zur Verbesserung der Prävention beim Zervixkarzinom diskutiert. Grundlegend ist zunächst eine möglichst hohe Teilnehmerate an den angebotenen Früherkennungsuntersuchungen. Eine Teilnehmerate von 80 % gilt dabei als Minimum für die Effektivität des Screenings<sup>9</sup>. Diese Rate wird in Europa lediglich in Finnland, Schweden und Großbritannien erreicht<sup>2</sup>. In Deutschland liegt sie nach Angaben des Bundesgesundheits surveys bei nur 36 %, wobei auch teils höhere Werte berichtet werden<sup>20, 29</sup>.

Angesichts der unzureichenden Testgüte der Zytologie stellt sich die Frage, ob und inwieweit das bestehende Screeningprogramm durch Einbeziehung der Kolposkopie verbessert werden kann.

Die Kolposkopie ist eine lupenoptische Betrachtung des Gebärmutterhalses. Zunächst werden durch ein Spekulum die Scheidenwände entfaltet und anschließend das Kolposkop vor der Scheide positioniert. Die Betrachtung des Gebärmutterhalses erfolgt mit einer etwa sechs- bis 40-fachen Vergrößerung. In einem weiteren Schritt kann die Schleimhaut des Gebärmutterhalses mit Essigsäure betupft werden, wodurch krankhaft veränderte Schleimhautzellen stärker hervortreten. Es gibt drei- und fünfprozentige Essiglösungen. Beide Lösungen können in der erweiterten kolposkopischen Untersuchung verwendet werden.

Die Kolposkopie wird in Deutschland nicht als primäre diagnostische Methode eingesetzt, sondern kommt erst bei auffälligen oder unklaren zytologischen Befunden zum Einsatz. Einige osteuropäische Länder, z. B. Ungarn, haben das Verfahren in der Vergangenheit und teils noch heute im primären Screening eingesetzt<sup>7</sup>.

In Kombination mit der gezielten Entnahme von auffälligen Zellen und anschließender Histologie bildet die Kolposkopie den Goldstandard zur Diagnosesicherung. Eine zusätzliche Diskussion wird in Deutschland über die Einbeziehung eines Tests auf humane Papillomaviren (HPV) geführt. Diese gelten konsentuiert als überwiegende Ursache für die Bildung von Zervixkarzinomen. Zu diesem Thema wird derzeit ein weiterer systematischer Review erarbeitet, da die Durchführung des Tests in den meisten Fällen ebenfalls nicht im Rahmen des Leistungskatalogs erbracht werden kann. Ferner sind gerade erste Impfungen gegen ausgewählte HPV-Hochrisikotypen zugelassen worden, die von der Ständigen Impfkommission (StiKo) auch bereits positiv beurteilt und vom Gemeinsamen Bundesausschuss Mitte 2007 in den Regelleistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen übernommen wurden. Durch diese aktuelle gesetzliche Überführung der Impfungen von den Satzungs- in die Regelleistungen kann die übergeordnete gesundheitspolitische Bedeutung der Vorsorge in diesem Indikationsbereich unterstrichen werden.

## 5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 5.2.1 Epidemiologie

Zervixkarzinome sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. 2002 gab es geschätzte 493000 Neuerkrankungen und 274000 Todesfälle, was einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 16 pro 100000 und einer Mortalitätsrate von neun pro 100000 entspricht. Sowohl bei der Inzidenz als auch bei der Mortalität gibt es deutliche Unterschiede zwischen Entwicklungs- und entwickelten Ländern. Die Inzidenzrate liegt in weniger entwickelten Ländern bei 19 Fällen pro 100000 und bei zehn Fällen pro 100000 in wohlhabenderen Ländern. Die höchsten Inzidenzraten mit 43 Fällen pro 100000 finden sich in Ostafrika, die niedrigsten mit sechs Fällen pro 100000 in Westasien. Die Mortalitätsrate liegt überall deutlich unter der Inzidenzrate<sup>14</sup>.

Innerhalb Europas liegt Deutschland sowohl bei der Inzidenz als auch der Mortalität im Mittelfeld. Die höchsten Raten werden aus Polen und Tschechien, die niedrigsten aus den Niederlanden und Spanien für die Inzidenz sowie aus Finnland und der Schweiz für die Mortalität berichtet. In Deutschland war das Zervixkarzinom mit 3,2 % aller Krebsneuerkrankungen 2002 die zehnthäufigste Krebsform bei Frauen. Es erkrankten etwa 6500 Frauen, was einer Inzidenzrate von elf Fällen pro 100000 entspricht. In Deutschland starben 1800 Frauen 2002 am Zervixkarzinom, was einer Mortalitätsrate von vier Fällen pro 100000 entspricht<sup>15</sup>. In Deutschland wie auch europaweit zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms seit den 1970er bis in die 1980er Jahre. Seitdem ist die Inzidenz konstant. Die Mortalität ist hingegen auch nach den 1980er Jahren weiter leicht rückläufig. Abbildung 1 zeigt diese Entwicklung für Deutschland<sup>15</sup>.

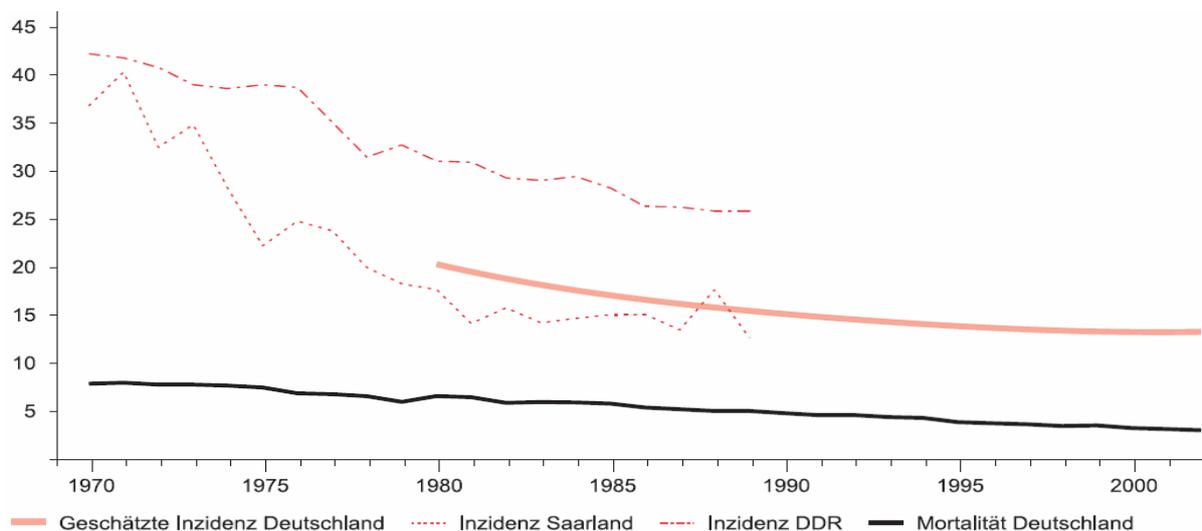


Abbildung 1: Entwicklung von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland 1970 bis 2002 (Fälle pro 100000)

Die Häufigkeit von Erkrankungen am Zervixkarzinom variiert mit dem Alter. Es gibt einen Gipfel der Erkrankungshäufigkeit im Altersbereich von etwa 35 bis 55 Jahren und einen zweiten Anstieg ab dem 60. Lebensjahr (Abbildung 2)<sup>15</sup>.

