

# HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung

Thomas Mittendorf, Marc Nocon, Stephanie Roll,  
Nikolai Mühlberger, Gaby Sroczynski, Uwe Siebert,  
Stefan N. Willich, Johann-Matthias Graf von der Schulenburg



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

---

**HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung**

---

**Thomas Mittendorf, Marc Nocon, Stephanie Roll,  
Nikolai Mühlberger, Gaby Sroczynski, Uwe Siebert,  
Stefan N. Willich, J.-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)

Schriftenreihe *Health Technology Assessment*, Bd. 58

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VI
<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 Methodology.....	5
4.4 Results.....	5
4.5 Discussion.....	6
4.6 Ethical, social, and legal considerations.....	6
4.7 Conclusion.....	6
<b>5 Hauptdokument.....</b>	<b>7</b>
5.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	7
5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	8
5.2.1 Definition und Klassifikation.....	8
5.2.2 Epidemiologie.....	9
5.2.3 Früherkennungsuntersuchungen.....	11
5.2.4 Diagnostik.....	12
5.2.5 Humanpapillomvirus und Zervixkarzinom.....	13
<b>6 Fragestellungen.....</b>	<b>13</b>
6.1 Medizinische Fragestellungen.....	13
6.2 Ökonomische Fragestellungen.....	14
<b>7 Methodik.....</b>	<b>14</b>
7.1 Methodik der Literatursuche.....	14
7.1.1 Auflistung der Suchbegriffe und Recherchestrategie.....	14
7.1.2 Handrecherche.....	15

7.2	Methodik der Bewertung .....	15
7.3	Methodik der gesundheitsökonomischen Metaanalyse.....	16
<b>8</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>17</b>
8.1	Quantitative Ergebnisse.....	17
8.1.1	Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Literatur.....	17
8.1.2	Ergebnis der Erstelektion: Anzahl der eingeschlossenen Literatur.....	17
8.1.3	Ergebnis des Volltextstudiums .....	17
8.2	Qualitative Ergebnisse - Medizin.....	17
8.2.1	Überblick über die medizinischen Ergebnisse .....	17
8.2.2	Agorastos et al. (2005) .....	20
8.2.3	Belinson et al. (2001) .....	21
8.2.4	Belinson et al. (2003) .....	22
8.2.5	Bigras und Marval (2005) .....	23
8.2.6	Blumenthal et al. (2001) .....	23
8.2.7	Braganca et al. (2005).....	24
8.2.8	Bulkmans et al. (2005) .....	25
8.2.9	Clavel et al. (1999) .....	26
8.2.10	Clavel et al. (2001) .....	27
8.2.11	Coste et al. (2003).....	28
8.2.12	Cuzick et al. (2003) .....	28
8.2.13	De Vuyst et al. (2005).....	29
8.2.14	Ferreccio et al. (2003) .....	30
8.2.15	Kulasingam et al. (2002) .....	31
8.2.16	Lorenzato et al. (2000) .....	32
8.2.17	Nieminen et al. (2004).....	32
8.2.18	Petry et al. (2003).....	33
8.2.19	Ratnam et al. (2000).....	34
8.2.20	Salmeron et al. (2003).....	35
8.2.21	Sankaranarayanan et al. (2004).....	36
8.2.22	Sarian et al. (2005).....	37
8.2.23	Schneider et al. (2000).....	37
8.2.24	Shastri et al. (2005).....	38
8.2.25	Syrjänen et al. (2002) .....	39
8.3	Qualitative Ergebnisse - Ökonomie.....	40
8.3.1	Bidus et al. (2006) .....	44
8.3.2	Cuzick et al. (1999) .....	44
8.3.3	Gamzu et al. (2002).....	45
8.3.4	Goldie et al. (2001).....	46
8.3.5	Goldie et al. (2004).....	46
8.3.6	Hughes et al. (2005).....	47
8.3.7	Kim et al. (2002) .....	48
8.3.8	Kim et al. (2005) .....	48
8.3.9	Kulasingam et al. (2006) .....	50
8.3.10	Legood et al. (2006) .....	50
8.3.11	Mandelblatt et al. (2002).....	51
8.3.12	Maxwell et al. (2002) .....	52
8.3.13	Mittendorf et al. (2003) .....	53
8.3.14	Sherlaw-Johnson et al. (2004).....	54
8.3.15	van Ballegooijen et al. (1997).....	54
8.4	Ökonomischer Kontext des Zervixkarzinomscreenings .....	55
8.5	Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Metaanalyse .....	56
<b>9</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
9.1	Medizinische Fragestellungen .....	62

9.1.1 Studiengüte .....	62
9.1.2 Testgütekriterien.....	62
9.1.3 Einsatzmöglichkeiten in der Früherkennung.....	64
9.2 Ökonomische Fragestellungen .....	65
9.2.1 Diskussion der Ergebnisse der ökonomischen Metaanalyse .....	65
9.2.2 Zusammenfassende Bewertung zur Kosteneffektivität.....	66
<b>10 Ethische / soziale / juristische Aspekte .....</b>	<b>67</b>
<b>11 Abschließende Diskussion .....</b>	<b>68</b>
<b>12 Schlussfolgerungen .....</b>	<b>69</b>
<b>13 Anhang .....</b>	<b>70</b>
13.1 Recherchestrategie.....	70
13.2 Checklisten der für die ökonomischen Metaanalyse verwendeten Literatur .....	81
<b>14 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
14.1 Eingeschlossene Literatur.....	95
14.2 Ausgeschlossene Literatur (medizinische Bewertung).....	101
14.3 Ausgeschlossene Literatur (ökonomische Bewertung) .....	123
14.4 Ausgeschlossene Literatur (ethische Bewertung).....	132

## Abkürzungsverzeichnis

ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
CEAC	Cost-Effectiveness-Acceptability Curve
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CUA	Kostennutzwertanalyse
D	Dominanz
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ED	Erweiterte Dominanz
F	Frankreich
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HC	Hybrid Capture
HPV	Humaner Papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment
I	Italien
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Classification of Diseases - 10 <sup>th</sup> Revision
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
IKEV	Inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis
LJ	Lebensjahre
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NL	Niederlande
NPV	Negativer prädiktiver Wert
nr	Nicht relevant
NTCC	New Technologies for Cervical Cancer Screening
PAP	Test nach Papanicolaou
PCT	Procalcitonin
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
UICC	International Union against Cancer
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	Amerikanischer Dollar
u. U.	Unter Umständen
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms .....	8
Tabelle 2: Nomenklaturen der CIN .....	9
Tabelle 3: Alterstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms .....	9
Tabelle 4: Münchener Nomenklatur II .....	12
Tabelle 5: Suchstrategie .....	14
Tabelle 6: Eingeschlossene Studien .....	18
Tabelle 7: Testgütekriterien für HPV-Test (PCR oder HC II), konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie .....	19
Tabelle 8: Überblick über die berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien .....	41
Tabelle 9: Kosteneffektivitätsanalysen, berechnet mittels Originaldaten aus entscheidungs- analytischen Studien, die eine Kosteneffektivität primärer HPV-Screeningverfahren in entwickelten Ländern modelliert haben .....	57

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in der Europa .....	10
Abbildung 2: Entwicklung von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms im Deutschland 1970 bis 2002 (Fälle pro 100000) .....	10
Abbildung 3: Alterspezifische Inzidenz (pro 100000) des Zervixkarzinoms in Deutschland 2002 .....	11
Abbildung 4: Verteilung der Sensitivität der Testverfahren in den eingeschlossenen Studien .....	20
Abbildung 5: Kosteneffektivitätsdiagramm mit der Zusammenfassung der Ergebnisse entschei- dungsanalytischer Studien, die primäre HPV-Screeningverfahren in der Zervix- karzinomfrüherkennung in entwickelten Ländern untersuchten .....	59
Abbildung 6: A-D: Kosteneffektivität von HPV-Screening im Vergleich zu PAP-Screening in Intervallen von ein, zwei, drei und fünf Jahren .....	60
Abbildung 7: In Abhängigkeit von der Zahlungsbereitschaft dargestellter Anteil (in %) der kosteneffektiven Datenpunkte, abgeleitet aus Kosteneffektivitätsdiagrammen, die HPV-Screening im Vergleich zu PAP-Screening in Intervallen von einem, zwei, drei und fünf Jahren untersuchen .....	61

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Seit der Einführung von Früherkennungsuntersuchungen konnte die Inzidenz von Zervixkarzinomen deutlich reduziert werden. Die Diagnose des Zervixkarzinoms im Rahmen der Früherkennung erfolgt aufgrund einer zytologischen Untersuchung. Die Sensitivität der zytologischen Tests ist problematisch und führt zu einer unbefriedigenden Rate falsch negativer Diagnosen. Als notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen gilt eine Infektion mit dem Humanpapillomvirus (HPV). Daher stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, den Test auf HPV für eine Verbesserung der Früherkennung zu nutzen.

## 1.2 Fragestellung

Wie sind die Gütekriterien des HPV-Tests 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 von HPV in das Screening unterstützen würden.

## 1.3 Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden Studien eingeschlossen, in denen die Sensitivität und Spezifität von HPV-Tests direkt mit zytologischen Tests verglichen wurde. Als Zielparame-ter wurde CIN 2+ (CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia) oder eine äquivalente Diagnose definiert. 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 konnten 24 medizinische Studien identifiziert werden, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Eine Studie bestand aus drei Teilstudien, deren Ergebnisse einzeln aufgeführt werden, womit 26 Vergleiche der Testverfahren vorliegen. In 25 von 26 Studien wies der HPV-Test eine höhere Sensitivität auf als der zytologische. In 21 von 26 Studien wies der HPV-Test eine niedrigere Spezifität auf als der zytologische. Die Kombination von HPV- und zytologischem Test führte zu einer Erhöhung der Sensitivität. Die Streuung der Ergebnisse war deutlich geringer beim HPV-Test als bei der Zytologie. Ferner konnten 15 ökonomische Studien identifiziert werden, die für die Fragestellung relevante Daten enthalten, wovon sieben Studien einer ökonomischen Metaanalyse unterzogen wurden. Basierend auf den gesundheitsökonomischen Ergebnissen sollte die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in Settings kosteneffektiv sein, in denen ein PAP-Screening (PAP = Test nach Papanicolaou) weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird. In Settings mit einem zweimal jährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Es hat sich gezeigt, dass zwar auch ein HPV-Screening in Settings mit einem jährlichen PAP-Screening kosteneffektiv sein könnte, es werden jedoch weitere Modellierungen empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu stützen.

## 1.5 Diskussion

Die bisherigen medizinischen Studien weisen darauf hin, dass durch eine Integration des HPV-Tests in die Zervixkarzinomfrüherkennung die Rate falsch negativer Diagnosen gesenkt werden könnte. Dabei könnte der HPV-Test in Kombination mit zytologischen Tests oder als alleiniger primärer Test mit anschließender Zytologie für HPV-positive Frauen eingesetzt werden. Offen bleibt aufgrund der bisherigen Studien die genaue Umsetzung innerhalb des Gesundheitswesens, etwa die Häufigkeit bzw. Frequenz des Screenings, Fragen der Compliance oder der genaue Altersbereich, in dem gescreent wird. An dieser Stelle kann die gesundheitsökonomische Forschung die Fragestellung aufgreifen und mittels einer formalen Entscheidungsanalyse bestehende Unsicherheiten aufgreifen.

## 1.6 Schlussfolgerung

Nach Bewertung der medizinischen Evidenz ist die Bewertung der Fragestellung nicht mehr ob, sondern in welcher Weise der HPV-Test genutzt werden sollte. Offene Fragen betreffen insbesondere

das Intervall der Früherkennungsuntersuchungen und den Altersbereich, in dem diese angeboten werden. Antworten darauf werden in den kommenden Jahren von einer Reihe derzeit laufender medizinischer Studien zum Einsatz von HPV-Tests im Zervixkarzinomscreening erwartet. Eine Kosteneffektivität ist auf Basis der vorliegenden Daten sowohl beim Einsatz im primären Screening, wie auch im Sekundärscreening bei unklaren Befunden zu vermuten.

## **2 Abstract**

### **2.1 Introduction**

The introduction of a screening programme for cervical carcinoma in Germany has led to a significant reduction in incidence of the disease. To date, however, diagnosis in Germany has been based solely on cervical cytology, which has been criticised because of a low sensitivity and consequently high rate of false negative results. Because an infection with the human papillomavirus (HPV) previously was found to be a necessary aetiological factor in the development of cervical cancer, there has been some discussion that HPV testing should be included in cervical cancer screening.

### **2.2 Objectives**

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

### **2.3 Methods**

A systematic literature review was performed, including studies that compared the HPV test to cervical cytology in terms of sensitivity and specificity in the diagnosis of CIN 2+ (CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia). In addition, a systematic review of the relevant health economic literature was performed to analyze cost-effectiveness in the German setting.

### **2.4 Results**

A total of 24 studies fulfilled the inclusion criteria. One study consisted of three substudies. Hence, results of 26 comparisons of HPV and cytology are reported. In 25 of these, the HPV test was more sensitive than cytology, whereas cytology had better specificity in 21 studies. The combination of HPV test and cytology increased sensitivity. Variability in results was considerably larger for cytology than for HPV testing. Results of the economic meta-analysis suggest that in health care settings with already established PAP screening programmes, cost-effectiveness strongly depends on screening intervals. In analyses comparing HPV screening to conventional PAP screening with two-yearly intervals, only 25 % of the HPV strategies were found to be cost-effective, whereas in comparison with one-, three-, and five-yearly PAP screening, the percentage of overall cost-effective HPV strategies was 83 %, 55 %, and 92 %, respectively. Results for annual screening intervals are based on the assumption of complete screening compliance, which has to be further evaluated in decision analyses in the future adapting to the German health care setting.

### **2.5 Discussion**

Including HPV testing in screening procedures for cervical carcinoma could lead to a reduction in false positive results. Doing so would involve one of the following approaches: a) combining the HPV test with cytology, or b) using cytology as triage in HPV-positive women. The most appropriate interval between screening tests and the best age to start or stop screening remains to be determined. At this point a formal health economic decision analyses may help in resolving those questions, additionally incorporating compliance and adherence within different screening scenarios.

### **2.6 Conclusion**

Considering medical evidence weighing the question whether HPV testing should be implemented into screening routine may not be if but how to do so. Open questions remain in setting the length of optimal screening intervals, the age range in which to screen, and the combination or sequence of existing cytology and HPV testing. Answers to those questions will be gathered in the very near future through large international clinical trials. Cost-effectiveness of implementing HPV testing is likely to exist in the management of borderline or unclear smears in triage treatment as well as in certain scenarios of primary screening within the German health care setting.

## **3 Kurzfassung**

### **3.1 Einleitung**

Die Screeningprogramme auf Zervixkarzinom haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz geführt. Die zur Diagnose eingesetzten zytologischen Untersuchungen wurden jedoch aufgrund niedriger Sensitivität und daraus folgenden hohen Raten falsch negativer Ergebnisse kritisiert.

Eine persistierende Infektion mit Humanpapillomviren (HPV) ist eine notwendige Bedingung für die Entstehung von Zervixkarzinomen. Im Juni 2006 wurde ein Impfstoff gegen HPV von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zur Prävention des Zervixkarzinoms zugelassen. Allerdings sind Früherkennungsuntersuchungen selbst bei angenommener vollständiger Wirksamkeit der Impfung weiterhin notwendig, da der Impfstoff nicht gegen alle karzinogenen HPV-Typen schützt und eine Durchimpfung einen langen Zeithorizont hat.

Inwieweit HPV-Tests zur Verbesserung bestehender Früherkennungsprogramme genutzt werden können, wird seit einigen Jahren diskutiert. Ein 1999 publizierter systematischer Review kam noch zu dem Ergebnis, dass HPV-Tests nicht für den generellen Einsatz im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings genutzt werden können. Seitdem sind jedoch eine Reihe weiterer Studien veröffentlicht worden und der zu jenem Zeitpunkt verbreitete HPV-Test Hybrid Capture<sup>®</sup> (HC I) wurde durch den weiterentwickelten HC-II-Test sowie andere Testverfahren ersetzt bzw. ergänzt.

### **3.2 Fragestellung**

#### **3.2.1 Medizinische Fragestellung**

Wie sind die Gütekriterien des HPV-Tests im Vergleich zu zytologischen Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings? Lässt sich die gegenwärtige Praxis der Zervixkarzinomfrüherkennung durch Einbeziehung des HPV-Tests im Hinblick die Früherkennung von Zervixkarzinomen verbessern?

#### **3.2.2 Ökonomische Fragestellung**

Welche Fragestellungen müssen bei der Untersuchung der Kosteneffektivität, z. B. Länge der Screeningintervalle, berücksichtigt werden und sind hierüber Aussagen möglich? Was ist die inkrementelle Kosteneffektivität einer zusätzlichen oder alternativen HPV-Diagnostik?

### **3.3 Methodik**

Es wurde eine systematische Recherche englisch- und deutschsprachiger Literatur in folgenden Datenbanken durchgeführt: 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.

Es wurden Studien eingeschlossen, die direkt die Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests und der Zytologie zur Diagnose von Präkanzerosen (CIN 2+; CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia) in Populationen ohne erhöhtes Risiko verglichen haben. Als HPV-Tests wurden der HC II und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierten Tests berücksichtigt, die Zytologie konnte konventionell oder als Dünnschichtzytologie durchgeführt werden. 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.

### **3.4 Ergebnisse**

Aufgrund der Suchbegriffe wurden 3188 medizinische Studien gefunden, von denen 24 Studien mit insgesamt 126988 Frauen die Einschlusskriterien erfüllten. Eine Studie bestand aus drei Teilstudien, deren Ergebnisse einzeln aufgeführt werden, womit 26 Vergleiche der Testverfahren vorliegen. Die Studien wurden sowohl in industrialisierten wie auch in weniger entwickelten Ländern durchgeführt.

Das Testverfahren HC II wurde 18-mal eingesetzt, die PCR siebenmal und in einer Studie kamen beide Tests zum Einsatz. Die konventionelle Zytologie wurde 19-mal eingesetzt, die Dünnschichtzytologie viermal und drei Studien nutzten beide Methoden.

In 25 von 26 Studien wies der HPV-Test eine höhere Sensitivität auf als der zytologische Test. In 21 von 26 Studien hatte der HPV-Test eine niedrigere Spezifität als der zytologische Test. In 50 % der Studien lag die Sensitivität des HPV-Tests über 90 % und in 80 % der Studien über 81 %. Die Sensitivität der konventionellen Zytologie war nur in 5 % der Studien über 90 % und in 14 % der Studien über 80 %. Die Streuung der Werte für Sensitivität und Spezifität war für HPV-Tests deutlich geringer als für die zytologischen Verfahren.