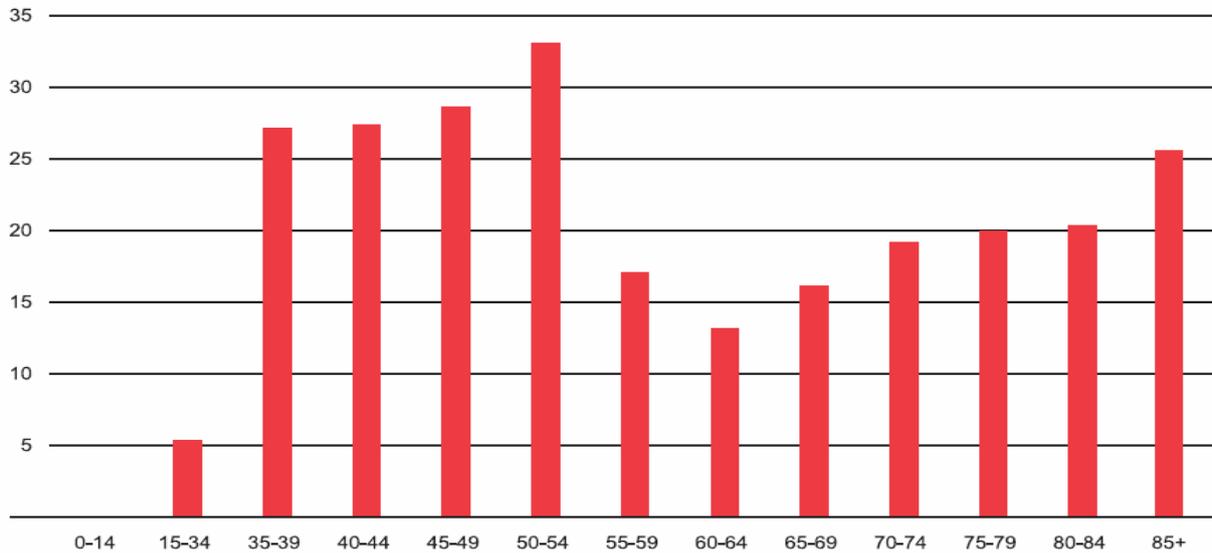


Abbildung 2: Alterspezifische Inzidenz (je 100000) des Zervixkarzinoms in Deutschland 2002

Eine Infektion mit HPV gilt inzwischen als eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen<sup>6</sup>. Bisher konnten über 100 Varianten des HPV identifiziert werden<sup>13</sup>. Davon infizieren etwa 40 den Genitalbereich und etwa 15 erhöhen das Risiko für ein Zervixkarzinom. Besonders relevant sind in diesem Kontext die Varianten HPV-16 und -18, die beide von der World Health Organisation als karzinogen eingestuft worden sind.

### 5.2.2 Definition und Klassifikation

Das Zervixkarzinom ist ein bösartiger Tumor im Bereich des Gebärmutterhalses (ICD-10: C53). Es tritt in 85 bis 90 % der Fälle als Plattenepithelkarzinom und in 10 bis 15 % als Adenokarzinom auf. Neuroendokrine Tumore (groß- oder kleinzellige) sowie klarzellige bzw. seriös-papilläre Karzinome sind überdies prognostisch ungünstig und sollten aufgrund notwendiger Modifikationen der Therapie besonders beachtet werden<sup>3</sup>. Aufgrund notwendiger Therapiemodifikationen sollte auf den Nachweis eines neuroendokrinen (groß- oder kleinzellig), klarzelligen bzw. serös-papillären Typs geachtet werden.

Die Klassifikation des Zervixkarzinoms erfolgt in der Regel nach den Vorgaben der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) bzw. der International Union against Cancer (UICC) (Tabelle 3)<sup>24</sup>.

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms; nach Mayr

UICC	FIGO	Definition
T0, Tis	0	Carcinoma in situ (schwere Dysplasie)
	I	Karzinom auf Zervix beschränkt
T1a N0 M0	IA	Präklinisches, nur mikroskopisch nachweisbares Karzinom
T1a1 N0 M0	IA1	Invasionstiefe bis 3 mm; Oberflächenausdehnung ≤ 7 mm
T1a2 N0 M0	IA2	Invasionstiefe 3 bis 5 mm; Oberflächenausdehnung ≤ 7 mm
T1b N0 M0	IB	Klinisch sichtbar / nur mikroskopisch diagnostiziert und > T1a2
T1b1 N0 M0	IB1	≤ 4 cm

Fortsetzung Tabelle 3: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms; nach Mayr

UICC	FIGO	Definition
T1b2N0 M0	IB2	> 4 cm
	II	Ausbreitung über die Zervix hinaus, ohne die Beckenwand bzw. das untere Vaginadrittel zu erreichen
T2a N0 M0	IIA	Parametrien frei
T2b N0 M0	IIB	Parametrien befallen
	III	Karzinom erreicht die Beckenwand / unteres Vaginadrittel / Hydronephrose
T3a N0 M0	IIIA	Karzinom erreicht das untere Vaginadrittel
T1, T2a, T3a N1 M0 T3b Nx M0	IIIB	Karzinom erreicht die Beckenwand und / oder Hydronephrose
T4 Nx M0	IVA	Schleimhautinfiltration von Harnblase oder Rektum und / oder Ausbreitung außerhalb des Beckens
Tx Nx M1	IVB	Fernmetastasen

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique. UICC = International Union against Cancer.

Dem invasiven Zervixkarzinom gehen Zellveränderungen der Gebärmutter Schleimhaut voraus, so genannte Dysplasien. Zur besseren Vergleichbarkeit und für eine adaptierte Therapie werden diese Veränderungen nach Stadien eingeteilt. Hierfür existieren verschiedene Nomenklaturen. Verbreitet sind die Schweregradeinteilung nach zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Cervical Intraepithelial Neoplasia: CIN), die Münchner Nomenklatur und das Bethesda-System<sup>18</sup>. Tabelle 4 zeigt die verschiedenen Nomenklaturen im Überblick<sup>19</sup>.

Tabelle 4: Nomenklaturen

Pathologische Nomenklaturen		Zytologische Nomenklatur
WHO-Nomenklatur	Bethesda-System	Münchner Nomenklatur II
CIN 1      leichte Dysplasie	Low-grade squamous intraepithelial lesion	III D
CIN 2      mäßige Dysplasie	High-grade squamous intraepithelial lesion	III D
CIN 3      schwere Dysplasie / Carcinoma in situ	High-grade squamous intraepithelial lesion	IV A

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. WHO = World Health Organization.

Das Zervixkarzinom entwickelt sich meist über einen längeren Zeitraum aus den zervikalen intraepithelialen Neoplasien. Bei den leichten Dysplasien des Grades CIN 1 ist bei ca. 55 % der Fälle mit einer Spontanremission zu rechnen, beim Grad 2 kommt es noch bei 40 %, beim Grad 3 bei 10 % zu einer Rückbildung. Eine Progression tritt bei CIN 1 in 15 %, bei CIN 2 in 20 bis 30 % und bei CIN 3 bei 50 bis 70 % der Fälle auf<sup>19</sup>.

### 5.2.3 Früherkennungsuntersuchungen

Als wichtigster Grund für den Rückgang der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität gilt die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen<sup>28, 23, 22</sup>. Auch die im Vergleich zu Entwicklungsländern niedrigen Erkrankungsraten in den entwickelten Ländern werden auf bestehende Screeningprogramme zurückgeführt. Vor deren Einführung lag die Inzidenz in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland ähnlich hoch wie heute in den Entwicklungsländern<sup>16, 17</sup>. In den USA ist die Sterblichkeit am Zervixkarzinom seit 1950 um 75 % zurückgegangen. In Deutschland war das Zervixkarzinom in den 1970er Jahren noch die häufigste Krebserkrankung der weiblichen Genitalorgane<sup>15</sup>. Die Europäische Union empfiehlt daher ihren Mitgliedsstaaten populationsbasierte Screeningprogramme.

In Deutschland müssen nach Paragraph 25, Absatz 3 des Sozialgesetzbuchs V folgende Voraussetzungen für Früherkennungsuntersuchungen gegeben sein:

1. Die Krankheit muss behandelbar sein.
2. Die Krankheit muss im Vor- oder Frühstadium diagnostizierbar sein.
3. Die Krankheitszeichen müssen mit genügender Eindeutigkeit erfassbar sein.

4. Es müssen genügend Ärzte und Einrichtungen für Diagnose und Therapie der Verdachtsfälle vorhanden sein.

Beim Zervixkarzinom sind alle der oben genannten Voraussetzungen erfüllt. In Deutschland sind die Früherkennungsprogramme seit 1971 Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung.

Neben der medizinischen Diagnostik, ist die logistische Durchführung der Früherkennungsuntersuchungen wichtig für deren Effektivität. Die diesbezüglichen Vorgehensweisen in den europäischen Ländern unterscheiden sich sowohl im Altersbereich der Zielgruppe als auch in der Häufigkeit der Untersuchungen. In Finnland und den Niederlanden sollen Frauen ab dem 30. bis zum 60. Lebensjahr alle fünf Jahre untersucht werden, d. h. maximal sechs Untersuchungen. In Deutschland ist ein jährliches Untersuchungsintervall vom 20. bis zum 85. Lebensjahr vorgesehen<sup>2</sup>. Es wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 30 bis 50 % der in Frage kommenden Frauen an der Früherkennung teilnehmen<sup>30</sup>. Eine Teilnahmerate von 80 % gilt als Minimum für die Effektivität des Screenings<sup>9</sup>. Diese Rate wird in Europa lediglich in Finnland (93 %), Schweden (83 %) und Großbritannien (83 %) erreicht<sup>2</sup>. In Deutschland werden Frauen nicht aktiv zur Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung eingeladen. Stattdessen handelt es sich um ein so genanntes opportunistisches Screening, bei dem die Früherkennungsuntersuchung im Rahmen von gynäkologischen Routineuntersuchungen stattfindet. In Großbritannien konnte die Teilnahmerate nach Einführung eines Einladungssystems von 45 % in den Jahren 1988 / 1989 auf 85 %, in den Jahren 1996 / 1997 erhöht werden<sup>21</sup>. Etwa 90 % der Untersuchungen werden in Deutschland von niedergelassenen Gynäkologen und 10 % von Hausärzten durchgeführt<sup>30</sup>.

#### 5.2.4 Diagnostik

Das bestehende Screeningprogramm beruht auf der zytologischen Untersuchung eines Zellabstrichs aus dem Gebärmutterhalskanal und dem Muttermund, dem so genannten PAP (Papanicolaou) -Test. Dabei wird Zellmaterial von Ekto- und Endozervix entnommen. Das entnommene Material wird auf einen Objektträger aufgetragen, in einer Alkohollösung fixiert und gefärbt. Schließlich wird unter einem Lichtmikroskop nach veränderten Zellen gesucht. Die zytologischen Befunde werden in Deutschland nach der Münchener Nomenklatur klassifiziert (Tabelle 5<sup>18</sup>). Der Goldstandard zur Sicherung von abnormen zytologischen Befunden ist die Kolposkopie, gegebenenfalls mit gezielter Entnahme von Biopsien im Bereich der Zervix, Vulva oder Vagina. Die Koloskopie ist ein Standardverfahren in der differentialdiagnostischen Abklärung zervikaler Neoplasien. Im Rahmen der Facharztweiterbildung ist die selbständige Durchführung von mindestens 300 Kolposkopien vorgeschrieben.

Tabelle 5: Münchener Nomenklatur II

Gruppe	Befund	Empfehlung
I	Normales Zellbild	
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen	Eventuell zytologische Kontrolle
III	Unklarer Befund: – schwere entzündliche oder degenerative Veränderung, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulässt – auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen	Je nach klinischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Abklärung
III D	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in drei Monaten
IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
IV b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen	
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors	

Der Hamburger Gynäkologe Hans Hinselmann (1884 bis 1959) entwickelte 1925 das erste Kolposkop. Heute werden binokulare Kolposkope mit einer Lichtquelle und verschiedenen Vergrößerungsstufen

(sechs- bis 40-fach) verwendet. Ziel der Kolposkopie ist es, den Gebärmutterhals komplett sichtbar zu machen, um ihn allseits ausreichend beurteilen zu können. Insbesondere muss die Transformationszone komplett eingesehen werden, um eine vollständige kolposkopische Beurteilung zu gewährleisten. Für die erweiterte diagnostische Kolposkopie kommen verschiedene Lösungen und Tinkturen zur Anwendung: Essiglösung dreiprozentig (besser: fünfprozentig) und Schiller'sche Jodlösung (dreiprozentige Lösung). Der Gebärmutterhals wird mit der Essiglösung betupft. Die Essiglösung sollte unter kolposkopischer Beobachtung des Gebärmutterhalses mindestens zwei Minuten einwirken. Wichtig ist insbesondere, ob sich die Veränderungen nur auf dem Gebärmutterhals befinden oder sich in den Gebärmutterhalskanal erstrecken. Die Durchführung der Schiller'schen Jodprobe im Bereich der Cervix uteri zeigt das Ausmaß der ektozervikalen Läsion entsprechend des unterschiedlichen Glykogengehalts. Die Jodlösung reichert sich in glykogenhaltigem Gewebe an. Dysplastisches Plattenepithel und Drüsenepithelien enthalten wenig Glykogen, so dass diese Areale jodnegativ erscheinen. Um eine Diagnose zu sichern, ist bei auffälligen Befunden eine Biopsie nötig. Während der Untersuchung kann eine Befunddokumentation per Fotokolposkop erfolgen. Spätestens nach der Untersuchung sollte eine Kolposkopiedokumentation erarbeitet werden.

Verschiedene in den vergangenen Jahren publizierte Studien haben die Qualität der konventionellen zytologischen Untersuchung in Frage gestellt. Problematisch sind in diesem Kontext insbesondere die hohe Rate falsch negativer Diagnosen, d. h. der Test erkennt Erkrankungsfälle nicht als solche. In einem systematischen Review wurden für die Spezifität der Untersuchung mit 86 % bis 100 % zwar akzeptable Werte gefunden, die Sensitivität lag hingegen mit 30 % bis 87 % teils sehr niedrig<sup>27</sup>. In einem US-amerikanischen Health Technology Assessment-Bericht wurden die Sensitivität mit 51 % und die Spezifität mit 98 % angegeben<sup>25</sup>. Die Qualität des PAP-Tests ist abhängig von der Entnahme der Untersuchungsproben und weiterhin deren Verarbeitung und Untersuchung durch den Zytologen<sup>5</sup>. Es wird geschätzt, dass diese beiden Fehlerquellen zu etwa gleichen Teilen in allen drei Arbeitsschritten auftreten<sup>25</sup>.

Vorschläge zur Verbesserung der zytologischen Diagnostik im Rahmen der Früherkennung zielen auf eine Verbesserung des zytologischen Abstrichs vor der Befundung. Eine teurere Variante sind automatisierte Vorauswahlverfahren. Die flüssigkeitsgestützte oder Dünnschichtzytologie soll die Qualität des Zellabstrichs etwa durch Reduktion von Blut-, Schleim- oder Eiteranteilen erhöhen und damit validere Untersuchungsergebnisse ermöglichen. Die computergestützten Bildanalyseverfahren setzen bei der Untersuchung der Objektträger an und unterstützen das manuelle Screening durch den Untersucher durch eine automatisierte Vorauswahl oder Kategorisierung der entnommenen Proben. Eine kürzlich von Davey et al. im Lancet veröffentlichte Metaanalyse konnte jedoch keine Überlegenheit der Dünnschichtzytologie im Vergleich zum konventionellen PAP-Test feststellen<sup>12</sup>. Dieses Ergebnis wird auch von früheren Übersichtsarbeiten gestützt<sup>26, 32</sup>.

Verschiedentlich wurde in den vergangenen Jahren diskutiert, ob die Diagnostik durch eine Berücksichtigung des Tests auf HPV verbessert werden kann. Wie bei der Zytologie erfolgt die Probenentnahme beim HPV-Test durch einen Zellabstrich. Der am häufigsten eingesetzte Test ist der Hybrid-Capture Assay (HC II, Digene Diagnostic, USA), ein Hybridisierungsverfahren mit dem 18 verschiedene HPV-Genomtypen nachgewiesen werden können. Dabei wird zwischen 13 Hoch- und fünf Niedrigrisikotypen unterschieden. Eine exakte Identifikation des HPV-Typs ist bei dem Verfahren momentan nicht möglich. Weitere Methoden basieren auf einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit den Primersets GP5+ / 6+ oder MY09 / 11. Mit diesen Verfahren lassen sich ebenfalls die HPV-Hochrisikotypen nachweisen. Im Unterschied zum HC II ist eine exakte Bestimmung des HPV-Typs möglich. Ein positiver HPV-Test kann allerdings nicht den Grad der Dysplasie oder ein Karzinom beschreiben.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Diagnostik ist die Einbeziehung der Kolposkopie in das primäre Screening. Derzeit wird die Kolposkopie, wie oben dargestellt, lediglich zur diagnostischen Absicherung auffälliger zytologischer Befunde eingesetzt.

## 6 Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der allgemeinen Fragestellung - Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom? - können vorläufige weiter differenzierte Fragestellungen abgeleitet werden.

## 6.1 Medizinische Fragestellungen

- Wie sind die Testgütekriterien der Kolposkopie im Vergleich zu den bestehenden zytologischen Tests im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms?
- In welcher Weise, anders als bereits heute, kann die Kolposkopie gegebenenfalls in die Früherkennung des Zervixkarzinoms integriert werden?