Basierend auf den gesundheitsökonomischen Ergebnissen sollte die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Settings kosteneffektiv sein, in denen ein PAP-Screening weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird. In Settings mit einem zweimal jährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Es hat sich gezeigt, dass zwar auch ein HPV-Screening in Settings mit einem jährlichen PAP-Screening kosteneffektiv sein könnte, es werden jedoch weitere Modellierungen empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu stützen.

### **3.5 Diskussion**

HPV-Tests zur Früherkennung von Zervixkarzinomen sind sensitiver, aber weniger spezifisch als zytologische Testverfahren. Die Berücksichtigung des HPV-Tests im Rahmen der Früherkennung könnte zu einer Reduktion von falsch negativen Testergebnissen und einer Verlängerung des Screeningintervalls führen.

Denkbar wäre ein Einsatz des HPV-Tests als alleiniger Test in der Früherkennung. Da die große Mehrheit aller HPV-infizierten Frauen kein Zervixkarzinom entwickelt, würde ein alleiniger HPV-Test allerdings zu einer Erhöhung falsch positiver Ergebnisse und damit verbundener Kolposkopien führen.

Eine US-amerikanische Leitlinie empfiehlt daher, beide Verfahren, HPV-Test und Zytologie, im Rahmen der Früherkennung einzusetzen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse europäischer und nordamerikanischer Studien kommt zu dem Ergebnis, dass der HPV-Test als alleiniger primärer Test im Zervixkarzinomscreening mit nachfolgender Zytologie für HPV infizierte Frauen eingesetzt werden kann.

Um die gesundheitsökonomischen Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation anzupassen, sollte eine formale Entscheidungsanalyse durchgeführt werden. Insbesondere muss eine Modellierung unter Berücksichtigung realistischer Teilnahmeraten erfolgen, um zu berücksichtigen, dass unvollständige Teilnahmeraten indirekt das Screeningintervall verlängern. Damit einhergehend kann dann folglich auch die Frage eines Budgetimpacts aufgenommen werden, die bisher aufgrund fehlender Daten nicht valide beantwortet werden kann.

### **3.6 Ethische / soziale / juristische Aspekte**

Da der größte Teil aller HPV-infizierten Frauen kein Zervixkarzinom entwickeln wird, ist es besonders wichtig, Frauen mit positivem HPV-Test über ihr persönliches Risiko aufzuklären, um psychische Belastungen zu vermeiden. Bei umfangreicher Aufklärung haben Studien keinen signifikanten negativen psychischen Effekt verglichen mit einer Diagnosestellung allein basierend auf der Zytologie feststellen können. Ein positiver Aspekt des HPV-Tests ist die Möglichkeit der Selbsttestung. Damit können eventuell auch solche Frauen über ein Screening angesprochen werden, die bisher nicht an der Früherkennung teilgenommen haben.

### **3.7 Schlussfolgerung**

Nach Bewertung der medizinischen Evidenz ist die Fragestellung nicht mehr ob, sondern in welcher Weise der HPV-Test genutzt werden sollte. Offene Fragen betreffen insbesondere das Intervall der Früherkennungsuntersuchungen und den Altersbereich, in dem Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden. Antworten darauf werden in den kommenden Jahren von einer Reihe derzeit laufender medizinischer Studien zum Einsatz von HPV-Tests im Zervixkarzinomscreening erwartet. Eine Kosteneffektivität ist auf Basis der vorliegenden Daten sowohl beim Einsatz im primären Screening, wie auch im Sekundärscreening bei unklaren Befunden zu vermuten.

## 4 Summary

### 4.1 Introduction

Screening programmes based on cytology have led to a substantial decrease in the incidence of cervical cancer over the past decades, but have been criticised for their low sensitivity and resulting high false negative rates.

Infection with human papillomavirus (HPV) is a necessary precursor of cervical cancer. In June 2006 the first vaccine against HPV was approved by the US Food and Drug Administration for the prevention of cervical cancer. However, vaccination will not replace cervical cancer screening, due to the fact that the vaccine does not protect against all types of high-risk HPV genotypes.

Whether HPV testing can be used to improve cervical cancer screening has been discussed for a number of years now. In 1999, a systematic review concluded that HPV testing could not be recommended for widespread use in screening programmes. Since then, some large studies on HPV testing have been published, and the Hybrid Capture<sup>®</sup> (HC I) HPV test has been improved and replaced by the HC II and other testing procedures.

### 4.2 Objectives

To compare efficacy and cost-effectiveness of HPV testing and/or cytology in screening for cervical cancer within the German health care setting.

#### 4.2.1 Medical questions

Can existing cervical cancer screening programmes be improved by including HPV testing?

#### 4.2.2 Economic questions

Is there health economic evidence for the cost-effectiveness of the introduction of HPV tests to cervical cancer screening?

### 4.3 Methodology

We performed a systematic review of English and German literature using the following databases: 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, ISTEP + ISTEP / 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.

We included studies that directly compared the sensitivity and specificity of the HPV test and cytology for detecting precancerous lesions in normal-risk populations. HPV was detected using Hybrid Capture<sup>®</sup> II or polymerase chain reaction (PCR), and cytology could be either conventional or liquid-based. In addition, a systematic review of the relevant health economic literature was performed to analyze cost-effectiveness in the German setting.

### 4.4 Results

We identified 3188 studies, with 24 of these fulfilling our inclusion criteria, leading to a total of 126988 female participants. One study consisted of three substudies. Hence, we report the results of 26 comparisons of HPV and cytology. The studies were performed in both high- and low-resource settings. HC II was used 18 times, PCR seven times, and one study implemented both tests. Conventional cytology was used 19 times, liquid-based cytology four times, and three studies used both tests.

In 25 of the 26 studies included in our systematic review, the HPV test had greater sensitivity than cytology, whereas cytology had better specificity than HPV testing in 21 studies. Sensitivity for HPV testing was over 90 % in 50 % of the studies, and over 80 % in 80 % of the studies. Sensitivity for conventional cytology was greater than 90 % in only 5 % of the studies, and greater than 80 % in 13 % of the studies. The range and variability of results was considerably larger for cytology than for HPV testing.

15 health economic studies with relevant data were identified. With seven of those a health economic meta-analysis was performed. Due to methodological heterogeneity, the results showed a wide

variation. Results of the meta-analysis suggest that in health care settings with already established PAP screening programmes, cost-effectiveness strongly depends on screening intervals. In analyses comparing HPV screening to conventional PAP screening with two-yearly intervals, only 25 % of the HPV strategies were found to be cost-effective, whereas in comparison with one-, three-, and five-yearly PAP screening, the percentage of overall cost-effective HPV strategies was 83 %, 55 %, and 92 %, respectively. Results for annual screening intervals are based on the assumption of complete screening compliance, which has to be further evaluated in decision analyses in the future considering the German health care setting.

## **4.5 Discussion**

HPV testing in cervical cancer screening is more sensitive, but also less specific than cytology. Including HPV testing in screening programmes might lead to a decrease in the rate of false negatives and to an extension of the annual screening interval which currently is state of the art in Germany. It is possible to use the HPV test alone as the primary test. However, because a large majority of HPV infected women will not develop cervical cancer, doing so may lead to an increase in colposcopic referrals. Therefore, one US guideline recommends HPV testing in combination with liquid-based cytology. A recently published meta-analysis of European and North American studies suggested that HPV testing may be used as the sole primary test with cytology in triage for HPV infected women.

The most appropriate screening interval and the best age to start or stop screening tests remain to be determined. Ongoing trials of HPV tests in cervical cancer screening will hopefully provide answers to these questions over the next couple of years.

Transferring the results to the German context urges the need for a formal health economic decision analysis. One of the major impact factors will be the implementation of realistic screening participation and adherence rates. This is of paramount importance, since this implicitly raises screening intervals on an average as well a patient individual level. Doing so would allow gathering data input for still missing budget impact analyses within the German setting.

## **4.6 Ethical, social, and legal considerations**

The vast majority of HPV infected women will never develop cervical cancer. Hence, it is important to inform women with a positive HPV test about their absolute cancer risk to minimise psychological distress.

Accompanied by structured educational efforts the diagnosis of a HPV infection showed no significant difference in psychological distress after a rather short period of time compared to cytology alone.

A positive aspect in the discussion of the pros and cons regarding HPV testing is the possibility of self-testing, which may increase adherence in cervical cancer screening. Taking this into account there additionally may be a window in addressing non-compliant women for participation in screening programmes in the future.

## **4.7 Conclusion**

Considering medical evidence weighing the question whether HPV testing should be implemented into screening routine may not be if but how to do so. Open questions remain in setting the length of optimal screening intervals, the age range in which to screen, and the combination or sequence of existing cytology and HPV testing. Answers to those questions will be gathered in the very near future through large international clinical trials. Cost-effectiveness of implementing HPV testing is likely to exist in the management of borderline or unclear smears in triage treatment as well as in certain scenarios of primary screening within the German health care setting.

## 5 Hauptdokument

### 5.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Karzinome des Gebärmutterhalses (Zervix) sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. 2002 gab es geschätzte 493000 Neuerkrankungen und 274000 Todesfälle. Zervixkarzinome treten in Entwicklungsländern deutlich häufiger auf als in entwickelten Ländern. Die höchste Inzidenz mit 43 pro 100000 und die höchste Mortalität mit 35 pro 100000 findet sich in Ostafrika. In Westeuropa liegen die entsprechenden Raten mit einer Inzidenz von zehn pro 100000 und einer Mortalität von drei pro 100000 deutlich niedriger<sup>79</sup>. In Deutschland erkranken etwa 6600 Frauen am Zervixkarzinom, 1800 sterben daran. Die Inzidenz lag bei 13 Fällen pro 100000 und die Mortalität bei drei pro 100000. Europaweit liegt Deutschland damit im Mittelfeld. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist in Belgien und Frankreich am höchsten, in den baltischen Ländern am niedrigsten<sup>37</sup>.

Die ersten Programme zur Früherkennung des Zervixkarzinoms wurden in Europa in den sechziger Jahren begonnen. Die Europäische Union empfiehlt inzwischen ihren Mitgliedsstaaten populationsbasierte Screeningprogramme. Die Vorgehensweisen in den europäischen Ländern unterscheiden sich im Altersbereich der Zielgruppe und in der Häufigkeit der Untersuchung. 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, d. h. maximal 65 Untersuchungen<sup>2</sup>.

Die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen hat sich als effektive Maßnahme zur Senkung der Inzidenz und Mortalität erwiesen<sup>62, 63, 82</sup>. Auch die im Vergleich zu den Entwicklungsländern niedrigen Erkrankungsraten in den entwickelten Ländern werden auf die Screeningprogramme zurückgeführt. Vor deren Einführung war die Inzidenz in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland ähnlich hoch wie heute in den Entwicklungsländern<sup>42</sup>.

Die bestehenden Screeningprogramme beruhen auf einer zytologischen Untersuchung eines Zellabstriches aus dem Gebärmutterhalskanal und dem Muttermund, dem sogenannten PAP (Papanicolaou) Test. Die exakte Terminologie zur Befundung unterscheidet sich international. In Deutschland erfolgt die Einteilung in fünf Befundgruppen nach dem Schema von Papanicolaou. Die Kategorien I und II sind unbedenklich, bei höheren Kategorien erfolgen weitere Untersuchungen zur Diagnosesicherung und gegebenenfalls die Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Verschiedene in den vergangenen Jahren publizierte Studien haben die Qualität dieser konventionellen zytologischen Untersuchung in Frage gestellt. 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>75</sup>. Eine noch niedrigere Sensitivität berichtet ein US-amerikanischer Health Technology Assessment-Bericht mit 29 % bis 56 %<sup>72</sup>.

Vor diesem Hintergrund werden Möglichkeiten zur Verbesserung der Prävention des Zervixkarzinoms diskutiert. Grundlegend ist zunächst eine möglichst hohe Teilnehmerate an den angebotenen Früherkennungsuntersuchungen. Ein Teilnehmerate von 80 % gilt dabei als Minimum für die Effektivität des Screenings<sup>20</sup>. Diese Rate wird in Europa lediglich in Finnland, Schweden und Großbritannien erreicht<sup>2</sup>. Die Teilnehmerate in Deutschland liegt nach Angaben des Bundesgesundheits surveys bei nur 36 %<sup>51</sup>, einige Angaben liegen jedoch auch darüber<sup>89</sup>.

Aus medizinischer Sicht ist für eine Verbesserung der Früherkennungsuntersuchungen der Zusammenhang von Zervixkarzinom und dem Humanpapillomavirus (HPV) von Bedeutung. Die kausale Rolle einer Infektion mit dem HPV in der Entstehung von Zervixkarzinomen gilt als gesichert<sup>13, 91</sup>. HPV allein ist zwar nicht hinreichend für die Entstehung von Zervixkarzinomen, eine HPV-Infektion ist allerdings eine notwendige Voraussetzung<sup>12</sup>. Goldstandard für den Nachweis einer HPV-Infektion ist die Polymerase-Kettenreaktion-(PCR-)Methode. Sensitivität und Spezifität des verbreiteten Hybrid-Capture (HC) II HPV-Tests für den Nachweis von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) liegen zwischen 85 % und 100 %, bzw. 82 % und 97 %<sup>101</sup>.

Die Durchführung eines Tests auf HPV wird in Deutschland nur in stark eingeschränkten Ausnahmefällen innerhalb der GKV vergütet. In den allermeisten Fällen ist diese Leistung, d. h. die Durchführung der Probenabnahme durch den Gynäkologen, die Kosten für verfügbare Testgeräte und die anschließende labormedizinische Untersuchung, nicht erstattungsfähig. Es existieren zurzeit keine detaillierten Untersuchungen über die Verbreitung des Verfahrens über den Weg der Individuellen Gesundheits-



leistungen (IGeL) im ambulanten Bereich, bei dem Patientinnen die Leistung privat in Rechnung gestellt bekommen. Es dürfte sich jedoch nicht nur um vereinzelte Mediziner handeln, die diese Leistungen in ihrer Praxis anbieten, weswegen die Frage der Implementation eines Tests auf HPV in die gynäkologische Vorsorge im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und damit die Erlangung der Erstattungsfähigkeit von höchstem gesundheitspolitischem Interesse ist.

## 5.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 5.2.1 Definition und Klassifikation

Das Zervixkarzinom (auch Kollumkarzinom, Gebärmutterhalskrebs) 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 % der Fälle als Adenokarzinom auf. 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 1)<sup>70</sup>.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

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
T1b2 N0 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 atypische Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut voraus, sogenannte 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>44</sup>. Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Nomenklaturen im Überblick<sup>45</sup>.

Tabelle 2: Nomenklaturen der CIN

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

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

## 5.2.2 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 in wohlhabenderen Ländern bei zehn Fällen pro 100000. 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 (Tabelle 3)<sup>34</sup>.

Tabelle 3: Alterstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms

Region	Inzidenz	Mortalität
Westasien	5,8	2,9
Australien / Neuseeland	7,4	2,0
Ostasien	7,4	3,7
Nordamerika	7,7	2,3
Nordeuropa	9,0	3,6
Mikronesien	9,4	5,2
Westeuropa	10,0	3,4
Südeuropa	10,7	3,3
Nordafrika	12,1	9,8
Osteuropa	14,5	7,1
WELT	16,2	9,0
Südostasien	18,7	10,2
Südzentralasien	26,2	15,0
Zentralafrika	28,0	23,0
Polynesien	28,0	15,0
Südamerika	28,6	12,9
Westafrika	29,3	23,8
Mittelamerika	30,6	15,0
Karibik	32,6	16,0
Melanesien	38,1	21,7
Südafrika	38,2	22,6
Ostafrika	42,7	34,6

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 sowie Spanien für die Inzidenz und aus Finnland und der Schweiz für die Mortalität berichtet (Abbildung 1)<sup>34</sup>. 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 im Jahr 2002 am Zervixkarzinom, was einer Mortalitätsrate von vier Fällen pro 100000 entspricht<sup>37</sup>.

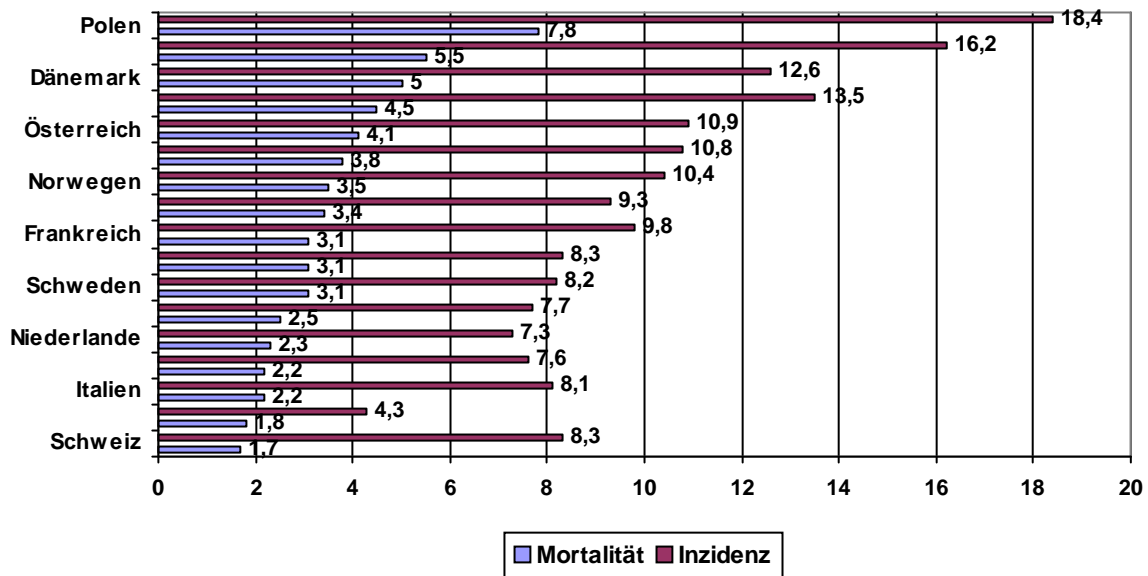


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in der Europa

In Deutschland wie auch europaweit zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms seit den 1970er Jahren bis in die 1980er Jahre. Seitdem ist die Inzidenz konstant. Die Mortalität ist hingegen auch nach den 1980er Jahren weiter leicht rückläufig. Abbildung 2 zeigt diese Entwicklung für Deutschland<sup>37</sup>.

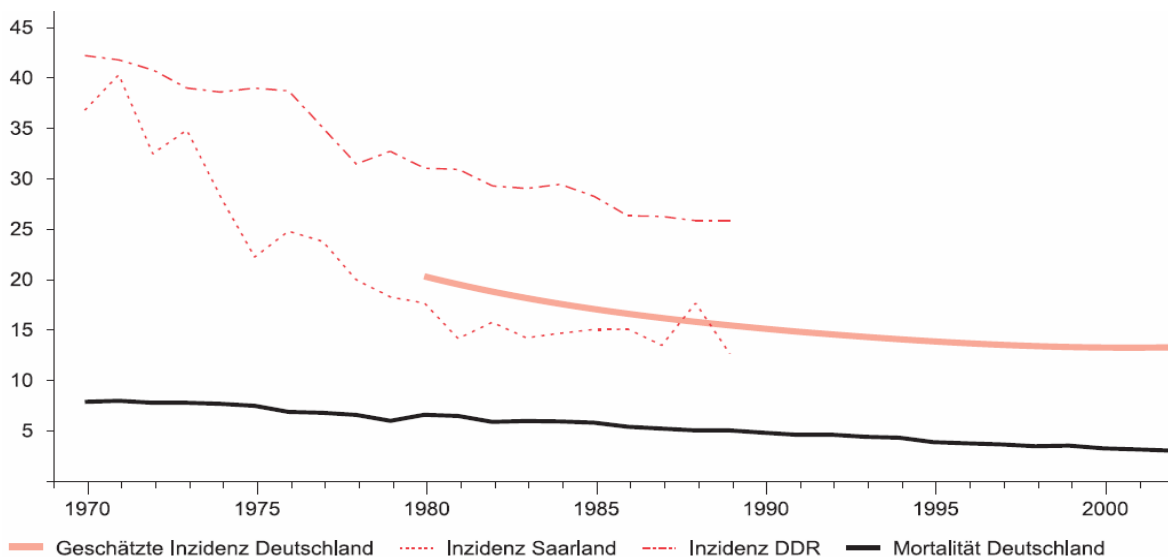


Abbildung 2: Entwicklung von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms im Deutschland 1970 bis 2002 (Fälle pro 100000)

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 3)<sup>37</sup>.

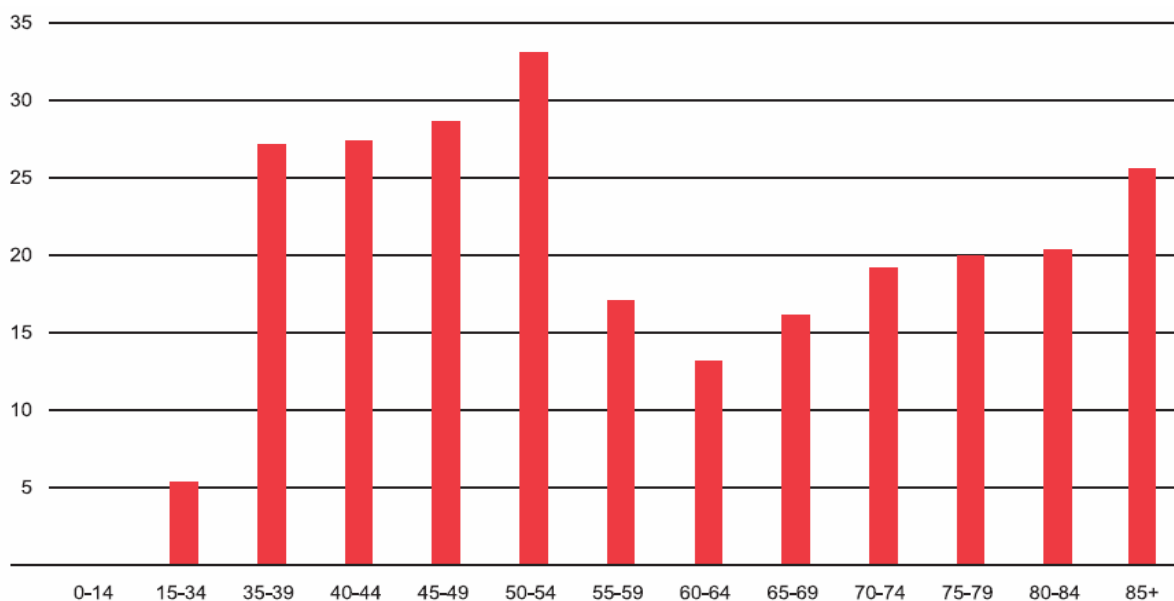


Abbildung 3: Altersspezifische Inzidenz (pro 100000) des Zervixkarzinoms in Deutschland 2002

### 5.2.3 Früherkennungsuntersuchungen

Als wichtigster Grund für den Rückgang der Zervixkarzinominzidenz und -mortalität gilt die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen<sup>82, 63, 62</sup>. Auch die im Vergleich zu den Entwicklungsländern niedrigen Erkrankungsraten in den entwickelten Ländern werden auf die bestehenden Screeningprogramme zurückgeführt. Vor deren Einführung war die Inzidenz in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland ähnlich hoch wie heute in den Entwicklungsländern<sup>42</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>37</sup>. Die Europäische Union empfiehlt daher ihren Mitgliedsstaaten populationsbasierte Screeningprogramme.

In Deutschland müssen nach Paragraph 25, Absatz 3 des Fünften Sozialgesetzbuchs 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 GKV.

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, d. h. maximal 65 Untersuchungen<sup>2</sup>. Es wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 30 bis 50 % der in Frage kommenden Frauen an der Früherkennung teilnehmen, hochgerechnet auf ein Drei-Jahres Intervall liegt die Teilnehmerate bei 80 %<sup>90</sup>. Eine Teilnehmerate von 80 % gilt dabei als Minimum für die Effektivität des Screenings<sup>20</sup>. Diese Rate wird in Europa lediglich in Finnland (93 %), Schweden (83 %), Großbritannien (83 %) und Deutschland (80 %) erreicht<sup>2</sup>. In Deutschland werden Frauen nicht aktiv zur Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung eingeladen. Stattdessen handelt es sich um ein sogenanntes opportunistisches Screening, bei dem die Früherkennungsuntersuchung im Rahmen von gynäkologischen Routineuntersuchungen stattfindet. In Großbritannien konnte die Teilnehmerate nach Einführung eines Einladungssystems von 45 % 1988 / 1989 auf 85 % 1996 / 1997 erhöht werden<sup>54</sup>.

Etwa 90 % der Untersuchungen werden in Deutschland von niedergelassenen Gynäkologen und 10 % von Hausärzten durchgeführt<sup>90</sup>.

## 5.2.4 Diagnostik

Das Zervixkarzinom entwickelt sich meist über einen längeren Zeitraum aus den CIN. Bei den leichten Dysplasien des Grades CIN 1 ist in ca. 55 % der Fälle mit einer Spontanremission zu rechnen, beim Grad II kommt es noch in 40 %, beim Grad III 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>45</sup>.

Die bestehenden Screeningprogramme beruhen auf einer zytologischen Untersuchung eines Zellabstrichs aus dem Gebärmutterhalskanal und dem Muttermund, dem sogenannten PAP-Test. Der PAP-Test wurde bereits in den 1940er Jahren eingeführt. Dabei wird mit speziellen Instrumenten Zellmaterial von Ekto- und Endozervix entnommen. Das entnommene Material wird auf einem 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 4)<sup>44</sup>. Der Goldstandard zur Diagnosesicherung ist die anschließende Kolposkopie, gegebenenfalls mit gezielter Entnahme von Biopsien und Histologie.

Tabelle 4: 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	

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>75</sup>. In einem US-amerikanischen Health Technology Assessment-Bericht wurde die Sensitivität mit 51 % und die Spezifität mit 98 % angegeben<sup>72</sup>.

Die Qualität des PAP-Tests ist abhängig von der Entnahme der Untersuchungsproben und deren Verarbeitung und Untersuchung durch den Zytologen<sup>7</sup>. Es wird geschätzt, dass Fehlerquellen zu etwa gleichen Teilen in allen drei Arbeitsschritten auftreten<sup>72</sup>. Neuere Diagnoseverfahren zielen vor allem darauf, den konventionellen PAP-Test durch automatisierte und computergestützte Verfahren zu verbessern. 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. In den USA und Großbritannien wird die Dünnschichtzytologie im Rahmen von Screeningprogrammen eingesetzt. Eine kürzlich von Davey et al. im Lancet veröffentlichte Metaanalyse konnte jedoch keine Überlegenheit der Dünnschichtzytologie gegenüber dem konventionellen PAP-Test nachweisen.

schichtzytologie im Vergleich zum konventionellen PAP-Test feststellen<sup>26</sup>. Dieses Ergebnis wird auch von früheren Übersichtsarbeiten gestützt<sup>74, 96</sup>.

## 5.2.5 Humanpapillomvirus (HPV) und Zervixkarzinom

HPV wird durch Geschlechtsverkehr übertragen und ist der am häufigsten sexuell übertragene Erkrankungserreger. Es infiziert die Basalzellen von Haut und Schleimhautmembranen. Eine HPV-Infektion ist initial asymptomatisch und kann bereits in diesem asymptomatischen Stadium übertragen werden. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Alter des ersten Geschlechtsverkehrs, die Anzahl der Geschlechtspartner und das sexuelle Verhalten des männlichen Partners der Frau einen Einfluss auf das Risiko einer HPV-Infektion haben<sup>33</sup>.

Die Prävalenz variiert nach Alter und Region. In Europa und Nordamerika liegt der Gipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr mit Prävalenzraten von 15 bis 30 %. Danach nimmt die Häufigkeit ab, im Alter von 40 Jahren sind ca. 5 bis 15 % der Frauen infiziert<sup>22</sup>. Die Infektionen verschwinden meist innerhalb kurzer Zeit, bei über 80 % der betroffenen Frauen innerhalb von zwei Jahren<sup>46</sup>.

Eine Infektion mit HPV ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Zervixkarzinomen. Der Zusammenhang von HPV und Zervixkarzinomen wurde in den 1980er Jahren entdeckt<sup>31</sup>. Eine HPV-Infektion konnte in einer Studie von Bosch et al. in 93 % aller Zervixkarzinomfälle festgestellt werden<sup>13</sup>. Eine Reanalyse fand HPV in 99 % aller Proben<sup>50</sup>. Die Infektion mit HPV gilt inzwischen als eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen<sup>12</sup>. Bisher konnten über 100 Varianten des HPV identifiziert werden<sup>28</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.

Zur Diagnose einer HPV-Infektion gibt es zurzeit drei Testverfahren. Der Hybrid-Capture Assay (HC II, Digene Diagnostic, USA) ist ein Hybridisierungsverfahren mit dem 18 verschiedene HPV-Typen nachgewiesen werden können. Dabei wird zwischen 13 Hoch- und fünf Niedrigrisikotypen unterschieden, eine exakte Identifikation des HPV-Typs ist nicht möglich. Eine neue Generation von diesen Assays, die kurz vor der Marktreife stehen, wird diese Fähigkeit haben. Die beiden anderen Methoden erfolgen durch eine 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. Die Probenentnahme für die Tests erfolgt durch einen Zellabstrich vom Gebärmutterhals.

Ein britischer HTA-Bericht kam 1999 zu dem Schluss, dass der HPV-Test zwar sensitiver als zytologische Testverfahren ist, aber basierend auf der damaligen Datenlage nicht als generelles Screeningverfahren empfohlen werden kann<sup>23</sup>. Seitdem sind eine Reihe weiterer Studien zum Einsatz des HPV-Tests im Rahmen der Früherkennung von Zervixkarzinomen publiziert worden und der ältere HC-I-Test ist durch den effektiveren HC II ersetzt worden. Daher ist eine erneute systematische Analyse der aktuellen Studienlage sinnvoll.

## 6 Fragestellungen

Es soll die medizinische Effektivität der HPV-Diagnostik in Kombination mit zytologischen Diagnoseverfahren im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung ermittelt werden. Insbesondere soll der Effekt einer zusätzlichen HPV-Diagnostik auf Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert des primären Screenings angegeben werden. Im Einzelnen werden folgende Fragestellungen untersucht:

### 6.1 Medizinische Fragestellungen

- Genügen die vorliegenden Studien hinsichtlich ihres Designs sowie ihrer methodischen Transparenz und Qualität den für medizinische Interventionen geforderten Anforderungen?
- Wie sind die Testgütekriterien des HPV-Tests im Vergleich zu den bestehenden zytologischen Tests im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms?
- In welcher Weise kann der HPV-Test gegebenenfalls in die Früherkennung des Zervixkarzinoms integriert werden?

## 6.2 Ökonomische Fragestellungen

- Welche weiteren Fragestellungen müssen bei der Untersuchung der Kosteneffektivität, z. B. die Länge der Screeningintervalle, berücksichtigt werden und sind hierüber Aussagen möglich?
- Was ist die Kosteneffektivität einer zusätzlichen oder alternativen HPV-Diagnostik?

## 7 Methodik

### 7.1 Methodik der Literatursuche

#### 7.1.1 Auflistung der Suchbegriffe und Recherchestrategie

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

Tabelle 5: Suchstrategie

A	B	C	D	E	F	G
HPV	Uterine Cervical Neoplasm	Screening	HTA	Cost	Ethic	Recht
Human Papilloma Virus	Uterine Cervix Neoplasm	Testing	RCT	Cost Analysis	Ethik	Jur
Human Papillomavirus	Cervical Neoplasm	Test	MTA	Cost Control	Ethisch	Legal Law
Papilloma Virus	Cervix Neoplasm	Diagnosis	Assess Health	Costeffectiv		
Papillomavirus	Cancer of the Uterine Cervix	Vorsorge	Technolog Medical	Cost-benefit		
humanes Papillomvirus	Uterine Cervical Cancer	Vorsorgeunter-suchung	Bewertung Review	Cost-Utility-Analysis		
humane Papillomviren	Cervical Cancer	Suchtest	Übersicht Trial	Efficienc? efficiency		
Papillomvirus	Cervix Cancer	Diagnose	Kontrolliert	Effectiveness		
humanes Warzenvirus	Gebärmutterhalskrebs	Diagnostik	Controlled	Kosten		
humane Warzenviren	Zervixkarzinom	PCR	Klinisch	Kosten-Nutzen		
Human Wart Virus			academic	Kosten?analyse		
			Versuch	Kostennutzwert		
			Cohort	Kosteneff?		
			Kohorte	Wirksam		
			Cross-sectional	utility		
			Querschnitt	Economic		
			Clinical Trial	Evaluation		
			Controlled Trial	Oekonom		
			Case Control	Ökonom		
			Klinische Studie	Econom		
			Kontrollierte Studie	Gesundheits-ökonomie		
			Übersichtsarbeit	Quality adjusted life years		
			Metaanalyse			
			Randomisiert			
			Randomisierung			

CCT = Controlled clinical trial. HTA = Health Technology Assessment. MTA = Metaanalyse. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. RCT = Randomized clinical trial.

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte werden jeweils mit OR verknüpft; die Spalten untereinander mit AND.

Vier getrennte Recherchen gemäß folgenden Verknüpfungen werden durchgeführt:

- 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 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, ISTEP + ISTEP / 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. Bei kombinierten Suchbegriffen (z. B. „humanes Papillomavirus“) wird nach der Kombination gesucht (nicht „humanes“ oder „Papillomvirus“).

Es werden Studien eingeschlossen, in denen die Testgütekriterien von HPV-Tests direkt mit zytologischen Tests verglichen werden. Als Zielparame-ter wird möglichst CIN 2 + oder eine äquivalente Diagnose benutzt, die idealerweise mittels Kolposkopie oder Biopsie festgestellt wurde. Die Studienpopulation für die medizinische Bewertung muss einer Screeningpopulation entsprechen, d. h. keine Hochrisikopopulationen oder bereits symptomatische Patientinnen. Als Testgütekriterien müssen zumindest die Sensitivität und Spezifität angegeben sein. Bei den HPV-Tests werden PCR- und HC-II-Tests berücksichtigt, bei den zytologischen Testverfahren werden die konventionellen zytologischen Tests und deren Weiterentwicklungen wie die Dünnschichtzytologie berücksichtigt.

Falls mehrere alternative „Cut Off“-Punkte für ein positives zytologisches Testresultat angegeben werden, wird der niedrigste „Cut Off“ gewählt. Falls mehrere alternative „Cut Off“-Punkte für einen positiven HC-II-Test angegeben werden, wird der übliche „Cut Off“ von  $1.0 \text{ pg ml}^{-1}$  HPV-DNA gewählt.

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI am 06. Februar 2006 eine Suche durchgeführt (detaillierte Darstellung im Anhang).

### 7.1.2 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.

Bezüglich unveröffentlicher klinischer oder ökonomischer Studien werden die folgenden Unternehmen und Institutionen angeschrieben:

- Digene Deutschland GmbH, Philipp-Reis-Straße 14, 63303 Dreieich
- Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim
- Berufsverband der Frauenärzte e. V., Pettenkofers-straße 35, 80336 München

Die beiden pharmazeutischen Unternehmen reagierten auf die Anfrage und erklärten sich bereit, jeweils an einem Treffen mit den Autoren teilzunehmen. Der Verband reagierte nicht auf die Anfrage. Den Unternehmen wurde von den Autoren angeboten, relevante Literatur zu der Untersuchung beizusteuern, die sich evtl. noch im Veröffentlichungsprozess befindet.

## 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



Die für den medizinischen und ökonomischen Teil ausgewählten Titel sind im Literaturverzeichnis aufgeführt. Diese werden im Volltext beschafft, um auf ihre Verwendbarkeit für den HTA-Bericht überprüft und bewertet werden zu können.

### 7.3 Methodik der gesundheitsökonomischen Metaanalyse

Es wird eine gesundheitsökonomische Metaanalyse durchgeführt. Eingeschlossen werden originale Kosteneffektivitätsstudien, die aufgrund der systematischen Literatursuche identifiziert werden. Wenn Studien keine vollständige ökonomische Evaluation beinhalteten, werden sie ausgeschlossen. Dies gilt ebenso, wenn der HPV-Test nicht als primärer Screeningtest angewendet oder wenn der Einsatz des Tests in Ländern mit sehr geringem Gesundheitsbudget bzw. nur in ausgewählten Populationen evaluiert wird. Die methodologische Qualität und die Charakteristik der aufgenommenen Kosteneffektivitätsstudien werden mit Hilfe standardisierter Checklisten beurteilt<sup>95</sup>. Die detaillierten Ergebnisse finden sich im Anhang.

Die für primäre HPV- und herkömmliche PAP-Screeningstrategien angegebenen durchschnittlichen Lebenszeitkosten und die Gesundheitseffekte werden in Standardformulare extrahiert. Daten für Strategien mit flüssigkeitsbasierter Zytologie oder HPV-Triage von unklaren Befunden (ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance) werden nicht berücksichtigt.

Die extrahierten Daten werden in der Folge so aufbereitet, dass für die Bewertung eine konsistente Datenbasis verfügbar wird. Zunächst werden in einem Zwischenschritt alle extrahierten Kosten- oder Effektivitätsdaten in inkrementelle Werte relativ zur Strategie ohne Screening umgewandelt.