## 6.2 Ökonomische Fragestellungen

- Wie ist die Kosteneffektivität einer alternativen oder ergänzenden Kolposkopie beim primären Zervixkarzinomscreening?
- Können die bisher vorliegenden Informationen zur Kosteneffektivität Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen sein?

## 7 Methodik

### 7.1 Methodik der Literatursuche

#### Auflistung der Suchbegriffe und Recherchestrategie

Vor dem Hintergrund der Fragestellung werden die folgenden Suchbegriffe herangezogen und eine Recherchestrategie definiert.

Tabelle 6: Suchstrategie

A	B	C	D	E	F	G
Kolposkopie	Uterine Cervical Neoplasm	Screening	HTA	Cost	Ethic	Recht
Colposcopy	Uterine Cervix Neoplasm	Testing	RCT	Cost Analysis	Ethik	Jur
	Uterine Cervix Neoplasm	Test	CCT	Cost Control	Ethisch	Legal
	Cervical Neoplasm	Diagnosis	MTA	Costeffectiv		Law
	Cervix Neoplasm	Diagnostic	Assess Health	Costeffic		
	Cervix Neoplasm	Vorsorge	Technolog Medical	Cost-benefit		
	Cancer of the Uterine Cervix	Suchtest	Bewertung Review	Cost-Utility-Analysis		
	Uterine Cervical Cancer	Diagnose	Übersicht Trial	Efficienc?		
	Cervical Cancer	Diagnostik	Studie Kontrolliert	efficiency		
	Cervix Cancer	Vorsorge, allgemein	Controlled Klinisch	Effectiveness		
	Uterine Cervical Dysplasia	Vorsorgemedizin	Clinical academic	Kosten		
	Gebärmutterhalskrebs		Versuch Cohort	Kosten-Nutzen		
	Zervixkarzinom		Kohorte	Kosten?analyse		
			Cross-sectional	Kostennutzwert		
			Querschnitt	Kosteneff?		
			Clinical Trial	Wirksam		
			Controlled Trial	utility		
			Case Control	Economic		
			Klinische Studie	Evaluation		
			Kontrollierte Studie	Oekonom		
			Übersichtsarbeit	Ökonom		
			Metaanalyse	Econom		
			Randomisiert	Gesundheits-ökonomie		
			Randomisierung	Quality adjusted life years		

CCT = Controlled clinical trial. HTA = Health Technology Assessment. MTA = Metaanalyse. RCT = Randomized clinical trial.

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte werden jeweils mit OR verknüpft; die Spalten untereinander mit AND. Vier getrennte Recherchen erfolgen gemäß folgenden Verknüpfungen:

- i.) A and B and C and D (medizinischer Teil)
- ii.) A and B and C and E (ökonomischer Teil)
- iii.) A and B and C and F (ethischer Teil)
- iv.) A and B and C and G (juristischer Teil)

Die Suche wird für Publikationen der vergangenen zehn Jahre (also ab 1996) in englischer und deutscher Sprache durchgeführt. Es werden folgende Datenbanken berücksichtigt: DAHTA, NHS-CRD-HTA, NHS-EED, IHTA, NHS-CRD-DARE, Cochrane Library-CDSR, MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, SERLINE, Cochrane Library – Central, gms, SOMED, CAB abstracts, ISTPB + ISTP / ISSHP, Derwent Biotechnology Ressource, Elsevier BIOBASE, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, MEDLINE Alert, SciSearch, ÄZQ-Leitlinien, CCMed, Social SciSearch, Karger Publisher Database, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank.

### **Handrecherche**

Neben der systematischen Literaturrecherche durch das DIMDI wird von den Autoren eine Handrecherche durchgeführt. Die Grundlage hierfür bilden die Volltextartikel, die im Ablauf der Erstellung bewertet werden.

## **7.2 Methodik der Bewertung**

### **Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der Rechercheergebnisse**

Die „Abstracts“ werden auf Basis der Themenstellung systematisch durchgesehen. Dabei werden grundsätzlich folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Publikationen, die nicht in englischer oder deutscher Sprache vorhanden sind
- Doppelt gefundene Publikationen
- Publikationen, die auf andere Verfahren fokussieren
- Fallbeschreibungen (case reports) zu einzelnen medizinischen Fällen

Es werden Studien eingeschlossen, in denen die Testgütekriterien der Kolposkopie direkt mit zytologischen Tests verglichen werden. Als Zielparame-ter wird möglichst CIN 2+ oder eine äquivalente Diagnose benutzt. Die Studienpopulation muss einer Screeningpopulation entsprechen, d. h. keine Hochrisikopopulationen oder bereits symptomatische Patientinnen. Als Testgütekriterien müssen zumindest die Sensitivität und Spezifität angegeben werden. Falls mehrere alternative „Cut Off“-Punkte für ein positives zytologisches Testresultat angegeben werden, wird der niedrigste „Cut Off“ gewählt. Für den gesundheitsökonomischen Teil werden nur volle ökonomische Evaluationen mit Bezug zum Primärscreening berücksichtigt. Die Literaturlauswahl erfolgt unabhängig voneinander durch zwei Gutachter.

## **8 Ergebnisse**

### **8.1 Quantitative Ergebnisse**

#### **Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Literatur**

Auf der Grundlage der definierten Suchbegriffe und der erfolgten Recherche wurden 406 medizinische, 110 ökonomische, 23 ethische und 43 Treffer in HTA-Datenbanken identifiziert. Die „Abstracts“ der so identifizierten Literatur wurden auf Relevanz für das Thema und die davon abgeleiteten Forschungsfragen untersucht.

#### **Ergebnis der Erstselektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur**

Die „Abstracts“ wurden automatisch nach doppelten Treffern untersucht. Automatisch als doppelt identifizierte Veröffentlichungen wurden aus der Trefferliste entfernt. Nach manueller Durchsicht wurden Veröffentlichungen aus der Liste gestrichen, die den Zusatz „Provisional Record“, „Structured Abstract“ oder „Multiple Letters“ tragen. Nach Durchsicht der „Abstracts“ wurden 36 medizinische, 22 ökonomische Texte, keine ethische Veröffentlichung und kein HTA-Bericht (zusätzlich zu bereits bei den medizinischen Texten gefundenen Texten) in den HTA-Datenbanken identifiziert.

## Ergebnis des Volltextstudiums

Von den 36 medizinischen als Volltext bestellten Veröffentlichungen erfüllten drei Studien die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine weitere Studie wurde per Handrecherche identifiziert. Von den gesundheitsökonomischen Studien konnte eine in die Analyse einbezogen werden. Ethische und juristische Texte wurden nicht gefunden.

## 8.2 Qualitative Ergebnisse

### 8.2.1 Medizin

Tabelle 7 zeigt die eingeschlossenen Studien im Überblick. Alle eingeschlossenen Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität der Kolposkopie unter jener der Zytologie liegt. In drei Studien lag auch die Spezifität der Kolposkopie unter der der Zytologie, in der Studie von Schneider et al.<sup>31</sup> ist die Spezifität von Kolposkopie und Zytologie etwa gleich. Auffällig ist die sehr niedrige Sensitivität von sowohl Zytologie als auch Kolposkopie in der Studie aus Deutschland.

Tabelle 7: Eingeschlossene medizinische Studien im Überblick

Autor / Jahr	Setting	Fallzahl	Sensitivität	Spezifität
Al-Alwan 2001	Schweiz / Irak	77	Zytologie: 88,9 % Kolposkopie: 72,7 %	Zytologie: 98,4 % Kolposkopie: 95,3 %
Belinson et al. 2001	China	1997	Zytologie: 94% Kolposkopie: 81%	Zytologie: 78 % Kolposkopie: 77 %
Schneider et al. 2000	Deutschland	4761	Zytologie: 20,0 % Kolposkopie: 13,3 %	Zytologie: 99,2 % Kolposkopie: 99,3 %
Wu et al. 2005	China	273	Zytologie: 77,2 % Kolposkopie: 55,6 %	Zytologie: 98,6 % Kolposkopie: 79,5 %

Im Folgenden werden die Studien im Detail dargestellt.

#### 8.2.1.1 Al-Alwan (2001)

<b>Titel</b>	<b>Colposcopy, cervical cytology and human papillomavirus detection as screening tools for cervical cancer.</b>
Autoren	Al-Alwan NA
Zeitschrift	Eastern Mediterranean Health Journal 2001;7:100-105
Zielparameter	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	Kolposkopie
Test 2	Zytologie (Dünnschicht)
Laufzeit	September 1999 bis Oktober 1999
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“	
Setting	Schweiz
Population	N = 77
Einschlusskriterien	Frauen: 19 bis 69 Jahre
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Altersbereich	Nicht angegeben
Test Kolposkopie: Sensitivität	72,7 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Kolposkopie: Spezifität	95,3 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Kolposkopie: PPW	84,2 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Kolposkopie: NPW	91 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): Sensitivität	88,9 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): Spezifität	98,4 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): PPW	94,1 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): NPW	96,8 % (95 % KI: nicht angegeben)

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia; NPW = Negativer prädiktiver Wert; PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Diese Studie hat nur eine kleine Fallzahl, die Methodik ist nur unzureichend beschrieben, die Population ist nicht genau berichtet, Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht genannt. Der sehr hohe positive prädiktive Wert ist ein Indiz, dass es sich hier nicht um eine Screeningpopulation handelte.

### 8.2.1.2 Belinson et al. (2001)

<b>Titel</b>	<b>Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia.</b>
Autoren	Belinson J, Qiao YL, Pretorius R et al.
Zeitschrift	Gynecologic oncology 2001;83:439-444
Zielparameter	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	Kolposkopie (HC II)
Test 2	Zytologie (Liquid Based)
Laufzeit	Juni bis Juli 1997
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“	
Setting	China
Population	N = 1997
Einschlusskriterien	Frauen: 35 bis 45 Jahre
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, frühere Beckenbestrahlung, Hysterektomie
Altersbereich	35 bis 45, Durchschnitt: 39
Test Kolposkopie: Sensitivität	81 %
Test Kolposkopie: Spezifität	77 %
Test Kolposkopie: PPW	14 %
Test Kolposkopie: NPW	99 %
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	94 %
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	78 %
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	16 %
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	99,7 %

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert.

Diese Studie hat eine hohe Fallzahl, eine gute Beschreibung der Methodik, zudem wurde der Goldstandard Kolposkopie / Biopsie bei allen Frauen durchgeführt, was einen Verifikationsbias ausschließt. Die Testgütekriterien sind allerdings ohne Konfidenzintervalle angegeben.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Kolposkopie als Instrument des primären Screenings auf das Zervixkarzinoms nicht geeignet ist.

### 8.2.1.3 Schneider et al. (2000)

<b>Titel</b>	<b>Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.</b>
Autoren	Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al.
Zeitschrift	International journal of cancer. Journal international du cancer 2000;89:529-534
Zielparameter	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	Kolposkopie
Test 2	Zytologie (konv.)
Laufzeit	Januar 1996 bis Oktober 1998
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“	
Setting	Deutschland
Population	N = 4761
Einschlusskriterien	Frauen: 18 bis 70 Jahre

**Fortsetzung: Schneider et al. (2000)**

Titel	Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, Zervixkonisation, Hysterektomie, atypische Zytologie in den letzten zwölf Monaten
Altersbereich	18 bis 70, Median: 35
Test Kolposkopie: Sensitivität	13,3 % (95 % KI: 7-19,6)
Test Kolposkopie: Spezifität	99,3 % (95 % KI: 99-99,6)
Test Kolposkopie: PPW	38,1 % (95 % KI: 21,3-58,3)
Test Kolposkopie: NPW	97,3 % (95 % KI: 96,7-97,8)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	20 % (95 % KI: 10,8-28,6)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	99,2 % (95 % KI: 98,8-99,5)
Test Zytologie (konv.): PPW	70,6 % (95 % KI: 41,1-95,3)
Test Zytologie (konv.): NPW	97,5 % (95 % KI: 96,9-98)

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Diese Studie hat eine hohe Fallzahl und die Methodik wird gut beschrieben. Kolposkopie / Biopsie wird nicht bei allen Frauen durchgeführt, aber es wird für einen möglichen Verifikationsbias statistisch kontrolliert. Die Sensitivität der Kolposkopie liegt hier noch unter dem niedrigen Wert der Zytologie. Die positiv prädiktiven Werte sind relativ hoch.

Die sehr niedrige Sensitivität für Zytologie und Kolposkopie ist nach Ansicht der Autoren ein Indiz für Qualitätsmängel bei der Diagnostik.

**8.2.1.4 Wu et al. (2005)**

Titel	A comparison of four screening methods for cervical neoplasia.
Autoren	Wu SF, Meng L, Wang SX et al.
Zeitschrift	International journal of gynecology and obstetrics 2005;91:189-193
Zielparameter	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	Kolposkopie
Test 2	Zytologie (Dünnschicht)
Laufzeit	März 2003 bis Juli 2004
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“	
Setting	China
Population	N = 273
Einschlusskriterien	Frauen: 20 bis 74 Jahre
Ausschlusskriterien	Nicht angegeben
Altersbereich	20 bis 74, Median: 38
Test Kolposkopie: Sensitivität	55,6 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Kolposkopie: Spezifität	79,5 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Kolposkopie: PPW	40 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Kolposkopie: NPW	87,9 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): Sensitivität	72,2 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): Spezifität	98,6 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): PPW	92,9 % (95 % KI: nicht angegeben)
Test Zytologie (Dünnschicht): NPW	93,5 % (95 % KI: nicht angegeben)

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Diese Studie hat eine relativ kleine Fallzahl. Die Population wird nicht genauer beschrieben, es ist möglich, dass es sich nicht um eine Screeningpopulation handelt. Zudem werden die Ein- und Ausschlusskriterien nicht genannt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Kolposkopie nicht im primären Screening auf das Zervixkarzinom eingesetzt werden sollte.

## 8.2.2 Ökonomie

### 8.2.2.1 Cecchini et al. (1997)

Titel	Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer
Autoren	Cecchini S, Bonardi R, Iossa A et al.
Zeitschrift	Tumori. 1997 Sep-Oct;83(5):810-3
Studienfrage	Kostenvergleichsstudie verschiedener primärer Screeningverfahren
Studientyp	Klinische Studie, Kostenvergleichsstudie
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Kosten pro identifiziertem Zervixkarzinom
Technologien	Kolposkopie, Biopsie, Zytologie
Screeningintervalle	Einmalige Untersuchung
Setting	Italien
Diskontierung	-
Perspektive	Nicht klar, wahrscheinlich Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Nein
Kostenkomponenten	Unklar
Zeitraum bei Modellierung	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Kolposkopie ist eine gangbare Alternative verglichen mit Zytologie im primären Screening.
Anmerkungen	-

Die Autoren Cecchini et al.<sup>8</sup> führen an 3000 Patientinnen alle drei genannten Prozeduren zur Vorsorgeuntersuchung durch. Retrospektiv werden die unabhängig voneinander ausgewerteten Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen miteinander zu verschiedenen Screeningszenarios miteinander kombiniert. Anschließend werden die Kosten miteinander für die verschiedenen Kombinationen pro entdeckten Fall von mindestens CIN 2 verglichen.

Die Studie ist im methodischen Design äußerst angreifbar. Es werden keine Aussagen zur Kosteneffektivität von verschiedenen Verfahren gemacht. Die Einbindung der Kosten ist nicht transparent. Die Studie ist nicht auf hohem wissenschaftlichem Niveau durchgeführt und kann für die Entscheidungsunterstützung nicht auf das deutsche Versorgungssetting angewandt werden.

## 9 Diskussion und Schlussfolgerungen

Das primäre Ziel von Screeninguntersuchungen ist die Erkennung möglichst aller erkrankten Personen, d. h. falsch negative Untersuchungsergebnisse sollen weitestgehend vermieden werden. Dies wird durch Tests erreicht, die eine hohe Sensitivität aufweisen. Im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings kommt in Deutschland üblicherweise ein zytologisches Testverfahren zum Einsatz. Dieser Test ist wegen niedriger Sensitivität vielfach kritisiert worden.

In den vergangenen Jahren ist vor allem diskutiert worden, wie der konventionelle PAP-Test durch Automatisierung und computergestützte Auswertung verbessert werden kann. In Großbritannien und den USA werden solche Verfahren angewandt. Darüber hinaus ist in einer Reihe von Studien und systematischen Übersichtsarbeiten untersucht worden, inwieweit sich das Screening durch die Einbeziehung eines Tests auf HPV verbessern lässt<sup>10, 11</sup>.