Dieser Zwischenschritt ist erforderlich, da sich einige Studien auf die Nennung dieser Inkremente beschränkten. Anschließend werden die Kostendaten in Euro des Jahres 2005 konvertiert, da die publizierten Kosten in unterschiedlichen Währungen und Jahren erhoben wurden. Ausländische Währungen werden zunächst über die Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparität (Eurostat [epp.eurostat.ec.europa.eu](http://epp.eurostat.ec.europa.eu)) in Euro umgerechnet und anschließend über den bundesdeutschen Verbraucherpreisindex (Quelle: [www.destatis.de](http://www.destatis.de)) auf den Stand von 2005 inflationiert.

Mit den so angepassten Originaldaten wird eine Neuberechnung der inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse (IKEV) vorgenommen, die auf Grund der in dieser Bewertung ausgeschlossenen HPV-Triage und „liquid based“ Zytologie notwendig war. Das IKEV einer Strategie quantifiziert die Kosten pro zusätzlicher Gesundheitseinheit, die sich im Vergleich mit der nächst kostengünstigeren und wirtschaftlich sinnvollen Strategie erzielen lässt. Wirtschaftlich unsinnige Strategien, die zugleich teurer und weniger effektiv sind als andere (Dominanz) oder die mehr Gesundheit zu höheren Kosten als effektivere Strategien ergeben (erweiterte Dominanz), werden identifiziert und bei der Berechnung der IKEV nicht berücksichtigt.

Um die Streubreite der Studienresultate zu untersuchen, werden alle Resultate in einem gemeinsamen Kosteneffektivitätsdiagramm zusammengeführt. Kosteneffektivitätsdiagramme stellen ein Koordinatensystem dar, in dem die Strategien entsprechend ihrer erwarteten Kosten und Effektivität bzw. entsprechend der Differenzen von Kosten und Effektivität gegenüber keinem Screening positioniert werden. Alle in diesem Diagramm dargestellten Strategien lassen sich anhand ihrer Position auf der Kosteneffektivitätsebene mit einander vergleichen. Durch graphische Verbindung zweier Strategien lassen sich die IKEV für beliebige Paarvergleiche ableiten, wobei die Steigung der Verbindungslinie dem IKEV der weiter rechts gelegenen Strategie gegenüber der weiter links gelegenen entspricht.

Die Steigung einer Verbindungslinie zum Nullpunkt entspricht dem IKEV im Vergleich zur Referenzstrategie (z. B. ohne Screening oder mit traditionellem PAP-Screening). Auf der Kosteneffektivitätsebene dargestellte Strategien können auch an Schwellenwertlinien für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft gemessen werden, wobei die Lage einer Strategie unterhalb der Schwellenwertlinie auf ein akzeptables Verhältnis hinweist. Aus Gründen der Anschaulichkeit implementieren die hier erstellten Diagramme eine Zahlungsbereitschaftsgrenze von 50000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. QALY, was in der gesundheitsökonomischen Forschung als akzeptierter Richtwert für Kosteneffektivität im Kontext der Gesundheitsversorgung in entwickelten Ländern angesehen werden kann<sup>36</sup>.

Um die Kosteneffektivität eines primär HPV-basierten Zervixkarzinomscreenings konkret in Settings mit bereits etablierten PAP-Screeningprogrammen zu analysieren, werden zusätzlich Analysen durchgeführt, bei denen die inkrementelle Kosteneffektivität von HPV-Strategien (mit den jeweils in diesen Studien verwendeten Screeningintervallen) vs. PAP-Screening (im Abstand von ein, zwei, drei bzw.

fünf Jahren) verglichen werden. Bei dem PAP-Intervall spezifischen Analysen werden jeweils nur jene Studien berücksichtigt, die das entsprechende PAP-Intervall auch evaluiert hatten.

Die Resultate werden in vier Kosteneffektivitätsdiagrammen dargestellt, die die Kosten- und Effektivitätsdifferenzen zur verglichenen PAP-Referenz abbilden. Jedes Diagramm ist durch die sich kreuzenden Kosten- und Effektivitätsachsen in vier Quadranten unterteilt. Alle HPV-Strategien im unteren rechten Quadranten gelten als kosteneffektiv (dominant, d. h. kostensparend und effektiver), wohingegen alle im oberen linken Quadranten nicht kosteneffektiv (dominiert, d. h. kostensteigernd und weniger effektiv) sind. Strategien in den restlichen Quadranten gelten als kosteneffektiv, soweit sie unterhalb der Grenzlinie für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft gelegen sind.

Im abschließenden Schritt der Informationssynthese werden die Proportionen kosteneffektiver Datenpunkte aus den PAP-Intervall spezifischen Kosteneffektivitätsdiagrammen mit zwischen Null und 100000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr variierenden Zahlungsbereitschaftsgrenzen gegenübergestellt. Dabei sind die Proportionen als ein Maß für die Sicherheit zu verstehen, mit der das HPV-Screening in einem Setting mit etabliertem PAP-Screening kosteneffektiv ist.

Die Abhängigkeit der Proportionen von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft wird in Form eines stratifizierten Liniendiagramms in Anlehnung an das Prinzip der „Cost-Effectiveness-Acceptability“ Curve (CEAC) dargestellt, in dem die Strata die zu Grunde liegenden PAP-Intervall spezifischen Kosteneffektivitätsdiagramme darstellen.

## **8 Ergebnisse**

### **8.1 Quantitative Ergebnisse**

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

Auf Grundlage der definierten Suchbegriffe und der erfolgten Recherche wurden 3188 medizinische, 303 ökonomische, 41 ethische und 36 Treffer in HTA-Datenbanken identifiziert. Die „Abstracts“ der so identifizierten Literatur wurden auf Relevanz für das Thema und die davon abgeleiteten Forschungsfragen untersucht.

#### **8.1.2 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 296 medizinische, 101 ökonomische, eine ethische Veröffentlichung und kein Bericht (zusätzlich zu bereits bei den medizinischen Texten gefundenen Texten) in den HTA-Datenbanken identifiziert.

#### **8.1.3 Ergebnis des Volltextstudiums**

Von den 296 medizinischen als Volltext bestellten Veröffentlichungen erfüllten 24 Studien mit insgesamt 126988 Frauen die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Studie von Sankaranarayanan et al.<sup>86</sup> besteht aus drei Teilstudien, so dass insgesamt 26 Vergleiche der Testverfahren vorliegen. Von den gesundheitsökonomischen Studien konnten 15 in die Analyse einbezogen werden. Hiervon stammten neun aus der Literatursuche und sechs weitere wurden über die Hand- suchة identifiziert. Ethische und juristische Texte konnten nicht berücksichtigt werden.

### **8.2 Qualitative Ergebnisse - Medizin**

#### **8.2.1 Überblick über die medizinischen Ergebnisse**

Als HPV-Testverfahren wurde der HC II 19-mal und die PCR achtmal eingesetzt (in einer Studie kamen beide Tests zum Einsatz). Als zytologisches Testverfahren wurde der konventionelle PAP-Test 22-mal und die Dünnschichtzytologie siebenmal eingesetzt (in drei Studien kamen beide Tests zum Einsatz). In neun Studien wurden Testgütekriterien für die Kombination von HPV- und zytologischem Test angegeben. In drei Studien werden die Gütekriterien des HPV-Tests bei Selbstentnahme der Proben genannt. Die 24 identifizierten Studien werden in der folgenden Tabelle 6 kurz bzgl. ihrer Studienpopulation skizziert:

Tabelle 6: Eingeschlossene Studien

Autor	Jahr	Setting	Fallzahl
Agorastos et al. <sup>1</sup>	2005	Griechenland	1296
Belinson et al. <sup>5</sup>	2001	China	1997
Belinson et al. <sup>6</sup>	2003	China	8497
Bigras und Marval <sup>9</sup>	2005	Schweiz	13842
Blumenthal et al. <sup>11</sup>	2001	Simbabwe	2199
Braganca et al. <sup>14</sup>	2005	Brasilien	809
Bulkmans et al. <sup>16</sup>	2005	Niederlande	2810
Clavel et al. <sup>19</sup>	1999	Frankreich	1518
Clavel et al. <sup>18</sup>	2001	Frankreich	7932
Coste et al. <sup>21</sup>	2003	Frankreich	1757
Cuzick et al. <sup>24</sup>	2003	UK	10358
De Vuyst et al. <sup>29</sup>	2005	Kenia	653
Ferreccio et al. <sup>32</sup>	2003	Chile	8551
Kulasingam et al. <sup>59</sup>	2002	USA	4075
Lorenzato et al. <sup>66</sup>	2000	Brasilien	448
Nieminen et al. <sup>76</sup>	2004	Finnland	1999
Petry et al. <sup>81</sup>	2003	Deutschland	8083
Ratnam et al. <sup>83</sup>	2000	Kanada	2098
Salmeron et al. <sup>85</sup>	2003	Mexiko	7868
Sankaranarayanan et al. <sup>86</sup>	2004	Indien	18085
Sarian et al. <sup>87</sup>	2005	Brasilien, Argentinien	4195
Schneider et al. <sup>92</sup>	2000	Deutschland	4761
Shastri et al. <sup>93</sup>	2005	Indien	4039
Syrjänen et al. <sup>98</sup>	2002	Russland, Weißrussland, Lettland	3175

UK = Vereinigtes Königreich.

Sensitivität und Spezifität für die direkten Vergleiche von HPV- und zytologischen Tests sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die Sensitivität des HPV-Tests ist bei Ferreccio et al. geringfügig niedriger als die der Dünnschichtzytologie und in der Mumbai-Substudie von Sankaranarayanan et al. geringfügig niedriger als die der konventionellen Zytologie<sup>32, 86</sup>. In allen anderen Studien weist der HPV-Test eine höhere Sensitivität auf. Die Sensitivität des HPV-Tests reicht von 45,7 % bei Sankaranarayanan et al. bis zu 100 % bei Clavel et al.<sup>86, 19, 18</sup>. Die Sensitivität der konventionellen Zytologie reicht von 20 % bei Schneider et al. bis zu 93 % bei Nieminen et al.<sup>92, 76</sup>. Die Sensitivität der Dünnschichtzytologie reicht von 61,3 % bei Kulasingam et al. bis zu 94 % bei Belinson et al.<sup>59, 5</sup>.

Die Spezifität des HPV-Tests ist gleich oder besser als die der zytologischen Tests bei Bulkman et al., Ferreccio et al. (im Vergleich zur Dünnschichtzytologie), Nieminen et al., Ratnam et al. und der Kolkata-I-Substudie von Sankaranarayanan et al.<sup>16, 32, 76, 83, 86</sup>. Ansonsten weisen die zytologischen Tests höhere Spezifitäten auf. Die Spezifität des HPV-Tests reicht von 15,9 % bei Syrjänen et al. bis zu 97,4 % bei Agorastos et al.<sup>98, 1</sup>. Die Spezifität der konventionellen Zytologie reicht von 51 % bei Ratnam et al. bis zu 99,2 % bei Schneider et al.<sup>83, 92</sup>. Die Spezifität der Dünnschichtzytologie reicht von 78 % bei Belinson et al. bis zu 98 % bei Coste et al. (Tabelle 7)<sup>5, 21</sup>.

Tabelle 7: Testgütekriterien für HPV-Test (PCR oder HC II), konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie

Studie	HPV-Test Sensitivität, Spezifität	Konv. Zytologie Sensitivität, Spezifität	Dünnschicht- Zytologie Sensitivität, Spezifität	HPV oder Zytologie positiv Sensitivität, Spezifität
Agorastos et al. <sup>1</sup>	75,0 % 97,4 %	50,0 % 98,4 %	- -	100,0 % 96,2 %
Belinson et al. <sup>5</sup>	95,0 % 85,0 %	- -	94,0 % 78,0 %	- -
Belinson et al. <sup>6</sup>	96,8 % 79,7 %	- -	88,3 % 81,2 %	- -
Bigras und Marval <sup>9</sup>	97,0 % 92,4 %	- -	58,7 % 96,9 %	- -
Blumenthal et al. <sup>11</sup>	80,1 % 61,1 %	44,3 % 90,6 %	- -	- -
Braganca et al. <sup>14</sup>	73,0 % 81,0 %	54,0 % 93,0 %	- -	- -
Bulkmans et al. <sup>16</sup>	92,9 % 96,7 %	64,3 % 95,1 %	- -	- -
Clavel et al. <sup>19</sup>	100,00 % 85,2 %	85,3 % 94,9 %	- -	- -
Clavel et al. <sup>18</sup>	100,00 % 87,3 %	68,1 % 95,3 %	87,8 % 93,1 %	- -
Coste et al. <sup>21</sup>	96,0 % 82,0 %	60,0 % 99,0 %	65,0 % 98,0 %	- -
Cuzick et al. <sup>24</sup>	97,1 % 93,3 %	76,6 % 95,8 %	- -	- -
De Vuyst et al. <sup>29</sup>	96,3 % 55,8 %	83,3 % 90,3 %	- -	- -
Ferreccio et al. <sup>32</sup>	85,3 % 88,2 %	63,0 % 93,7 %	85,7 % 87,8 %	90,7 % / 90,5 % * 87,8 % / 88,0 %
Kulasingam et al. <sup>59</sup>	88,2 % 78,8 %	- -	61,3 % 82,4 %	- -
Lorenzato et al. <sup>66</sup>	81,2 % 81,5 %	71,5 % 85,2 %	- -	- -
Nieminen et al. <sup>76</sup>	98,0 % 78,0 %	93,0 % 77,0 %	- -	- -
Petry et al. <sup>81</sup>	97,8 % 95,3 %	43,5 % 98,0 %	- -	100,0 % 93,8 %
Ratnam et al. ** <sup>83</sup>	90,0 % 51,0 %	53,3 % 51,0 %	- -	100,0 % 22,4 %
Salmeron et al. <sup>85</sup>	93,1 % 91,8 %	59,4 % 98,3 %	- -	- -
Sankaranarayanan et al. *** <sup>86</sup>				
Kolkata 1	45,7 % 91,7 %	36,6 % 87,2 %	- -	- -
Mumbai	69,1 % 93,6 %	70,0 % 98,6 %	- -	- -
Trivandrum	80,9 % 94,9 %	72,3 % 97,9 %	- -	- -
Sarian et al. <sup>87</sup>	82,8 % 86,4 %	57,9 % 98,7 %	- -	- -
Schneider et al. <sup>92</sup>	89,4 % 93,9 %	20,0 % 99,2 %	- -	- -
Shastri et al. <sup>93</sup>	62,0 % 93,5 %	57,4 % 98,6 %	- -	72,3 % 92,8 %
Syrjänen et al. <sup>98</sup>	96,6 % 15,9 %	64,0 % 89,1 %	- -	- -

\* Erster Wert für HPV / konv. Zytologie, zweiter Wert für HPV / Dünnschichtzytologie.

\*\* Einsatz von HC I und HC II. \*\*\* Studie besteht aus mehreren Teilstudien.

HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. PCR = Polymerase-Kettenreaktion.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Sensitivität der einzelnen Testverfahren. Beim HPV-Test liegt die Sensitivität in 13 von 26 Fällen (50 %) über 90 % und in 21 von 26 Fällen (81 %) über 80 %. Bei der konventionellen Zytologie liegt die Sensitivität nur in einem von 22 Fällen (5 %) über 90 % und in drei von 22 Fällen (14 %) über 80 %. Insgesamt streuen die Ergebnisse für die konventionelle Zytologie deutlich stärker als die Ergebnisse für den HPV-Test. (Für die Dünnschichtzytologie liegen nur sieben Ergebnisse vor.)

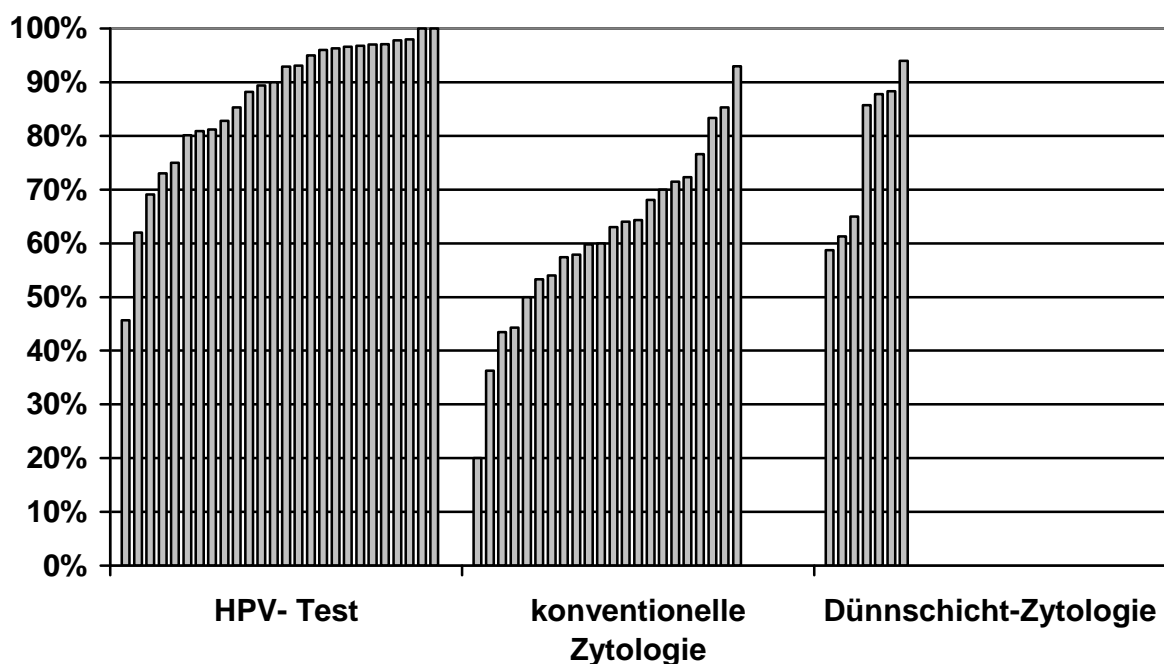


Abbildung 4: Verteilung der Sensitivität der Testverfahren in den eingeschlossenen Studien

Die eingeschlossenen Studien werden im Folgenden detailliert beschrieben.