Die Kolposkopie ist zwar ein gebräuchliches und akzeptiertes Verfahren zur Abklärung auffälliger zytologischer Befunde, ihr möglicher Einsatz im Rahmen des primären Screenings auf das Zervixkarzinom spielt in der wissenschaftlichen Diskussion eine untergeordnete Rolle. Dies zeigt sich unter anderem an dem bei dieser Recherche auffälligen Mangel an Studien zur Testgüte der Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Es konnten für den vorliegenden Bericht lediglich vier Studien identifiziert werden.

Es zeigt sich in allen berücksichtigten Studien, dass die Sensitivität der Kolposkopie unter der der Zytologie liegt. In der für deutsche Verhältnisse besonders relevanten Studie von Schneider et al.<sup>31</sup>

zeigten sich sehr niedrige Werte für die Sensitivität von Zytologie (20 %) und Kolposkopie (13 %). Diese Werte liegen sehr deutlich unter der Sensitivität des ebenfalls untersuchten HPV-Tests (89 %). Die Autoren heben diesbezüglich hervor, dass die berichteten Werte für Zytologie und Kolposkopie auf deutliche Qualitätsmängel in der Routinediagnostik des Zervixkarzinomscreenings hindeuten. Auch dies würde eher für eine Berücksichtigung des stärker automatisierten HPV-Tests in der Früherkennung sprechen. Derzeit untersuchen verschiedene prospektive Studien die Auswirkungen der Einbeziehung des HPV-Tests in die Früherkennung auf die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität. Erste Ergebnisse werden bereits für 2007 erwartet<sup>10</sup>.

Der Mangel an geeigneten Studien erschwert eine Beantwortung der Fragestellungen dieses Berichts. Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Studien und der aktuellen Diskussion um eine Ersetzung oder Ergänzung der zytologischen Tests durch HPV-Tests – wofür eine Reihe von hochwertigen Studien vorliegen – kann eine Integration der Kolposkopie in ein primäres Screening auf das Zervixkarzinom nicht empfohlen werden.

Es konnten ebenfalls keine gesundheitsökonomischen Erkenntnisse, die auf die deutsche Versorgungssituation anwendbar wären, gefunden werden. Daher ist hierüber keine Aussage möglich, zumal sich die wissenschaftliche Diskussion, genau wie im medizinischen Bereich, derzeit ausschließlich mit der Kosteneffektivität der HPV-Testung bzw. der HPV-Vakzinierung auseinandersetzt.

## 10 Anhang

### 10.1 Recherchestrategie

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI am 01. September 2006 folgende Suche durchgeführt:

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	34981	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	77	COLPOSCOPY
	3	14	CERVICAL CARCINOM?
	4	170	CERVICAL CANCER
	5	176	3 OR 4
	6	43	2 AND 5
C=	7	49629834	ME95; EM95; CB85; BA95; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS95; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	8	41	CTG=KOLPOSKOPE
	9	1455	CTG=KOLPOSKOPIE
	10	1401	CTG=KOLPOSKOPISCHE CHIRURGISCHE VERFAHREN
	12	1401	CT=COLPOSCOPIES
	13	4393	CT=COLPOSCOPY
	15	4521	8 TO 13
	16	45898	CTG DOWN SCREENING?
	17	0	CTG=VORSORGE, ALLGEMEIN
	18	2584	CTG=VORSORGEMEDIZIN
	19	49106	CTG=DIAGNOSTI?
	20	434252	CT DOWN (SCREENING? OR MASS SCREENING?)
	21	36755	CT=TESTING
	22	102	CT=TEST
	23	327544	CT=DIAGNOSIS
	24	148	CT=DIAGNOSTIC
	25	841062	16 TO 24
	26	15225	CTG=ZERVIXKARZINOM
	27	15225	CTG=GEBÄRMUTTERHALSKREBS
	29	16845	CT=CERVICAL CANCER
	30	7656	CT=CERVICAL CARCINOMA
	31	15864	CT=UTERINE CERVICAL NEOPLASM
	32	565	CT=UTERINE CERVIX NEOPLASM
	33	15891	CT=CERVICAL NEOPLASM
	34	15865	CT=CERVIX NEOPLASM
	35	15865	CT=CANCER OF THE UTERINE CERVIX
	36	25767	CT=UTERINE CERVICAL CANCER
	37	25652	CT=CERVIX CANCER
	38	1026	CT=UTERINE CERVICAL DYSPLASIA
	39	41444	26 TO 38
	40	788	15 AND 25 AND 39

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	<b>Nr</b>	<b>Hits</b>	<b>Suchformulierung</b>
	41	751	40 AND PY>=1996
	42	698	41 AND LA=(GERM OR ENGL)
	43	589	check duplicates: unique in s=42
	44	589	43
	45	4	44 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	46	4	44 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	47	0	44 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	48	0	44 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	49	0	44 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	50	0	44 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	51	0	44 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	52	3	44 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	53	0	44 AND HTA
	54	0	44 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	55	3	44 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	56	0	44 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	57	0	44 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	58	0	44 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	59	0	44 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	60	0	44 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	61	4	45 TO 60
	62	589	44
	63	1	62 AND CT=REVIEW LITERATURE
	64	2	62 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	65	0	62 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	66	0	62 AND DT=REVIEW LITERATURE
	67	33	62 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	68	9	62 AND REVIEW/TI
	69	0	62 AND REVIEW LITERATURE
	70	0	62 AND REVIEW SYSTEMATIC
	71	0	62 AND REVIEW ACADEMIC
	72	7	62 AND LITERATURE REVIEW
	73	4	62 AND SYSTEMATIC REVIEW
	74	0	62 AND ACADEMIC REVIEW
	75	0	62 AND UEBERSICHTSARBEIT
	76	47	63 TO 75
	77	12	62 AND CT=META ANALYSIS
	78	12	62 AND CT=META-ANALYSIS
	79	0	62 AND DT=META-ANALYSIS
	80	14	62 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	81	14	77 TO 80
	82	59	76 OR 81
	83	589	44

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	Nr	Hits	Suchformulierung
	84	12	83 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	85	11	83 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	86	2	83 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	87	4	83 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	88	2	83 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	89	2	83 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	90	4	83 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	91	1	83 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	92	2	83 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	93	4	83 AND CT D PLACEBO?
	94	0	83 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	95	0	83 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	96	0	83 AND RCT
	97	33	83 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	98	6	83 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	99	41	83 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	100	3	83 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	101	5	83 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	102	4	83 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	103	2	83 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	104	0	83 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	105	2	83 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	106	0	83 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	107	0	83 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	108	0	83 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	109	14	83 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	110	0	83 AND ZUFALL?
	111	0	83 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	112	0	83 AND UEBERKREUZ?
	113	5	83 AND PLA#EBO?
	114	4	83 AND MASK?
	115	61	84 TO 114
	116	29	83 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	117	53	83 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	118	3	83 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	119	0	83 AND CCT
	120	17	83 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	121	0	83 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	122	108	83 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	<b>Nr</b>	<b>Hits</b>	<b>Suchformulierung</b>
	123	3	83 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	124	148	116 TO 123
	125	30	83 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	126	21	83 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	127	37	83 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	128	37	125 TO 127
	129	165	115 OR 124
	130	93	115 OR 128
	131	175	124 OR 128
	132	188	115 OR 124 OR 128
	133	589	44
	134	0	133 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	135	0	133 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	136	3	133 AND DT=VALIDATION STUDIES
	137	0	133 AND DT=REPORT
	138	29	133 AND DT=CLINICAL TRIAL
	139	12	133 AND DT=EVALUATION STUDIES
	140	0	133 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	141	12	133 AND DT=MULTICENTER STUDY
	142	0	133 AND DT=TECHNICAL REPORT
	143	350	133 AND (STUDY OR STUDIE?)
	144	105	133 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	145	92	133 AND REPORT?
	146	0	133 AND RESEARCH ARTICLE?
	147	0	133 AND TECHNICAL REPORT?
	148	406	134 TO 147
	149	435	61 OR 82 OR 132 OR 148
	150	589	44
	151	26	150 AND CT D ECONOMICS
	152	26	150 AND CTG D ÖKONOMIE
	153	17	150 AND CT D SOCIOECONOMICS
	154	2	150 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	155	99	150 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	156	82	150 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	157	82	150 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	158	110	150 AND CT D COST?
	159	23	150 AND CTG D KOSTEN?
	160	13	150 AND CT D EFFICIENCY?
	161	28	150 AND CT D COST ANALYSIS
	162	93	150 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	163	0	150 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	164	7	150 AND EFFICIENC?
	165	4	150 AND ECONOMIC EVALUATION?
	166	1	150 AND HEALTH CARE FINANCING?