### 8.2.2 Agorastos et al. (2005)

<b>Titel</b>	<b>Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience.</b>
Autoren	Agorastos T, Dinas K, Lloveras B et al.
Zeitschrift	Gynecologic oncology 2005;96:714-720
Welcher Zielparame-ter?	>= CIN 2
Zielparame-ter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Januar 2000 bis Januar 2001
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Griechenland
Population N =	1296
Einschlusskriterien	Frauen > 17 Jahre
Ausschlusskriterien	Hysterektomie, Behandlung wegen Zervixneoplasien
Altersbereich?	17 bis 67, Durchschnitt: 43
Test HPV (PCR): Sensitivität	75,0 % (95 % KI: 19,4-99,4)
Test HPV (PCR): Spezifität	97,4 % (95 % KI: 96,3-98,2)

**Fortsetzung: Agorastos et al. (2005)**

Test HPV (PCR): PPW	8,1 % (95 % KI: 1,7-21,9)
Test HPV (PCR): NPW	99,9 % (95 % KI: 99,6-100)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	50 % (95 % KI: 6,6-93,2)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	98,4 % (95 % KI: 97,6-99,1)
Test Zytologie (konv.): PPW	9,0 % (95 % KI: 1,1-29,2)
Test Zytologie (konv.): NPW	99,8 % (95 % KI: 99,4-100)
Testkombination	Zytologie (konv.) oder HPV (PCR) positiv
Testkombination: Sensitivität	100 % (95 % KI: 39-100)
Testkombination: Spezifität	96,2 % (95 % KI: 95,1-97,2)
Testkombination: PPW	7,6 % (95 % KI: 2,1-18,5)
Testkombination: NPW	100 % (95 % KI: 99,7-100)
Anmerkungen	Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

In die Studie wurden Frauen eingeschlossen, die für Zervixkarzinomvorsorgeuntersuchungen eine Klinik aufgesucht haben. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Neben den Gütekriterien für den HPV- und den zytologischen Test wurden auch die Gütekriterien für die Kombination beider Verfahren angegeben.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test entweder in Verbindung mit dem zytologischen Test oder als Ersatz für den primären zytologischen Test im Zervixkarzinomscreening eingesetzt werden kann<sup>1</sup>.

**8.2.3 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
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (Liquid Based)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme: x
Laufzeit	Juni bis Juli 1997
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	China
Population N =	1997
Einschlusskriterien	Frauen 35 bis 45 Jahre
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, frühere Beckenbestrahlung, Hysterektomie
Altersbereich?	35 bis 45, Durchschnitt: 39
Test HPV (HC II): Sensitivität	95 %
Test HPV (HC II): Spezifität	85 %
Test HPV (HC II): PPW	23 %
Test HPV (HC II): NPW	99,8 %
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: Sensitivität	83 %
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: Spezifität	86 %
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: PPW	21 %
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: NPW	99,1 %
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 %
Anmerkungen	Kolposkopie / Biopsie für alle Patientinnen

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden zur Studienteilnahme eingeladen. Der Altersbereich war auf 35 bis 45 Jahre beschränkt. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig bei allen Frauen durchgeführt. Alle Frauen mit einer CIN 2+-Diagnose hatten ein positives Testergebnis im HPV- oder im zytologischen Test. Neben den Gütekriterien für den HPV- und den zytologischen Test wurden auch die HPV-Test Gütekriterien für selbstentnommene Proben angegeben.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine weitere Verfeinerung des HPV-Tests durch zentrale Labore und weitere Verbesserungen bei den selbstentnommenen Proben angestrebt werden sollten<sup>5</sup>.

#### 8.2.4 Belinson et al. (2003)

<b>Titel</b>	<b>Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology.</b>
Autoren	Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG et al.
Zeitschrift	International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society 2003;13:819-826
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (Liquid Based)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme: x
Laufzeit	Nicht angegeben, Querschnitt
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	China
Population N =	8497
Einschlusskriterien	Frauen: 27 bis 56
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, Hysterektomie
Altersbereich?	27 bis 56, Durchschnitt: 41
Test HPV (HC II): Sensitivität	96,8 % (95 % KI: 95-98,6)
Test HPV (HC II): Spezifität	79,7 % (95 % KI: 78,9-80,5)
Test HPV (HC II): PPW	-
Test HPV (HC II): NPW	-
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: Sensitivität	87,5 % (95 % KI: 84,2-90,8)
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: Spezifität	77,2 % (95 % KI: 76,2-78,2)
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: PPW	-
Test HPV (HC II) Selbstentnahme: NPW	-
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	88,3 % (95 % KI: 85-91,6)
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	81,2 % (95 % KI: 80,4-82)
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	-
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	-
Anmerkungen	Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Im Unterschied zu Belinson et al 2001<sup>5</sup> wurden hier mehr Frauen eingeschlossen, der Altersbereich wurde ausgedehnt, Kolposkopie / Biopsie standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt und eine verbesserte Technik zur Selbstentnahme der HPV-Proben benutzt. Die Gütekriterien des zytologischen Tests sind niedriger als in der früheren Studie. Daher erzielt der HPV-Test mit selbstentnommenen Proben der Zytologie eine vergleichbare Sensitivität<sup>6</sup>.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Kombination von HPV-Test und Zytologie die angemessenste Testvariante wäre. Welcher Test primär eingesetzt wird, hängt von den logistischen Gegebenheiten vor Ort ab.

### 8.2.5 Bigras und Marval (2005)

<b>Titel</b>	<b>The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13842 women.</b>
Autoren	Bigras G, de Marval F
Zeitschrift	British journal of cancer 2005;93:575-581
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (Liquid Based)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	April 2002 bis Januar 2004
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Schweiz
Population N =	13842
Einschlusskriterien	Frauen >= 17
Ausschlusskriterien	Keine Risikopopulation
Altersbereich?	17 bis 93 Jahre, Durchschnitt: 44
Test HPV (HC II): Sensitivität	97 % (95 % KI: 91,8-99,4)
Test HPV (HC II): Spezifität	92,4 % (95 % KI: 91,9-92,9)
Test HPV (HC II): PPW	-
Test HPV (HC II): NPW	-
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	58,7 % (95 % KI: 48,6-68,2)
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	96,9 % (95 % KI: 96,6-97,2)
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	-
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	-
Anmerkungen	Statistische Kontrolle für möglichen Verifikationsbias

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen der Routineversorgung von niedergelassenen Gynäkologen in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Neben den Gütekriterien wurde die Abhängigkeit des zytologischen Tests von der HP-Virusladung ermittelt. Danach ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven zytologischen Testergebnisses abhängig von der Höhe der HPV-Virusladung. Dieser Zusammenhang kann die deutlichen Unterschiede in der Sensitivität der zytologischen Testverfahren zwischen verschiedenen Studien erklären. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass durch die Kombination von HPV- und zytologischem Test falsch negative Befunde praktisch ausgeschlossen werden können<sup>9</sup>.

### 8.2.6 Blumenthal et al. (2001)

<b>Titel</b>	<b>Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear.</b>
Autoren	Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K.
Zeitschrift	International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2001;72:47-53
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Oktober 1995 bis August 1997



**Fortsetzung: Blumenthal et al. (2001)**

Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Simbabwe
Population N =	2199
Einschlusskriterien	Frauen, 25 bis 55 Jahre
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, Zervixkarzinom, Hysterektomie
Altersbereich?	25 bis 55
Test HPV (HC II): Sensitivität	80,1 %
Test HPV (HC II): Spezifität	61,1 %
Test HPV (HC II): PPW	18,1 %
Test HPV (HC II): NPW	96,6 %
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	44,3 %
Test Zytologie (konv.): Spezifität	90,6 %
Test Zytologie (konv.): PPW	33,3 %
Test Zytologie (konv.): NPW	93,9 %
Testkombination	Erst Zytologie (konv.), dann HPV (HC II)
Testkombination: Sensitivität	43,3 %
Testkombination: Spezifität	91,0 %
Testkombination: PPW	33,0 %
Testkombination: NPW	93,8 %
Anmerkungen	Kolposkopie, Biopsie für fast alle teilnehmenden Frauen (97 %)

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert.

Es wurden Frauen in die Studie eingeschlossen, die wegen anderweitiger Gesundheitsprobleme eine von sechs Kliniken aufgesucht hatten, d. h. es handelt sich um keine explizite Screeningpopulation. Altersbereich und Ausschlusskriterien entsprechen jedoch denen anderer Studien. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig bei allen Frauen durchgeführt. Bei einem sequentiellen Testalgorithmus – erst Zytologie, dann HPV-Test – entsprechen die Gütekriterien denen des ausschließlich zytologischen Tests<sup>11</sup>.

**8.2.7 Braganca et al. (2005)**

<b>Titel</b>	<b>Aided visual inspection with acetic acid (VIA) and HPV detection as optional screening tools for cervical cancer and its precursor lesions.</b>
Autoren	Bragança JF, Derchain SF, Sarian LO, Messias da Silva SM, Labatte S, Zeferino LC.
Zeitschrift	Clinical and experimental obstetrics & gynecology 2005;32:225-229
Welcher Zielparame-ter?	>= CIN 2
Zielparame-ter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Januar 2002 bis August 2003
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Brasilien
Population N =	809
Einschlusskriterien	Frauen 18 bis 60 Jahre, intakter Uterus
Ausschlusskriterien	Atypische Zytologie im vergangenen Jahr, immunschwächende Erkrankungen, Behandlung wegen Kondyloma oder vaginale / zervikale Warzen, Geschlechtsverkehr in den letzten drei Tagen
Altersbereich?	18 bis 60 Jahre, Durchschnitt: 37
Test HPV (HC II): Sensitivität	73 % (95 % KI: 69-76)

**Fortsetzung: Braganca et al. (2005)**

Test HPV (HC II): Spezifität	81 % (95 % KI: 79-84)
Test HPV (HC II): PPW	5 %
Test HPV (HC II): NPW	99 %
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	54 % (95 % KI: 51-57)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	93 % (95 % KI: 91-95)
Test Zytologie (konv.): PPW	10 %
Test Zytologie (konv.): NPW	99 %
Anmerkungen	Keine reine Screeningpopulation

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die in die Studie eingeschlossenen Frauen waren Angestellte, Studentinnen bzw. deren Verwandte oder Freunde eines Universitätshospitals, d. h. es handelt sich um keine explizite Screeningpopulation. Altersbereich und Ausschlusskriterien entsprechen jedoch denen anderer Studien. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass kein Testverfahren allein falsch negative Resultate vermeiden kann<sup>14</sup>.

**8.2.8 Bulkman et al. (2005)**

<b>Titel</b>	<b>Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening.</b>
Autoren	Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ
Zeitschrift	British journal of cancer 2005;92:1800-1802
Welcher Zielparame-ter?	>= CIN 3
Zielparame-ter erfasst mit	Biopsie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	März 1995 bis 2004
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	Median 4,6 Jahre (0,1 bis acht Jahre)
Wo durchgeführt?	Niederlande
Population N =	2810
Einschlusskriterien	Frauen: 29 bis 61
Ausschlusskriterien	Atypische Zytologie in letzten zwei Jahren, negativer beta-Globin PCT-Test
Altersbereich?	29 bis 61, Durchschnitt: 45
Test HPV (PCR): Sensitivität	92,9 % (95 % KI: 64,2-99,6)
Test HPV (PCR): Spezifität	96,7 % (95 % KI: 95,9-97,4)
Test HPV (PCR): PPW	14,6 % (95 % KI: 8,7-23,4)
Test HPV (PCR): NPW	99,96 % (95 % KI: 99,75-99,99)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	64,3 % (95 % KI: 35,6-86)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	95,1 % (95 % KI: 94,2-96)
Test Zytologie (konv.): PPW	7,3 % (95 % KI: 3,9-13,3)
Test Zytologie (konv.): NPW	99,78 % (95 % KI: 99,48-99,9)
Testkombination 1	Zytologie (konv.) und HPV (PCR) positiv
Testkombination 1: Sensitivität	92,9 % (95 % KI: 64,2-99,6)
Testkombination 1: Spezifität	92,7 % (95 % KI: 91,5-93,7)
Testkombination 1: PPW	7 % (95 % KI: 4,2-11,7)
Testkombination 1: NPW	99,95 % (95 % KI: 99,74-99,99)
Anmerkungen	Prospektive Studie

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PCT = Procalcitonin. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Es wurden Frauen in die Studie eingeschlossen, die an dem routinemäßigen Zervixkarzinom-screening teilnahmen. Es handelt sich um eine der wenigen prospektiven Studien. Der negative prädiktive Wert des HPV-Tests über einen Zeitraum von 4,6 Jahren (Median) liegt mit 99,96 % um 0,18 % höher als der negative prädiktive Wert des zytologischen Tests. Die Kombination von HPV- und zytologischem Test bringt keine Verbesserung im Vergleich zu dem HPV-Test.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test entweder in Kombination mit dem zytologischen Test oder als alleiniger primärer Test mit nachfolgendem zytologischen Test bei HPV positiven Ergebnissen eingesetzt werden kann<sup>16</sup>.

### 8.2.9 Clavel et al. (1999)

<b>Titel</b>	<b>Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: A preliminary study on 1518 women</b>
Autoren	Clavel C, Masure M, Bory JP, et al
Zeitschrift	British journal of cancer 1999;80:1306-1311
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	August 1997 bis Dezember 1998
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Frankreich
Population N =	1518
Einschlusskriterien	Screeningpopulation und Frauen mit hohem Risiko sexuell übertragener Erkrankungen
Ausschlusskriterien	-
Altersbereich?	15 bis 72, Durchschnitt: 37
Test HPV (HC II): Sensitivität	100 %
Test HPV (HC II): Spezifität	85,2 %
Test HPV (HC II): PPW	13,4 %
Test HPV (HC II): NPW	-
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	85,3 %
Test Zytologie (konv.): Spezifität	94,9 %
Test Zytologie (konv.): PPW	27,9 %
Test Zytologie (konv.): NPW	-
Anmerkungen	- Keine reine Screeningpopulation - Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert.

Es wurden Frauen in die Studie eingeschlossen, die an dem routinemäßigen Zervixkarzinom-screening teilnahmen, die eine Familienplanungsklinik aufsuchten oder die ein hohes Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen hatten, d. h. es handelt sich um keine reine Screeningpopulation. Explizite Ausschlusskriterien werden nicht genannt. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass HPV-Tests in Kombination mit zytologischen Tests für das Zervixkarzinomscreening geeignet sind<sup>19</sup>.

**8.2.10 Clavel et al. (2001)**

<b>Titel</b>	<b>Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women.</b>
Autoren	Clavel C, Masure M, Bory JP et al.
Zeitschrift	British journal of cancer 2001;84:1616-1623
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Test 3:	Zytologie (Liquid Based)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	August 1997 bis Februar 2001
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	Median: 30 Monate bei negativen „Baseline“-Tests
Wo durchgeführt?	Frankreich
Population N =	7932
Einschlusskriterien	Screeningpopulation
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, atypische Zytologie oder Zervixläsionen in letzten zwei Jahren, AIDS
Altersbereich?	15 bis 76, Median: 34
Test HPV (HC II): Sensitivität	100 % (95 % KI: 93,8-100)
Test HPV (HC II): Spezifität	87,3 % (95 % KI: 85,9-88,7)
Test HPV (HC II): PPW	14,2 % (95 % KI: 10,4-18)
Test HPV (HC II): NPW	100 % (95 % KI: 99,8-100)
Test Zytologie (konv): Sensitivität	68,1 % (95 % KI: 55,4-79,2)
Test Zytologie (konv): Spezifität	95,3 % (95 % KI: 94,5-96,2)
Test Zytologie (konv): PPW	23,5 % (95 % KI: 16,4-30,7)
Test Zytologie (konv): NPW	99,3 % (95 % KI: 99,0-99,6)
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	87,8 % (95 % KI: 80,3-93,3)
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	93,1 % (95 % KI: 92,4-93,8)
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	15,7 % (95 % KI: 12,4-19,1)
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	99,8 % (95 % KI: 99,7-99,9)
Anmerkungen	- Verifikationsbias möglich - Testwerte für Frauen > 30 Jahre

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome. CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Der HPV-Test wurde sowohl mit der konventionellen als auch mit der Dünnschichtzytologie verglichen und wies in beiden Fällen eine höhere Sensitivität auf. Der negative prädiktive Wert des HPV-Tests lag bei 100 %.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Kombination von primärem HPV-Test gefolgt von zytologischem Test bei positivem HPV-Test die effektivste Zervixkarzinomscreening Strategie in entwickelten Ländern wäre<sup>18</sup>.

**8.2.11 Coste et al. (2003)**

<b>Titel</b>	<b>Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening.</b>
Autoren	Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux CP et al.
Zeitschrift	BMJ (Clinical research ed.) 2003;326:733
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Test 3	Zytologie („Liquid Based“)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	September 1999 bis Mai 2000
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Frankreich
Population N =	1757
Einschlusskriterien	Screeningpopulation
Ausschlusskriterien	-
Altersbereich?	Durchschnitt: 33
Test HPV (HC II): Sensitivität	96 % (95 % KI: 88-100)
Test HPV (HC II): Spezifität	82 % (95 % KI: 80-84)
Test HPV (HC II): PPW	-
Test HPV (HC II): NPW	-
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	60 % (95 % KI: 45-75)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	99 % (95 % KI: 99-99)
Test Zytologie (konv.): PPW	-
Test Zytologie (konv.): NPW	-
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	65 % (95 % KI: 50-80)
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	98 % (95 % KI: 98-99)
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	-
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	-
Anmerkungen	Kolposkopie bei allen Frauen

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings in zwei Universitätskliniken und zwei ambulanten Praxen in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien werden nicht genannt. Die Kolposkopie wurde bei allen Frauen durchgeführt. Konventionelle und Dünnschichtzytologie haben ähnlich Testgütekriterien, der HPV-Test weist eine deutlich höhere Sensitivität auf.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Dünnschicht- die konventionelle Zytologie nicht ersetzen kann, der HPV-Test hingegen als ergänzender Test im Zervixkarzinomscreening geeignet ist und weiter untersucht werden sollte<sup>21</sup>.

**8.2.12 Cuzick et al. (2003)**

<b>Titel</b>	<b>Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study.</b>
Autoren	Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al.
Zeitschrift	Lancet 2003;362:1871-1876
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	August 1998 bis November 2001

**Fortsetzung: Cuzick et al. (2003)**

Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	UK
Population N =	10358
Einschlusskriterien	Screeningpopulation, 30 bis 60 Jahre
Ausschlusskriterien	Atypische Zytologie in den letzten drei Jahren, Behandlung wegen CIN
Altersbereich?	30 bis 60, Durchschnitt: 42
Test HPV (HC II): Sensitivität	97,1 % (95 % KI: 91,2-99,1)
Test HPV (HC II): Spezifität	93,3 % (95 % KI: 92,7-93,9)
Test HPV (HC II): PPW	12,8 % (95 % KI: 10,4-15,7)
Test HPV (HC II): NPW	-
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	76,6 % (95 % KI: 65,1-85,1)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	95,8 % (95 % KI: 95,4-96,2)
Test Zytologie (konv.): PPW	15,8 % (95 % KI: 12,7-19,4)
Test Zytologie (konv.): NPW	-
Anmerkungen	Verifikationsbias möglich, aber keine CIN 2+ bei Subgruppe mit negativen „Baseline“-Tests

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC II = Hybrid Capture 2. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. UK = Vereinigtes Königreich. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings bei niedergelassenen Ärzten in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurden standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Bei einer Subgruppe von 283 Frauen mit negativen Testresultaten zur Baseline wurde eine Kolposkopie durchgeführt, die keine CIN 2+ Fälle entdeckte.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass HPV-Tests als primärer Test im Zervixkarzinomscreening eingesetzt werden können mit nachfolgender Zytologie für HPV-positive Frauen<sup>24</sup>.