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	Nr	Hits	Suchformulierung
	167	30	150 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	168	5	150 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	169	71	150 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	170	5	150 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	171	1	150 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	172	35	150 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	173	0	150 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	174	4	150 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	175	54	150 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	176	21	150 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	177	0	150 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	178	0	150 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	179	0	150 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	180	0	150 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	181	14	150 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	182	166	151 TO 181
	183	0	150 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	184	3	150 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	185	166	182 TO 184
	186	3	185 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	187	3	185 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	188	0	185 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	189	0	185 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	190	0	185 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	191	0	185 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	192	0	185 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	193	2	185 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	194	0	185 AND HTA
	195	0	185 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	196	2	185 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	197	0	185 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	198	0	185 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	199	0	185 AND EVALUATION #, MEDICAL?

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	Nr	Hits	Suchformulierung
	200	0	185 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	201	0	185 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	202	3	186 TO 201
	203	166	185
	204	1	203 AND CT=REVIEW LITERATURE
	205	1	203 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	206	0	203 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	207	0	203 AND DT=REVIEW LITERATURE
	208	5	203 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	209	4	203 AND REVIEW/TI
	210	0	203 AND REVIEW LITERATURE
	211	0	203 AND REVIEW SYSTEMATIC
	212	0	203 AND REVIEW ACADEMIC
	213	1	203 AND LITERATURE REVIEW
	214	3	203 AND SYSTEMATIC REVIEW
	215	0	203 AND ACADEMIC REVIEW
	216	0	203 AND UEBERSICHTSARBEIT
	217	10	204 TO 216
	218	5	203 AND CT=META ANALYSIS
	219	5	203 AND CT=META-ANALYSIS
	220	0	203 AND DT=META-ANALYSIS
	221	6	203 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	222	6	218 TO 221
	223	14	217 OR 222
	224	166	185
	225	5	224 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	226	3	224 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	227	1	224 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	228	1	224 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	229	1	224 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	230	0	224 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	231	1	224 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	232	0	224 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	233	0	224 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	234	0	224 AND CT D PLACEBO?
	235	0	224 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	236	0	224 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	237	0	224 AND RCT
	238	13	224 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	239	1	224 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	240	14	224 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	Nr	Hits	Suchformulierung
	241	2	224 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	242	2	224 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	243	1	224 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	244	0	224 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	245	0	224 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	246	1	224 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	247	0	224 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	248	0	224 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	249	0	224 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	250	3	224 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	251	0	224 AND ZUFALL?
	252	0	224 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	253	0	224 AND UEBERKREUZ?
	254	1	224 AND PLA#EBO?
	255	2	224 AND MASK?
	256	19	225 TO 255
	257	6	224 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	258	18	224 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	259	2	224 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	260	0	224 AND CCT
	261	3	224 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	262	0	224 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	263	33	224 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	264	2	224 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	265	44	257 TO 264
	266	10	224 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	267	7	224 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	268	13	224 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	269	13	266 TO 268
	270	48	256 OR 265
	271	28	256 OR 269
	272	56	265 OR 269
	273	57	256 OR 265 OR 269
	274	166	185
	275	0	274 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	276	0	274 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	277	0	274 AND DT=VALIDATION STUDIES
	278	0	274 AND DT=REPORT
	279	6	274 AND DT=CLINICAL TRIAL
	280	2	274 AND DT=EVALUATION STUDIES

**Fortsetzung: Recherchestrategie**

	Nr	Hits	Suchformulierung
	281	0	274 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	282	0	274 AND DT=MULTICENTER STUDY
	283	0	274 AND DT=TECHNICAL REPORT
	284	95	274 AND (STUDY OR STUDIE?)
	285	33	274 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	286	28	274 AND REPORT?
	287	0	274 AND RESEARCH ARTICLE?
	288	0	274 AND TECHNICAL REPORT?
	289	110	275 TO 288
	290	113	202 OR 223 OR 273 OR 289
	291	589	44
	292	7	291 AND CT D ETHICS
	293	0	291 AND CT D MORALS
	294	5	291 AND CT D INFORMED CONSENT
	295	0	291 AND CT=MORALITY
	296	0	291 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	297	0	291 AND CT=JUSTICE
	298	7	291 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	299	7	291 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	300	0	291 AND CT=FREEDOM
	301	0	291 AND CT=ALTRUISM
	302	0	291 AND CT=HUMAN RIGHTS
	303	4	291 AND ETHIC?
	304	0	291 AND BIOETHIC?
	305	0	291 AND HUMAN RIGHTS
	306	0	291 AND MORAL?
	307	0	291 AND JUSTICE
	308	1	291 AND AUTONOMY
	309	0	291 AND BENEFICENC?
	310	2	291 AND ETHIK?
	311	0	291 AND ETHISCH?
	312	0	291 AND MENSCHENRECHTE
	313	23	292 TO 312
	314	406	148
	315	110	289
	316	188	132
	317	57	273
	318	59	82
	319	14	223
	320	4	61
	321	3	202
	322	435	149
	323	113	290
	324	23	313
	325	442	322 TO 324

## 11 Literaturverzeichnis

### 11.1 Eingeschlossene Literatur

1. Al-Alwan NA: Colposcopy, cervical cytology and human papillomavirus detection as screening tools for cervical cancer. *East Mediterr Health J* 2001; 7(1-2): 100-105.
2. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M: Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004; 91(5): 935-941.
3. Beckmann M: Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., 2003.
4. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L: Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83(2): 439-444.
5. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B: Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2): 308-317.
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-265.
7. Bosze P: Colposcopy used in a primary setting (routine colposcopy): advantages and concerns. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006; 27(1): 5-9
8. Cecchini S, Bonardi R, Iossa A, Zappa M, Ciatto S: Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. *Tumori* 1997; 83(5): 810-813.
9. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 4): S1-38.
10. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1095-1101.
11. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A: A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3(14): i-iv, 1-196
12. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P: Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9505): 122-132.
13. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
14. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
15. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch - Institut, Hrsg., 2006.
16. Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO: International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71(2): 159-165.
17. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO: International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997; 8(5): 755-763.
18. Hillemanns P, Dannecker C: Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, 2004.
19. Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R: Epidemiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia--is the present concept of screening and diagnosis still current? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1997; 37(4) 179-190.

20. Kahl H, Holling H, Kamtsiuris P: Utilization of health screening studies and measures for health promotion. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S163-S168.
21. Klug S, Blettner M: Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Aerzteblatt* 2003: 132-136.
22. Laara E, Day NE, Hakama M: Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987;1(8544): 1247-1249.
23. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1): 8-31.
24. Mayr D, Diebold J: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2004.
25. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J: Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999; 5: 1-6.
26. Moseley RP, Paget S: Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 2002; 13(2): 71-82.
27. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD: Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(10): 810-819.
28. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318(7188): 904-908.
29. Scheffer S, Dauven S, Sieverding M: Sociodemographic differences in the participation in "early detection of cancer examinations" in Germany--a review. *Gesundheitswesen* 2006; 68(3): 139-146.
30. Schenck U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 2000; 17: 2221-2226.
31. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Heid R, Nindl I: Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89(6): 529-534.
32. Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B: Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen - Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. HTA Vol. 35, Asgard-Verlag, Sankt Augustin, 2003.
33. Wu SF, Meng L, Wang SX, Ma D: A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91(2): 189-193.