**8.2.13 De Vuyst et al. (2005)**

<b>Titel</b>	<b>Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography.</b>
Autoren	De Vuyst H, Claeys P, Njiru S et al.
Zeitschrift	International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2005;89:120-126
Welcher Zielparame-ter?	>= CIN 2
Zielparame-ter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Januar 1998 bis Juli 2000
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Kenia
Population N =	653
Einschlusskriterien	Frauen: 25 bis 55 Jahre
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft
Altersbereich?	25 bis 55
Test HPV (PCR): Sensitivität	96,3 % (95 % KI: 87,3-99,6)
Test HPV (PCR): Spezifität	55,8 % (95 % KI: 51,3-60,4)
Test HPV (PCR): PPW	-
Test HPV (PCR): NPW	-
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	83,3 % (95 % KI: 73,6-93,0)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	90,3 % (95 % KI: 87,9-92,8)
Test Zytologie (konv.): PPW	-
Test Zytologie (konv.): NPW	-
Anmerkungen	- Keine reine Screeningpopulation (nur 548 von 653), hohe HIV-Rate

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. DNA = Desoxyribonukleinsäure. HIV = Human Immunodeficiency Virus. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Es wurden Frauen in die Studie eingeschlossen, die eine Familienplanungsklinik aufgesuchten. Von den 653 Frauen waren 105 wegen atypischer Zytologie in der Klinik, d. h. es handelte sich bei der Studienpopulation um keine reine Screeningpopulation. Die Kolposkopie wurde bei allen Frauen durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test eine höhere Sensitivität, aber eine niedrigere Spezifität aufweist<sup>29</sup>.

### 8.2.14 Ferreccio et al. (2003)

<b>Titel</b>	<b>A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer.</b>
Autoren	Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME et al.
Zeitschrift	Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2003;12:815-823
Welcher Zielparameter?	>= CIN 3
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Test 3	Zytologie (Liquid Based)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	1993 bis 2001
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	Sieben Jahre
Wo durchgeführt?	Chile
Population N =	8551
Einschlusskriterien	Frauen >= 18 Jahre
Ausschlusskriterien	Jungfrau, Hysterektomie
Altersbereich?	>=18
Test HPV (PCR): Sensitivität	85,3 %
Test HPV (PCR): Spezifität	88,2 %
Test HPV (PCR): PPW	8,6 %
Test HPV (PCR): NPW	99,8 %
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	63 %
Test Zytologie (konv.): Spezifität	93,7 %
Test Zytologie (konv.): PPW	11,5 %
Test Zytologie (konv.): NPW	99,5 %
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	85,7 %
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	87,8 %
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	8,5 %
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	99,8 %
Testkombination 1	HPV oder Zytologie (konv.) positiv
Testkombination 1: Sensitivität	90,7 %
Testkombination 1: Spezifität	87,8 %
Testkombination 1: PPW	88 %
Testkombination 1: NPW	99,9 %
Testkombination 2	HPV oder Zytologie (Liquid Based)
Testkombination 2: Sensitivität	90,5 %
Testkombination 2: Spezifität	88 %
Testkombination 2: PPW	9 %
Testkombination 2: NPW	99,9 %
Anmerkungen	- Verifikationsbias möglich (Subgruppe mit negativen „Baseline“-Tests für Kolposkopie ausgewählt) - Sensitivität der Dünnschichtzytologie höher als HPV (PCR) - Generell Reduktion der Sensitivität bei Einschränkung des Altersbereichs (>= 30 Jahre oder >= 25 Jahre)

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert.  
PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert.

Es wurde eine zufällige Auswahl von Frauen  $\geq 18$  Jahren zur Studienteilnahme eingeladen. Kolposkopie / Biopsie wurden standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Bei einer Subgruppe von testnegativen Frauen wurde auch eine Kolposkopie durchgeführt, deren Ergebnisse werden aber nicht separat berichtet. Die Dünnschichtzytologie hat eine geringfügig höhere Sensitivität als der HPV-Test, beide wiesen deutlich höhere Sensitivität auf als die konventionelle Zytologie.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test und die Dünnschichtzytologie die effektivsten Verfahren für die Früherkennung von Zervixkarzinomen sind<sup>32</sup>.

### 8.2.15 Kulasingam et al. (2002)

<b>Titel</b>	<b>Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral</b>
Autoren	Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB et al.
Zeitschrift	JAMA: the journal of the American Medical Association 2002;288:1749-1757
Welcher Zielparame-ter?	$\geq$ CIN 3
Zielparame-ter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie („Liquid Based“)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Dezember 1997 bis Oktober 2000
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	USA
Population N =	4075
Einschlusskriterien	Frauen 18 bis 50 Jahre
Ausschlusskriterien	Chronische Immunsuppression, Behandlung wegen Zervixneoplasien in den letzten zwölf Monaten, Hysterektomie
Altersbereich?	18 bis 50, Durchschnitt: 25
Test HPV (PCR): Sensitivität	88,2 % (95 % KI: 78,9-93,8)
Test HPV (PCR): Spezifität	78,8 % (95 % KI: 77,9-79,7)
Test HPV (PCR): PPW	23,4 %
Test HPV (PCR): NPW	99,5 %
Test Zytologie (Liquid Based): Sensitivität	61,3 % (95 % KI: 48,5-70,9)
Test Zytologie (Liquid Based): Spezifität	82,4 % (95 % KI: 81,8-83,1)
Test Zytologie (Liquid Based): PPW	19,0 %
Test Zytologie (Liquid Based): NPW	98,5 %
Testkombination 1	HPV (PCR) und Zytologie (Liquid Based) positiv
Testkombination 1: Sensitivität	59,8 % (95 % KI: 47,1-68,9)
Testkombination 1: Spezifität	89,8 % (95 % KI: 89,2-90,5)
Testkombination 1: PPW	11,8
Testkombination 1: NPW	98,5
Anmerkungen	- Statistische Kontrolle für möglichen Verifikationsbias - Überweisung zu Kolposkopie wurde für als Referenzkategorie für den PPW benutzt

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert.  
PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen von routinemäßigen Klinikbesuchen in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Bei einer Subgruppe von testnegativen Frauen wurde auch eine Kolposkopie durchgeführt, deren Ergebnisse wurden aber nicht separat berichtet. Sensitivität und Spezifität wurden statistisch für einen Verifikationsbias kontrolliert.



Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test eine Alternative zu zytologischen Tests darstellt<sup>59</sup>.

### 8.2.16 Lorenzato et al. (2000)

<b>Titel</b>	<b>The use of human papillomavirus typing in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil)</b>
Autoren	Lorenzato F, Ho L, Terry G et al.
Zeitschrift	International Journal of Gynecological Cancer 2000;10:143-150
Welcher Zielparameter?	>=CIN 1
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Nicht angegeben, Querschnitt
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Brasilien
Population N =	448
Einschlusskriterien	Screeningpopulation
Ausschlusskriterien	-
Altersbereich?	13 bis 84, Durchschnitt: 37
Test HPV (PCR): Sensitivität	81,2 %
Test HPV (PCR): Spezifität	81,5 %
Test HPV (PCR): PPW	72,8 %
Test HPV (PCR): NPW	87,7 %
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	71,5 %
Test Zytologie (konv.): Spezifität	85,2 %
Test Zytologie (konv.): PPW	71,1 %
Test Zytologie (konv.): NPW	85,5 %
Testkombination 1	HPV (PCR) und Zytologie (konv.) positiv
Testkombination 1: Sensitivität	87,3
Testkombination 1: Spezifität	71,1
Testkombination 1: PPW	60,4
Testkombination 1: NPW	91,8
Anmerkungen	- Sehr viele CIN 1+-Fälle, sehr hoher PPW - Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien sind nicht angegeben. Es fand sich eine sehr hohe Rate von 34 % CIN 1+-Fällen. Kolposkopie / Biopsie wurden nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass HPV-Tests effektiver sind als zytologische Testverfahren im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings<sup>66</sup>.

### 8.2.17 Nieminen et al. (2004)

<b>Titel</b>	<b>Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer</b>
Autoren	Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A.
Zeitschrift	BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2004;111:842-848
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie

**Fortsetzung: Nieminen et al. (2004)**

Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Oktober 2000 bis März 2001
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Finnland
Population N =	1999
Einschlusskriterien	Patientinnen aus gynäkologischen Kliniken, keine Screeningkliniken
Ausschlusskriterien	-
Altersbereich?	15 bis 86, Durchschnitt: 38
Test HPV (HC II): Sensitivität	98 % (95 % KI: 88-100)
Test HPV (HC II): Spezifität	78 % (95 % KI: 77-80)
Test HPV (HC II): PPW	-
Test HPV (HC II): NPW	-
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	93 % (95 % KI: 82-99)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	77 % (95 % KI: 75-79)
Test Zytologie (konv.): PPW	-
Test Zytologie (konv.): NPW	-
Anmerkungen	Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden in drei Kliniken, die kein routinemäßiges Zervixkarzinomscreening durchführen, in die Studie eingeschlossen, d. h. es handelt sich nicht um eine explizite Screeningpopulation. Es sind keine Ausschlusskriterien angegeben. Kolposkopie / Biopsie wurde nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test als primärer Test im Zervixkarzinomscreening eingesetzt werden kann mit nachfolgender Zytologie für HPV-positive Frauen<sup>76</sup>.

**8.2.18 Petry et al. (2003)**

<b>Titel</b>	<b>Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients.</b>
Autoren	Petry KU, Menton S, Menton M et al.
Zeitschrift	British journal of cancer 2003;88:1570-1577
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Dezember 1998 bis Dezember 2000
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Deutschland
Population N =	8083
Einschlusskriterien	Frauen >= 30 Jahre
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, atypische Zytologie, Behandlung wegen Zervixerkrankungen in den letzten zwölf Monaten, Hysterektomie
Altersbereich?	95 % zwischen 30 und 60, Durchschnitt: 42
Test HPV (HC II): Sensitivität	97,8 % (95 % KI: 86,3-99,7)
Test HPV (HC II): Spezifität	95,3 % (95 % KI: 93,5-96,6)
Test HPV (HC II): PPW	10,9 % (95 % KI: 8,2-14,2)
Test HPV (HC II): NPW	100 % (95 % KI: 55,3-100)

**Fortsetzung: Petry et al. (2003)**

Test Zytologie (konv.): Sensitivität	43,5 % (95 % KI: 30,0-58,0)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	98,0 % (95 % KI: 96,7-98,8)
Test Zytologie (konv.): PPW	11,4 % (95 % KI: 7,5-16,9)
Test Zytologie (konv.): NPW	99,7 % (95 % KI: 98,7-99,9)
Testkombination 1	HPV (HC II) oder Zytologie (konv.) positiv
Testkombination 1: Sensitivität	100 (93,7-100)
Testkombination 1: Spezifität	93,8 (91,8-95,3)
Testkombination 1: PPW	8,6 (6,5-11,3)
Testkombination 1: NPW	100 (98,8-100)
Anmerkungen	Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings bei niedergelassenen Gynäkologen in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Bei einer Subgruppe von testnegativen Frauen wurde auch eine Kolposkopie durchgeführt, dabei wurden keine Neoplasien gefunden.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test im routinemäßigen Zervixkarzinomscreening eingesetzt werden kann, wenn auch die niedrigere Spezifität problematisch ist<sup>81</sup>.

**8.2.19 Ratnam et al. (2000)**

<b>Titel</b>	<b>Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors.</b>
Autoren	Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A.
Zeitschrift	Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2000;9:945-951
Welcher Zielparameter?	>=CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC I / HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	November 1996 bis August 1998
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Kanada
Population N =	2098
Einschlusskriterien	Frauen 18 bis 69 Jahre
Ausschlusskriterien	-
Altersbereich?	18 bis 69, Durchschnitt: 30
Test HPV (HC I / HC II): Sensitivität	90,0 % (95 % KI: 74,4-96,5)
Test (HC I / HC II): Spezifität	51,0 % (95 % KI: 41,3-60,7)
Test (HC I / HC II): PPW	36,0 % (95 % KI: 26,1-47,3)
Test (HC I / HC II): NPW	94,3 % (95 % KI: 84,6-98,1)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	53,3 % (95 % KI: 36,1-69,8)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	51,0 % (95 % KI: 41,3-60,7)
Test Zytologie (konv.): PPW	25,0 % (95 % KI: 16,0-36,8)
Test Zytologie (konv.): NPW	78,1 % (95 % KI: 66,6-86,5)
Testkombination 1	(HC I / HC II) oder Zytologie (konv.) positiv
Testkombination 1: Sensitivität	100 % (95 % KI: 88,6-100)
Testkombination 1: Spezifität	22,4 % (95 % KI: 15,3-31,7)
Testkombination 1: PPW	28,3 % (95 % KI: 20,6-37,5)
Testkombination 1: NPW	100 % (95 % KI: 85,1-100)
Anmerkungen	- Statistische Korrektur für möglichen Verifikationsbias - Bei einem Teil der Frauen wurde HC I benutzt

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings in die Studie eingeschlossen. Bei einem Teil der Frauen wurde der ältere HC I-Test eingesetzt, der über eine schlechtere Testgüte verfügt als der derzeit gebräuchliche HC II-Test. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Bei einer Subgruppe von testnegativen Frauen wurde auch eine Kolposkopie / Biopsie durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test sowohl als alleiniger primärer Test im Zervixkarzinomscreening als auch in Kombination mit einem zytologischen Test eingesetzt werden kann<sup>83</sup>.

### 8.2.20 Salmeron et al. (2003)

Titel	Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico.
Autoren	Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A et al.
Zeitschrift	Cancer causes & control : CCC 2003;14:505-512
Welcher Zielparameter?	CIN 2+
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme	Fachkräfte: x Selbstentnahme: x
Laufzeit	Mai 1999 bis Oktober 1999
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Setting	Mexiko
Population N =	7868
Einschlusskriterien	Frauen >= 15
Ausschlusskriterien	Hysterektomie, frühe Zervixneoplasien, Schwangerschaft
Altersbereich	15 bis 85, Durchschnitt: 43
Test HPV (HC II): Sensitivität	93,1 % (95 % KI: 85,8-96,9)
Test HPV (HC II): Spezifität	91,8 % (95 % KI: 91,2-92,4)
Test HPV (HC II): PPW	14,9 % (95 % KI: 12,2-17,9)
Test HPV (HC II): NPW	99,9 % (95 % KI: 99,8-100)
Test HPV Selbstentnahme (HC II): Sensitivität	71,3 % (95 % KI: 61,3-79,6)
Test HPV Selbstentnahme (HC II): Spezifität	89,2 % (95 % KI: 88,5-89,9)
Test HPV Selbstentnahme (HC II): PPW	9,1 % (95 % KI: 7,2-11,4)
Test HPV Selbstentnahme (HC II): NPW	99,6 % (95 % KI: 99,4-99,7)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	59,4 % (95 % KI: 49,2-68,9)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	98,3 % (95 % KI: 98,0-98,6)
Test Zytologie (konv.): PPW	36,1 % (95 % KI: 28,9-44,0)
Test Zytologie (konv.): NPW	99,5 % (95 % KI: 99,2-99,6)
Anmerkungen	- Verifikationsbias möglich - Auch Selbstentnahme der HPV-Proben

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit auffälligen Testresultaten durchgeführt. Neben der Probenentnahme durch Fachkräfte wurden auch selbstentnommene Proben für den HPV-Test analysiert.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings eingesetzt werden sollte<sup>85</sup>.

### 8.2.21 Sankaranarayanan et al. (2004)

<b>Titel</b>	<b>Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India.</b>
Autoren	Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS et al.
Zeitschrift	International journal of cancer. Journal international du cancer 2004;112:341-347
Welcher Zielparame-ter?	CIN 2 / CIN 3 (ohne invasive Karzinome)
Zielparame-ter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	1999 bis 2003
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Indien
Population N =	18085
Einschlusskriterien	Frauen: 25 bis 65 Jahre
Ausschlusskriterien	Frühere Zervixneoplasien, Hysterektomie
Altersbereich?	25 bis 65, Median: 35 (Kolkata 1), 35 (Kolkata 2), 40 (Mumbai), 42 (Trivandrum)
Test HPV (HC II): Sensitivität	Kolkata 1: 45,7 % (95 % KI: 30,9-61,0) Kolkata 2: [keine Zytologie] Mumbai: 69,1 % (95 % KI: 52,9-82,4) Trivandrum: 80,9 % (95 % KI: 66,7-90,0)
Test HPV (HC II): Spezifität	Kolkata 1: 91,7 % (95 % KI: 90,7-92,6) Kolkata 2: [keine Zytologie] Mumbai: 93,6 % (95 % KI: 92,7-94,4) Trivandrum: 94,6 % (95 % KI: 93,9-95,3)
Test HPV (HC II): PPW	-
Test HPV (HC II): NPW	-
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	Kolkata 1: 36,6 % (95 % KI: 22,1-53,1) Kolkata 2: [keine Zytologie] Mumbai: 70,0 % (95 % KI: 53,5-83,4) Trivandrum: 72,3 % (95 % KI: 57,4-84,4)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	Kolkata 1: 87,2 % (95 % KI: 85,9-88,4) Kolkata 2: [keine Zytologie] Mumbai: 98,6 % (95 % KI: 98,1-99,0) Trivandrum: 97,9 % (95 % KI: 97,4-98,3)
Test Zytologie (konv.): PPW	-
Test Zytologie (konv.): NPW	-
Anmerkungen	- Daten aus vier Substudien (Studie Kolkata 2, keine Angaben für Zytologie) - Sensitivität konventionelle Zytologie höher als HPV (HC II) in zwei Substudien

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Studie stellt die Ergebnisse von vier Substudien getrennt dar. Die Frauen wurden zur Studienteilnahme eingeladen, Altersbereich und Ausschlusskriterien entsprechen denen anderer Studien. Kolposkopie / Biopsie wurde bei allen Frauen durchgeführt. Es gibt sowohl für den HPV- als auch für den zytologischen Test deutliche Unterschiede in der Sensitivität zwischen den verschiedenen Substudien. In den Substudien Kolkata 1 und Mumbai hat der HPV-Test eine niedrigere Sensitivität als der konventionelle zytologische.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Testgüte von der Qualität der Durchführung abhängt und der Einsatz von HPV- oder zytologischen Tests zu aufwändig für im Setting für Entwicklungsländer sein könnte<sup>86</sup>.

**8.2.22 Sarian et al. (2005)**

<b>Titel</b>	<b>Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America.</b>
Autoren	Sarian LO, Derchain SF, Naud P et al.
Zeitschrift	Journal of medical screening 2005;12:142-149
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Nicht angegeben, Querschnitt
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Brasilien, Argentinien
Population N =	4195 HC II, 10138 Zytologie (konv.)
Einschlusskriterien	Frauen 18 bis 60 Jahre
Ausschlusskriterien	Atypische Zytologie in letzten zwölf Monaten, Behandlung wegen genitalen Kondyloma, Geschlechtsverkehr in den letzten drei Tagen, immunsuppressive Erkrankungen
Altersbereich?	18 bis 60, Durchschnitt: 38
Test HPV (HC II): Sensitivität	82,8 % (95 % KI: 73,6-92,1)
Test HPV (HC II): Spezifität	86,4 % (95 % KI: 85,3-87,5)
Test HPV (HC II): PPW	8,9 %
Test HPV (HC II): NPW	99,7 %
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	57,9 % (95 % KI: 49,9-66,0)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	98,7 % (95 % KI: 98,5-98,9)
Test Zytologie (konv.): PPW	41,2 %
Test Zytologie (konv.): NPW	99,4 %
Anmerkungen	- Statistische Kontrolle für möglichen Verifikationsbias - Nicht beide Tests (HPV, Zytologie) für alle Frauen

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden zur Studienteilnahme eingeladen. Altersbereich und Ausschlusskriterien entsprechen denen anderer Studien. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Bei einer Subgruppe von testnegativen Frauen wurde auch eine Kolposkopie / Biopsie durchgeführt, die Ergebnisse aber nicht separat berichtet. Es wurden 4195 Frauen mit HC II und 10138 Frauen zytologisch getestet.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test eine höhere Sensitivität, aber eine niedrigere Spezifität aufweist<sup>87</sup>.

**8.2.23 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. 2000;89:529-534
Welcher Zielparameter?	>= CIN 2
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	Januar 1996 bis Oktober 1998
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	

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

Wo durchgeführt?	Deutschland
Population N =	4761
Einschlusskriterien	Frauen: 18 bis 70 Jahre
Ausschlusskriterien	Schwangerschaft, Zervix-Konisation, Hysterektomie, atypische Zytologie in den letzten zwölf Monaten
Altersbereich?	18 bis 70, Median: 35
Test HPV (PCR): Sensitivität	89,4 % (95 % KI: 80,5-98,5)
Test HPV (PCR): Spezifität	93,9 % (95 % KI: 93,2-94,6)
Test HPV (PCR): PPW	35,8 % (95 % KI: 30,4-41,3)
Test HPV (PCR): NPW	99,6 % (95 % KI: 99,3-100)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	20,0 % (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: 96,9-98,0)
Anmerkungen	Statistische Korrektur für möglichen Verifikationsbias

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert.  
PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings in die Studie eingeschlossen. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test im Zervixkarzinomscreening eingesetzt und dass bei HPV-negativen Frauen das Screeningintervall verlängert werden kann<sup>92</sup>.

**8.2.24 Shastri et al. (2005)**

<b>Titel</b>	<b>Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India.</b>
Autoren	Shastri SS, Dinshaw K, Amin G et al.
Zeitschrift	Bulletin of the World Health Organization 2005;83:186-194
Welcher Zielparameter?	CIN 2 / CIN 3 (nachträglicher Ausschluss von invasiven Karzinomen für konservative Testung)
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	2001 bis 2003
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Indien
Population N =	4039
Einschlusskriterien	Frauen: 30 bis 65 Jahre
Ausschlusskriterien	Frühere Zervixneoplasien, Hysterektomie
Altersbereich?	30 bis 65
Test HPV (HC II): Sensitivität	62,0 % (95 % KI: 47,2-75,4)
Test HPV (HC II): Spezifität	93,5 % (95 % KI: 92,6-94,3)
Test HPV (HC II): PPW	12,1 %
Test HPV (HC II): NPW	99,4 %
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	57,4 % (95 % KI: 43,2-70,8)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	98,6 % (95 % KI: 98,2-99,0)
Test Zytologie (konv.): PPW	37,8 %
Test Zytologie (konv.): NPW	99,4 %
Testkombination 1	HPV (HC II) und Zytologie (konv.) positiv

**Fortsetzung: Shastri et al. (2005)**

Testkombination 1: Sensitivität	46,8 % (95 % KI: 32,1-61,9)
Testkombination 1: Spezifität	99,4 % (95 % KI: 99,1-99,7)
Testkombination 1: PPW	53,7 %
Testkombination 1: NPW	99,2 %
Testkombination 2	HPV (HC II) oder Zytologie (konv.) positiv
Testkombination 2: Sensitivität	72,3 % (95 % KI: 57,4-84,4)
Testkombination 2: Spezifität	92,8 % (95 % KI: 91,8-93,6)
Testkombination 2: PPW	12,7 %
Testkombination 2: NPW	99,6 %
Anmerkungen	Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Die Frauen wurden zur Studienteilnahme eingeladen. Altersbereich und Ausschlusskriterien entsprechen denen anderer Studien. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt. Neben den Gütekriterien für den HPV- und den zytologischen Test wurden auch die Gütekriterien für die Kombination beider Verfahren angegeben.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Zytologie als einzelner Test die beste Balance von Sensitivität und Spezifität aufweist<sup>93</sup>.

**8.2.25 Syrjänen et al. (2002)**

<b>Titel</b>	<b>Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former Soviet Union.</b>
Autoren	Syrjänen S, Shabalova IP, Petrovichev N et al.
Zeitschrift	Journal of lower genital tract disease 2002;6:97-110
Welcher Zielparameter?	>= CIN 3
Zielparameter erfasst mit	Kolposkopie, Biopsie
Test 1	HPV (HC II und PCR)
Test 2	Zytologie (konv.)
Probenentnahme durch	Fachkräfte: x Selbstentnahme:
Laufzeit	1998 bis 1999
Falls Längsschnitt: Dauer „Follow Up“?	
Wo durchgeführt?	Russland, Weißrussland, Lettland
Population N =	3175
Einschlusskriterien	Frauen: 15 bis 85 Jahre
Ausschlusskriterien	-
Altersbereich?	15 bis 85, Durchschnitt: 33
Test HPV (HC II & PCR): Sensitivität	96,6 % (95 % KI: 90,0-100)
Test HPV (HC II & PCR): Spezifität	15,9 % (95 % KI: 10,6-21,2)
Test HPV (HC II & PCR): PPW	15,1 % (95 % KI: 9,9-20,3)
Test HPV (HC II & PCR): NPW	96,8 % (95 % KI: 90,3-100)
Test Zytologie (konv.): Sensitivität	64,0 % (95 % KI: 44,8- 83,2)
Test Zytologie (konv.): Spezifität	89,1 % (95 % KI: 84,5-93,7)
Test Zytologie (konv.): PPW	44,4 % (95 % KI: 28,8-61,0)
Test Zytologie (konv.): NPW	94,8 % (95 % KI: 91,2-98,4)
Anmerkungen	- Keine reine Screeningpopulation - Verifikationsbias möglich

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HC = Hybrid Capture. HPV = Humaner Papillomavirus. NPW = Negativer prädiktiver Wert. PCR = Polymerase-Kettenreaktion. PPW = Positiver prädiktiver Wert. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.

Es wurden Frauen im Rahmen des routinemäßigen Zervixkarzinomscreenings und Frauen, die wegen anderer Indikationen gynäkologische Kliniken aufsuchten in die Studie eingeschlossen, d. h. es



handelt sich um keine reine Screeningpopulation. Ausschlusskriterien sind nicht angegeben. Kolposkopie / Biopsie wurde standardmäßig nur bei Frauen mit atypischen Testresultaten durchgeführt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der HPV-Test sensitiver aber weniger spezifisch als der zytologische Test ist<sup>98</sup>.

### **8.3 Qualitative Ergebnisse - Ökonomie**

In der folgenden Übersicht werden jene 15 gesundheitsökonomischen Studien kurz skizziert, die nach der Synthese der relevanten Literatur identifiziert wurden evtl. relevante gesundheitsökonomische Informationen zu enthalten.

Nach einer ersten Betrachtung der relevanten Studien soll anschließend ein systematischer Überblick aus den Studien erarbeitet werden, die nach der detaillierten Besprechung als besonders relevant gelten können.

**Tabelle 8: Überblick über die berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien**

<b>Autor</b>	<b>Gegenstand</b>	<b>Screeningpunkt</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Art der ökonomischen Evaluation / Bewertung</b>	<b>Kommentar</b>
Bidus et al. (2006) <sup>8</sup>	HPV + „liquid based“ Zytologie vs. HPV + liquid-based Zytologie bei Frauen mit ASC-US nach Zytologie	Sekundärscreening	„Liquid based“ Zytologie + HPV bei ASC-US ist kosteneffektiv bei zweijährigem Intervall	Modellierung Studie beruht auf dem gleichen Modell wie Maxwell (2002). (Kosteneffektivität pro gewonnenem Lebensjahr)	Screening beginnt bereits bei 18 Jahren. Modell stark auf die Anforderungen und Bedingungen in der US-Armee zugeschnitten. Zudem keine Betrachtung der wesentlich günstigeren konventionellen Zytologie, die über eine vergleichbare Effizienz verfügt.
Cuzick et al. (1999) <sup>23</sup>	PAP vs. HPV vs. PAP + HPV	Primärscreening	HPV effektiv in Subgruppen	Modellierung Voller HTA-Bericht im englischen Setting	Vorstufen und Krebserkrankungen sind ebenfalls ohne HPV-Infektion möglich. Eingeflossene Daten eher veraltet
Gamzu et al. (2002) <sup>35</sup>	PAP vs. HPV	Sekundärscreening (Patienten – „Follow Up“ für CIN 1 nach PAP)	HPV ist kosteneffektiv beim „Follow Up“-Management. Die Kosten pro zusätzlich entdecktem Fall von mind. CIN 2 lagen bei USD 1457.	Klinische Vergleichsstudie mit ökonomischem „Piggy-Back“ - Design	Aussagekraft begrenzt. Ergebnisse beschränkt auf Sekundärscreening.
Goldie et al. (2001) <sup>41</sup>	PAP vs. orientierende visuelle Untersuchung vs. HPV	Primärscreening in Entwicklungsländern	HPV-Screening ab einem Intervall von drei Jahren ist kosteneffektiv vs. alle Alternativen	Modellierung (Kosteneffektivität, gewonnene Lebensjahre)	Aussage stark bezogen auf Entwicklungsländer. Eventuell Informationen für Intervall zu entnehmen.
Goldie et al. (2004) <sup>39</sup>	Kein Screening vs. PAP vs. „liquid based“ Zytologie + HPV bei ASC-US vs. HPV + PAP bei Frauen über 30	Primärscreening	Ein Screening alle zwei oder drei Jahre, entweder mit „liquid based“ Zytologie + HPV bei ASC-US oder HPV + PAP bei Frauen über 30 ist effektiver in Hinblick auf vermiedene Zervixkarzinome und verursacht geringere Kosten in der gesamten Lebenszeit.	Modellierung (Kosteneffektivität)	Sehr robustes, handwerklich gut erstelltes Modell. Die führenden Forscher auf dem Gebiet sind die Autoren. Weitreichende multivariate Sensitivitätsanalysen für alle Faktoren. Hohe Aussagekraft für Deutschland, da auch die Kosten stark variiert wurden.

Fortsetzung Tabelle 8: Überblick über die berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien

Autor	Gegenstand	Screeningpunkt	Ergebnis	Art der ökonomischen Evaluation / Bewertung	Kommentar
Hughes et al. (2005) <sup>48</sup>	Kolposkopie vs. wiederholter PAP vs. PAP + Reflex HPV vs. „liquid-based“ Zytologie + HPV	Sekundärscreening („Follow Up“ für Grenzbefunde (ASC-US))	Liquid-based Zytologie + HPV ist die kosteneffektivste Strategie	Modellierung (Kosteneffektivität)	Kein Primärscreening. Primärer Fokus der Studie sind die richtig positiven Fälle unter den ASC-US - Patientinnen
Kim et al. (2002) <sup>53</sup>	Kolposkopie vs. nichts unternehmen vs. HPV-Triage (zwei bzw. drei „Follow Up“)	Sekundärscreening („Follow Up“ für Grenzbefunde (ASC-US))	HPV-Triage bietet zumindest die gleiche Lebenserwartung bei gleichzeitiger Kosteneffektivität vs. alle Alternativen.	Modellierung (Kosteneffektivität, gewonnene Lebensjahre und Nutzwerte, QALY)	Kein Primärscreening. Akzeptable Kostenrelationen. Solides Modell mit umfangreichen Sensitivitätsanalysen und Alternativen.
Kim et al. (2005) <sup>52</sup>	Bestehende Screeningprogramme in vier europäischen Ländern vs. PAP + HPV bei ASC-US vs. PAP bis 30 und PAP + HPV ab 30	Primärscreening	Beide Alternativen zur Implementierung von HPV-Tests waren in allen Ländern dem Status Quo überlegen und kosteneffektiv.	Modellierung (Kosteneffektivität pro gewonnenem Lebensjahr)	Handwerklich sehr saubere Studie. Umfangreiche Sensitivitätsanalysen, Kosten pro gewonnenem Lebensjahr gingen in allen Ländern nicht über USD 13000 hinaus. Anwendung für Deutschland zu erwägen.
Kulasingam et al. (2006) <sup>60</sup>	HPV-Kolposkopie wiederholter PAP mit Kolposkopie ab HSIL	Sekundärscreening („Follow Up“ für Grenzbefunde (ASC-US))	HPV-Test ist kosteneffektiv und sensitiver in der Entdeckung von CIN 3	Modellierung (Kosteneffektivität pro entdecktem Fall mit CIN 3)	Verglichen mit sofortiger Kolposkopie verursacht die Testung auf HPV inkrementelle Kosten von nur USD 3517. Solides Modell von allen führenden Forschern auf diesem Gebiet.
Legood et al. (2006) <sup>64</sup>	Konventionelle Zytologie vs. „liquid-based“ Zytologie in Kombination mit verschiedenen HPV-Testintervallen	Sekundärscreening („Follow Up“ für Grenzbefunde)	HPV-Testung ist in dieser Subgruppe von Patienten kosteneffektiv mit sehr niedrigen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (5528 Euro bei Frauen ab 35 und 9761 Euro bei Frauen ab 25 Jahren). Allerdings steigt die Rate der Kolposkopien bei gleichzeitig sinkenden Arztbesuchen wegen PAP.	Modellierung (Kosteneffektivität pro gewonnenem Lebensjahr)	Ergebnis positiv für HPV-Testen trotz der Verwendung der kostenintensiveren „liquid-based“ Zytologie. Solides Modell mit umfangreichen Alternativen und Sensitivitätsanalysen.

Fortsetzung Tabelle 8: Überblick über die berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien

Autor	Gegenstand	Screeningpunkt	Ergebnis	Art der ökonomischen Evaluation / Bewertung	Kommentar
Mandelblatt et al. (2002) <sup>68</sup>	18 verschiedene Strategien (PAP vs. HPV vs. HPV + PAP mit verschiedenen Alterskohorten und Längen des Intervalls)	Primärscreening	HPV + PAP alle zwei Jahre bis zum 75. Lebensjahr liefert zusätzlich gewonnene Lebensjahre in einem akzeptablen Kosteneffektivitätsratio	Modellierung (Kosteneffektivität anhand von Kosten / QALY)	Sehr hochwertige, handwerklich saubere Studie, in der viele unterschiedliche Intervalle und Verfahren gegeneinander verglichen werden. Hochrangige Autoren.
Maxwell et al. (2002) <sup>69</sup>	Konventionelle Zytologie vs. liquid-based Zytologie vs. HPV + „liquid-based“ Zytologie	Primärscreening	HPV + „liquid-based“ Zytologie ist kosteneffektiv (d. h. Kosten / QALY < USD 50000) bei einem Intervall ab drei Jahren	Modellierung (Kosteneffektivität anhand von Kosten / QALY)	Handwerklich saubere Studie, gute Sensitivitätsanalysen und Alternativenbetrachtung
Mittendorf et al. (2003) <sup>73</sup>	HPV vs. PAP vs. PAP + HPV vs. kein Screening	Primärscreening	Die Einbindung eines HPV-Tests ist kosteneffektiv gegenüber PAP. Allerdings wird bei den Alternativen mit HPV-Test angenommen, dass die Screeningintervalle verlängert werden können.	Modellierung (Kohortenstudie, Kosteneffektivität pro gewonnenem Lebensjahr)	Übertragung auf die Durchschnittsbevölkerung nur eingeschränkt möglich, da eine Geburtskohorte ab dem 25. Lebensjahr über 25 Jahre verfolgt wird und die relevante Screeningpopulation somit nicht abgedeckt ist. Die Kosteneffektivität bedingt eine Verlängerung des Intervalls auf fünf Jahre, andere Intervalle werden nicht berechnet.
Sherlaw-Johnson et al. (2004) <sup>94</sup>	PAP vs. PAP + HPV-Triage vs. verschiedene Strategien mit Wechsel nach Alter, auch „liquid-based“ Zytologie	Primärscreening	Die Vorteilhaftigkeit der „liquid-based“ Zytologie scheint nicht gegeben zu sein, HPV ist im fünf-Jahresintervall ähnlich kosteneffektiv wie dreijährige Kombinationen mit PAP	Modellierung (Kosteneffektivität)	Solide durchgeführte Studie mit angemessenen Sensitivitätsanalysen, HPV zwingend für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms
van Ballegooijen et al. (1997) <sup>4</sup>	HPV vs. PAP vs. HPV + PAP	Primärscreening	Die Vorteilhaftigkeit von HPV-Screening vs. PAP-Abstrich hängt stark von klinischen Parametern ab. HPV vs. PAP kosteneffektiv bei der Wahl der weichsten klinischen Inputs. Kosteneffektivität mit den konservativsten klinischen Inputs vergleichbar zwischen HPV vs. HPV + PAP	Modellierung (Kosteneffektivität)	Eine theoretische Kohorte wird gewählt. Die Ergebnisse sind stark vom Input abhängig. Wahl der Anfangsalters beim Screening entscheidend. Frauen ab 30 werden empfohlen.

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. HSIL = ??? PAP = Test nach Papanicolaou. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USD = Amerikanischer Dollar.