## 11.2 Ausgeschlossene Literatur (medizinische Bewertung)

1. Basen-Engquist K, Shinn EH, Carla WA, De Moor C, Le T, Richards-Kortum R: Patient distress and satisfaction with optical spectroscopy in cervical dysplasia detection. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):1136-1142.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
2. Benedet JL, Maticic JP, Bertrand MA: An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. *Gynecol Oncol* 2004 Jan; 92(1):127-134.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
3. Benedet JL, Maticic JP, Bertrand MA: The quality of community colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1): 92-100.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
4. Boonlikit S, Supakarapongkul W, Preuksaritanond N, Vipupinyo C, Tuipae S: Screening of cervical neoplasia by using Pap smear with speculoscopy compared with Pap smear alone. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(2): 138-144.  
*Ausschlussgrund: keine reine Screeningpopulation, andere Fragestellung*
5. Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D: Tools for post LEEP surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(9): 663-668.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
6. Boselli F, De Martis S, Rivasi F, Toni A, Abbiati R, Chiossi G: The Italian experience of a Pap test and speculoscopy based screening programme. *J Med Screen* 2000; 7(3): 160-162.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
7. Bosze P: Colposcopy used in a primary setting (routine colposcopy): advantages and concerns. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(1): 5-9.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
8. Cecchini S, Bonardi R, Iossa A, Zappa M, Ciatto S: Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. *Tumori* 1997 Sep; 83(5): 810-813.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
9. Cecchini S, Iossa A, Bonardi R, Ciatto S, Cariaggi P: Comparing two modalities of management of women with cytologic evidence of squamous or glandular atypia: Early repeat cytology or colposcopy. *Tumori* 1997; 83(4): 732-734.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
10. Da Forno PD, Holbrook MR, Nunns D, Shaw PA: Long-term follow-up of patients following negative colposcopy: a new gold standard and its implications for cervical screening. *Cytopathology* 2003 Oct; 14(5): 281-286.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
11. Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Khodamoradi M, Rahimi-Moghaddam P: Can we substitute brush cytology for biopsy in the evaluation of cervical lesions under the guidance of colposcopy? *Int J Gynecol Cancer* 2005 May; 15(3): 489-492.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
12. Etherington IJ, Luesley DM: Observer variability among colposcopists. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1998; 10(2): 121-126.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

13. Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A: A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Sep 1; 12(9): 815-823.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
14. Guerra B, De Simone P, Gabrielli S, Falco P, Montanari G, Bovicelli L: Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy. *J Reprod Med* 1998 Aug; 43(8): 647-653.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation, keine Testgütekriterien angegeben*
15. Guido R: Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004 Oct; 17(5): 303-311.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
16. Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL: Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: The impact of test sensitivity. *Am J Manag Care* 2000; 6(7): 766-780.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
17. Loiudice L, Abbiati R, Boselli F, Cecchini G, Costa S, Grossi E: Improvement of Pap smear sensitivity using a visual adjunctive procedure: A co-operative Italian study on speculscopy (GISPE). *Eur J Cancer Prev* 1998; 7(4): 295-304.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
18. Mannino JR: Natural history of false-negative papanicolaou smears: a prospective study using screening colposcopy in addition to cytology. *J Am Osteopath Assoc* 1998 Oct; 98(10): 542-546.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
19. Mitchell MF, Schotenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R: Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998 Apr; 91(4): 626-631.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
20. Pajtler M, udy-Jurkovic S, Ovanin-Rakic A, Makarovic Z, Milojkovic M, Ljubojevic N: Diagnostic value of cytology and colposcopy for squamous and glandular cervical intraepithelial lesions. *Coll Antropo* 2003 Jun; 27(1): 239-246.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
21. Parham GP, Andrews NR, Lee ML: Comparison of immediate and deferred colposcopy in a cervical screening program. *Obstet Gynecol* 2000 Mar; 95(3): 340-344.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
22. Parham GP: Comparison of cell collection and direct visualization cervical cancer screening adjuncts. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Mar 1; 188(3): S13-S20.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
23. Pete I, Tóth V, Bösze P: The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(2): 120-122.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
24. Prislín MD, Dinh T, Giglio M: On-site colposcopy services in a family practice residency clinic: impact on physician test-ordering behavior, patient compliance, and practice revenue generation. *J Am Board Fam Pract* 1997 Jul; 10(4): 259-264.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

25. Sykes P, Harker D, Peddie D: Findings and outcome of teenage women referred for colposcopy at Christchurch Women's Hospital, New Zealand. *N Z Med J* 2005 Mar 11; 118(1211): U1350.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
26. Syrjänen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S: Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res* 2005 Sep; 25(5): 3469-3480.  
*Ausschlussgrund: keine Testgütekriterien*
27. Tamiolakis D, Kalloniatiou M, Lambropoulou M, Kambanieris M, Tsopelas A: Contribution of combined colposcopy and cytology in cervical pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Nov; 273(1): 39-42, 35.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
28. Torrisi A, Del MA, Onnis GL, Merlin F, Bertorelle R, Minucci D: Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(2): 168-172.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
29. van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH: Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol* 1998 Jan; 42(1): 33-49.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
30. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F: International terminology of colposcopy: An updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003 Jan; 101(1): 175-177.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
31. Wright TC, Jr., Menton M, Myrtle JF, Chow C, Singer A: Visualization techniques (colposcopy, direct visual inspection, and spectroscopic and other visual methods). Summary of task force 7. *Acta Cytol* 2002 Sep; 46(5): 793-800.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
32. Zielinski SL: No need for colposcopy in screening of young women for cervical cancer, study suggests. *J Natl Cancer Inst* 2004 Dec 1; 96(23): 1739.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

### 11.3 Ausgeschlossene Literatur (ökonomische Bewertung)

1. Birch S, Melnikow J, Kuppermann M: Conservative versus aggressive follow up of mildly abnormal Pap smears: testing for process utility. Health Econ 2003; 12(10): 879-884.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
2. Bosze P: Colposcopy used in a primary setting (routine colposcopy): advantages and concerns. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27(1): 5-9.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
3. Bragança JF, Derchain SF, Sarian LO, Messias Da Silva SM, Labatte S, Zeferino LC: Aided visual inspection with acetic acid (VIA) and HPV detection as optional screening tools for cervical cancer and its precursor lesions. Clin Exp Obstet Gynecol 2005; 32(4): 225-229.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
4. Cárdenas-Turanzas M, Follen M, Benedet J-L, Cantor SB: See-and-treat strategy for diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions. Lancet Oncol 2005; 6(1): 43-50.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
5. Cecchini S, Iossa A, Bonardi R, Ciatto S, Cariaggi P: Comparing two modalities of management of women with cytologic evidence of squamous or glandular atypia: Early repeat cytology or colposcopy. Tumori 1997; 83(4): 732-734.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
6. Chesebro MJ, Everett WD: A cost-benefit analysis of colposcopy for cervical squamous intraepithelial lesions found on Papanicolaou smear. Arch Fam Med 1996; 5(10): 576-581.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
7. Goins KV, Zapka JG, Geiger AM, Solberg LI, Taplin S, Yood MU: Implementation of systems strategies for breast and cervical cancer screening services in health maintenance organizations. Am J Manag Care 2003; 9(11): 745-755.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
8. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC: Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: Clinical benefits and cost-effectiveness. JAMA 2001; 285(24): 3107-3115.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
9. Guyot A, Karim S, Kyi MS, Fox J: Evaluation of adjunctive HPV testing by Hybrid Capture II in women with minor cytological abnormalities for the diagnosis of CIN 2 / 3 and cost comparison with colposcopy. BMC infectious diseases [electronic resource] 2003; 3: 23.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
10. Kavanagh AM, Simpson JM: Predicting nonattendance for colposcopy clinic follow-up after referral for an abnormal Pap Smear. Aust N Z J Public Health 1996; 20(3): 266-271.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
11. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ: Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002; 287(18): 2382-2390.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
12. Kitchener H: Evidence-based medicine applied to cervical cancer. Virus Res 2002; 89(2): 175-181.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

13. Kourounis GS, Michail GD, Ravazoula P: A second Pap smear during colposcopy: is it really worth it? *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4): 475-477.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
14. Lousuebsakul V, Knutsen SMF, Singh PN, Gram IT: Is colposcopic biopsy overused among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)? *J Womens Health* 2003; 12(6): 553-559.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
15. Massad LS, Meyer P, Hobbs J: Knowledge of cervical cancer screening among women attending urban colposcopy clinics. *Cancer Detect Prev* 1997; 21(1): 103-109.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
16. Megevand E, Van WW, Knight B, Bloch B: Can cervical cancer be prevented by a see, screen, and treat program? A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 923-928.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
17. Prislín MD, Dinh T, Giglio M: On-site colposcopy services in a family practice residency clinic: impact on physician test-ordering behavior, patient compliance, and practice revenue generation. *J Am Board Fam Pract* 1997; 10(4): 259-264.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
18. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J: Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003; 349(16): 1501-1509.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
19. Shuhatovich OM, Sharman MP, Mirabal YN, Earle NR, Follen M, Basen-Engquist K: Participant recruitment and motivation for participation in optical technology for cervical cancer screening research trials. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (3 Suppl.): S226-S231.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
20. van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH: Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol* 1998; 42(1): 33-49.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
21. Wu S, Meng L, Wang S, Ma D: A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91(2): 189-193.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.