### 8.3.1 Bidus et al. (2006)

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness analysis of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening</b>
Autoren	Bidus A, Maxwell GL, Kulasingam S et al.
Zeitschrift	Obstet Gynecol. 2006 May;107(5):997-1005
Studienfrage	Evaluierung der medizinischen und ökonomischen Outcomes verschiedener Screeningmethoden bei Angehörigen des Militärs
Studientyp	Markov-Modellierung für eine Kohorte von 100000 Frauen
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro Lebensjahr
Technologien	HPV + „liquid based“ Zytologie vs. HPV + „liquid based“ Zytologie bei Frauen mit ASC-US nach Zytologie
Screeningintervalle	Ein bis drei Jahresintervalle in Kombinationen
Setting	USA
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Staatliche Versorgung durch das Militär
Sensitivitätsanalyse	Univariate Analysen, z. B. Kosten des Tests
Kostenkomponenten	Direkte Kosten, zusätzliche der zeitliche Aufwand für Patienten für Untersuchungen und Therapien, hier als indirekte Kosten definiert
Zeitraum für Modellierung	18 bis 85
Schlussfolgerungen der Autoren	Im Setting der US-Armee scheint ein Screening unter Einbindung der „liquid-based“ Zytologie und eines HPV-Tests bei unklaren Befunden kosteneffektiv zu sein. Dies gilt auch, wenn indirekte Kosten nicht mit berücksichtigt werden.
Anmerkungen	Grundmodell auch von Maxwell et al. <sup>69</sup> genutzt

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Bidus et al.<sup>8</sup> berücksichtigen in ihrem Modell leider nicht die wesentlich kostengünstigere herkömmliche Zytologie, sondern vorrangig die „liquid based“ Zytologie, für die keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Kosteneffektivität innerhalb des deutschen Settings vorliegen<sup>96</sup>. Diese Methode nimmt bei der Behandlung in Deutschland zudem keine herausragende Rolle ein. Ferner ist die Studiensituation auf das Setting der Erstattung innerhalb des Leistungspakets des US-Militärs zugeschnitten.

Obwohl die Modellierung nach den vorliegenden Informationen aus der Veröffentlichung technisch sauber durchgeführt ist, können die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt auf die deutsche Versorgungssituation übertragen werden.

### 8.3.2 Cuzick et al. (1999)

<b>Titel</b>	<b>A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme</b>
Autoren	Cuzick J, Sasieni P, Davies P et al.
Zeitschrift	Health Technol Assess. 1999;3(14):i-iv, 1-196
Studienfrage	Klärung der Frage, inwieweit ein HPV-Test in das bestehende primäre Screeningprogramm entweder allein oder in Verbindung mit der Zytologie eingefügt werden kann. Weiterhin soll geklärt werden, ob ein HPV-Test im sekundären Screening Sinn macht und welcher zukünftige Forschungsbedarf besteht.
Studientyp	Zwei Modellierungen mit unterschiedlichen Settings
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Kosten pro gewonnenem Lebensjahr

**Fortsetzung: Cuzick et al. (1999)**

Technologien	PAP vs. HPV vs. PAP + HPV
Screeningintervalle	Drei- und Fünf-Jahresintervalle
Setting	UK
Diskontierung	Keine Diskontierung
Perspektive	NHS
Sensitivitätsanalyse	-
Kostenkomponenten	Eine ganze Bandbreite von direkten Kostendaten wurde eingebunden
Zeitraum für Modellierung	Der Geburtsjahrgang 1955 wurde betrachtet
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Sensitivität ist im Gegensatz zur Spezifität der Zytologie überlegen. Die Evidenz reicht zum Zeitpunkt der Studie noch nicht aus, um den HPV-Test für das gesamte Primärscreening zu empfehlen. In Subgruppen (z. B. Borderline-Befunde) ist die hohe Sensitivität von Vorteil. Weitere Modellierungen werden angeregt.
Anmerkungen	-

HPV = Humaner Papillomavirus. NHS = National Health Service. PAP = Test nach Papanicolaou. UK = Vereinigtes Königreich.

Cuzick et al.<sup>23</sup> legten mit dem HTA-Bericht des NICE einen sehr strukturierten Überblick über die zu dem Zeitpunkt existierende Evidenz vor. Das Modell, das sie in dem Review vorstellen, ist als Grundstein für folgende Modellierungen zu verstehen. So lagen zu dem Zeitpunkt noch keine verlässlichen Daten aus lang laufenden klinischen Studien vor, die mittlerweile existieren. Sie kommen so auch letztendlich zu keiner klaren Aussage, vermuten aber eine medizinische, wie auch Kosteneffektivität, die aber aufgrund der dünnen Datenlage nicht stark artikuliert wird.

**8.3.3 Gamzu et al. (2002)**

<b>Titel</b>	<b>Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1</b>
Autoren	Gamzu R, Almog B, Levin I et al.
Zeitschrift	Gynecol Oncol. 2002 Aug;86(2):129-33
Studienfrage	Evaluation der klinischen und ökonomischen Implikationen, wenn HPV-Tests in den „Follow Up“ von Frauen mit CIN 1 eingebunden würde.
Studientyp	Klinische Studie mit ökonomischem „Piggy-Back“-Design
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Kosten pro zusätzlich identifiziertem Zervixkarzinom
Technologien	PAP vs. HPV („Follow Up“ für CIN 1+ nach PAP)
Screeningintervalle	-
Setting	Israel
Diskontierung	Nein
Perspektive	Nicht klar, wahrscheinlich Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Nein
Kostenkomponenten	Direkte Kosten, welche Bereiche genau, bleibt unklar, da die Zusammensetzung der Interventionskosten nicht erläutert wird
Zeitraum bei Modellierung	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Das Testen auf HPV ist beim „Follow Up“ von Patientinnen mit CIN 1 sowohl klinisch als auch ökonomisch vorteilhafter als Zytologie.
Anmerkungen	-

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou.

Gamzu et al.<sup>35</sup> wählten für die Analyse eine Kohorte, die von einer gesicherten Diagnose von CIN 1 betroffen war. Im Verlauf der Studie sollte evaluiert werden, ob es Subgruppen gibt, bei denen eine Progression zu späteren Vorstufen eher wahrscheinlich ist.

Die Ergebnisse der ökonomischen Analyse sind somit durch die Anlage der Studie beeinflusst. Das Vorliegen einer HPV-Infektion ist in den allermeisten Fällen Voraussetzung für die Erkrankung an einem Zervixkarzinom, was in vielen Modellen auch so als Annahme einfließt. Die Ergebnisse sind in ihrer Aussage nicht auf das deutsche Setting übertragbar.

### 8.3.4 Goldie et al. (2001)

<b>Titel</b>	<b>Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness</b>
Autoren	Goldie S, Kuhn L, Denny L et al.
Zeitschrift	JAMA. 2001 Jun 27;285(24):3107-15
Studienfrage	Evaluierung der Kosteneffektivität verschiedener Screeningverfahren in niedriger entwickelten Regionen unter Einbindung regionaler Datensätze
Studientyp	Mathematische Modellierung einer theoretischen Kohorte von 30-jährigen Frauen
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Kosten über die Restlebenszeit, gewonnene Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro gewonnenem Lebensjahr
Technologien	PAP vs. orientierende Untersuchung vs. HPV
Screeningintervalle	Verschiedene Jahresintervalle bis zu drei Jahren, alternativ nur ein Test im gesamten Leben
Setting	Südafrika
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Gesellschaftliche Perspektive
Sensitivitätsanalyse	Multivariat
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	30 bis zum Tod
Schlussfolgerungen der Autoren	HPV war der Zytologie überlegen. HPV reduzierte die Inzidenz beim Zervixkarzinom über die gesamte Lebenszeit bei einmaliger Testung um 27 %, Zytologie mit zwei Besuchen reduzierte die Inzidenz um 19 %.
Anmerkungen	Primärscreening in Entwicklungsländern

HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou.

Goldie et al.<sup>41</sup> führten die vorliegende Modellierung spezifisch für die Versorgungssituation in Entwicklungsländern, hier Südafrika, durch. Es existiert eine neuere Studie von der Studiengruppe, die sich ebenfalls mit der Effizienz in Entwicklungsländern auseinandersetzt und zu ähnlichen Ergebnissen kommt<sup>38</sup>. Die Studie ist auf hohem wissenschaftlichem Standard durchgeführt. Die Ergebnisse sind für das deutsche Setting nicht anwendbar.

### 8.3.5 Goldie et al. (2004)

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more</b>
Autoren	Goldie S, Kim J, Wright TC
Zeitschrift	Obstet Gynecol. 2004 Apr;103(4):619-31
Studienfrage	Evaluierung 16 verschiedener Screeningverfahren für die US-Bevölkerung
Studientyp	Mathematische Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inzidenz, Lebenserwartung, Kosten über gesamtes Leben und inkrementelle Kosteneffektivitätsraten

**Fortsetzung: Goldie et al. (2004)**

Technologien	Kein Screening vs. PAP vs. „liquid-based“ Zytologie + HPV bei ASC-US vs. PAP bis 30, danach PAP + HPV
Screeningintervalle	Ein- bis Vier-Jahresintervalle (insgesamt somit 16 Strategien)
Setting	USA
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Gesellschaftliche Perspektive
Sensitivitätsanalyse	Multivariat
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	18 bis Tod
Schlussfolgerungen der Autoren	Für Frauen über 30 Jahre bewirkt ein zwei oder dreijähriger Zyklus beim Screening mit entweder HPV + Zytologie oder Zytologie + HPV bei unklarem Befund eine niedrigere Lebensinzidenz und ist zudem günstiger als Zytologie im jährlichen Abstand.
Anmerkungen	Übergang zwischen einzelnen Gesundheitszuständen ist innerhalb des Modells monatlich möglich.

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. USA = Vereinigte Staaten von Amerika

Goldie et al.<sup>39</sup> haben in der vorliegenden Untersuchung alle Inputparameter klar strukturiert genannt, umfassende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt und die Ergebnisse sowohl bei den Kosten als auch beim Outcome diskontiert. Methodisch eine sehr hochwertige Studie, die nach derzeitigem Standard angefertigt wurde.

Aufgrund der Überprüfung der Ergebnisse in umfangreichen Sensitivitätsanalysen könnten die Erkenntnisse aus dieser Studie eingeschränkt Anwendung auf das deutsche Versorgungssetting finden.

**8.3.6 Hughes et al. (2005)**

<b>Titel</b>	<b>A cost-effectiveness analysis of four management strategies in the determination and follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance</b>
Autoren	Hughes A, Glazner J, Barton P et al.
Zeitschrift	Diagn Cytopathol. 2005 Feb;32(2):125-32
Studienfrage	Evaluierung der Kosteneffektivität von vier „Follow Up“-Strategien für ASC-US-Fälle nach Zytologie
Studientyp	Modellierung für vier altersspezifische Kohorten von je 10000 Frauen
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Kosteneffektivität
Technologien	HPV + „liquid-based“ Zytologie vs. PAP + HPV bei Frauen mit unklarem Befund vs. Kolposkopie vs. PAP
Screeningintervalle	-
Setting	USA
Diskontierung	Nein
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Nein
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	Zeitraum der Betrachtung ist ein Jahr
Schlussfolgerungen der Autoren	Strategien, die eine Einbindung von HPV-Tests bei der Nachverfolgung von unklaren Befunden beinhalten, sind kosteneffektiv gegenüber allen anderen Strategien.
Anmerkungen	-

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. USA = Vereinigte Staaten von Amerika



Die Studie von Hughes et al.<sup>48</sup> beschäftigt sich nicht mit der Einbindung eines HPV-Tests in ein Primärscreening, sondern in die Verfolgung von „Follow Up“-Untersuchungen nach unklaren Befunden. In diesem Bereich sind Strategien unter Einbindung eines HPV-Tests kosteneffektiv.

Die Studie hat einige methodische Mängel, einen sehr kurzen Betrachtungszeitraum und liefert somit nur bedingt brauchbare Informationen.

### 8.3.7 Kim et al. (2002)

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance</b>
Autoren	Kim J, Wright T, Goldie S
Zeitschrift	JAMA. 2002 May 8;287(18):2382-90
Studienfrage	Evaluierung der Kosteneffektivität von verschiedenen „Follow Up“-Strategien für ASC-US-Fälle nach Zytologie, um Empfehlungen für nationale „Guidelines“ zu unterstützen.
Studientyp	Mathematisches Modell
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Gewonnene Lebensjahre, QALY und inkrementelle Kosteneffektivität der einzelnen Verfahren
Technologien	Nichts unternehmen vs. HPV bei Frauen mit unklarem Befund (zwei bzw. drei „Follow Up“) vs. Kolposkopie
Screeningintervalle	Ein bis drei Jahre
Setting	USA
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Kosten für Kostenträger und zusätzlich Kosten für Patientin
Sensitivitätsanalyse	Multivariat
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	13 bis Tod
Schlussfolgerungen der Autoren	Screening im Abstand von zwei oder drei Jahren war kosteneffektiv gegenüber jährlichen Abständen. HPV-Triage nach unklarem Befund war klinisch vergleichbar mit sofortiger Kolposkopie, gleichfalls jedoch kostengünstiger.
Anmerkungen	Übergang zwischen einzelnen Gesundheitszuständen ist innerhalb des Modells monatlich möglich. Modifikation des Modells von Goldie et al. <sup>39</sup> .

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. HPV = Humaner Papillomavirus. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Studie von Kim et al.<sup>53</sup> beschäftigt sich nicht mit der Einbindung eines HPV-Tests in ein Primärscreening, sondern in die Verfolgung von „Follow Up“-Untersuchungen nach unklaren Befunden.

Die Ergebnisse dieser sicher auch für das deutsche Setting interessanten Fragestellung sind vergleichbar mit den Ergebnissen der vorhergehenden Studie von Hughes et al.<sup>48</sup>, im Vergleich dazu jedoch methodisch überlegen. Die Studie ist auf sehr hohem methodischem Niveau angefertigt und sollte somit auch für Deutschland relevante Hinweise für die Nachsorge unklarer Befunde enthalten.

### 8.3.8 Kim et al. (2005)

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy</b>
Autoren	Kim J, Wright T, Goldie S
Zeitschrift	J Natl Cancer Inst. 2005 Jun 15;97(12):888-95
Studienfrage	Die derzeitigen Screeningprogramme in vier europäischen Ländern sollen auf ihre Kosteneffektivität bei Einführung zwei neuer Alternativen (HPV-Triage und Primärkombination) hin evaluiert werden.

**Fortsetzung: Kim et al. (2005)**

Studientyp	Mathematische Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro gewonnenem Lebensjahr
Technologien	Bestehende Screeningprogramme in vier europäischen Ländern (PAP) vs. HPV + PAP bei Frauen mit ASC-US vs. PAP bis 30 und PAP + HPV ab 30
Screeningintervalle	Drei und fünf Jahre, zusätzlich für UK alle drei Jahre bis 40, dann alle fünf Jahre
Setting	UK, Frankreich, Italien, Niederlande
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Gesellschaftliche Sicht
Sensitivitätsanalyse	Umfangreiche univariate Analysen
Kostenkomponenten	Direkte Kosten, zusätzlich der Aufwand für Patienten
Zeitraum für Modellierung	UK: 20 bis 65, NL: 30 bis 60, F und I: 25 bis 65. Modellierung bis zum Tod durchgeführt
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Effizienz bestehender Screeningprogramme lässt sich in allen vier Ländern durch die untersuchten Alternativen zu akzeptablen Kostennutzenrelationen steigern.
Anmerkungen	In den einzelnen Ländern wurden unterschiedliche Complianceraten nach lokalen Daten berücksichtigt, die von 60 % (F) bis 84 % (UK) reichen, um ein realistischeres Bild der Versorgung zu zeichnen.

ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance. F = Frankreich. HPV = Humaner Papillomavirus. I = Italien. NL = Niederlande. PAP = Test nach Papanicolaou. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

In der vorliegenden Studie von Kim et al.<sup>52</sup> werden die bestehenden Screeningprogramme von vier europäischen Ländern daraufhin überprüft, welche Aussagen über die Kosteneffektivität gemacht werden können, wenn ein HPV-Test in Kombination ab dem 30. Lebensjahr bzw. eine HPV-Triage nach unklarem Befund eingeführt wird.

Für alle Länder wurden lokale Kostendaten und medizinische Daten in das Modell implementiert. Vermutlich aufgrund von Platzrestriktionen werden die eingeflossenen spezifischen Kostendaten oder die Berechnung der individuellen Patientenkosten nicht detailliert berichtet, so dass die Transparenz in diesem Punkt leicht eingeschränkt ist. Im Ergebnis, auch unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen, kann für alle betrachteten Länder eine medizinische Überlegenheit bei beiden neuen Alternativen gegenüber den bestehenden Programmen beobachtet werden.

Die inkrementellen Kosteneffektivitäten bei der HPV-Triage lagen unter USD 13000, bei der Primärkombination in Abhängigkeit vom Intervall von USD 9800 bis USD 75900. Damit bewegt sich vor allem die Triage weit innerhalb anerkannter Grenzparameter. Somit folgern die Autoren, dass sich durch die Einbindung des HPV-Tests die Effizienz bestehender Programme steigern lassen könnte. Die Studie ist auf sehr hohem wissenschaftlichem Niveau von einer erfahrenen Autorengruppe durchgeführt worden.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das deutsche Setting ist aufgrund der Berücksichtigung von vier europäischen Ländern, die teilweise über ähnliche Screeningprogramme wie Deutschland verfügen, zumindest eingeschränkt gegeben. Die Intervalle für die Programme in den gewählten Ländern sind zudem höher angesetzt als dies in Deutschland praktiziert wird, so dass die Übertragbarkeit auch bei Unterschieden in der jeweiligen Programmstruktur nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

### 8.3.9 Kulasingam et al. (2006)

<b>Titel</b>	<b>Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance / low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS)</b>
Autoren	Kulasingam S, Kim J, Lawrence W et al.
Zeitschrift	J Natl Cancer Inst. 2006 Jan 18;98(2):92-100
Studienfrage	Untersuchung der Kosteneffektivität der HPV-Triage bei Grenzbefunden im Vergleich zu sofortiger Kolposkopie oder bis zu dreifacher Zytologie.
Studientyp	Mathematische Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Kosten pro zusätzlich identifiziertem CIN 3
Technologien	HPV-Triage vs. Kolposkopie vs. PAP mit bis zu drei Untersuchungen
Screeningintervalle	-
Setting	USA
Diskontierung	Nein, wegen des kurzen Zeithorizonts
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Umfangreiche univariate Analysen
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	Zwei Jahre
Schlussfolgerungen der Autoren	Die HPV-Triage ist eine ökonomisch gangbare Alternative im Vergleich zur Mehrfachuntersuchung mittels PAP, die inkrementellen Kosten betragen pro zusätzlich entdeckter CIN 3 USD 3500. Kolposkopie verglichen mit PAP ist nur unter eingeschränkten Bedingungen kosteneffektiv.
Anmerkungen	Basierend auf den Ergebnissen einer klinischen Studie von zwei Jahren wurden die medizinischen Ergebnisse mit einer Kosteneffektivitätsanalyse verknüpft

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia. HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

Die Studie von Kulasingam et al.<sup>60</sup> bildet kein Primärscreening ab. Die Ergebnisse zur Nachuntersuchung bei unklaren oder grenzwertigen Befunden decken sich gesundheitsökonomisch mit bereits besprochenen Resultaten anderer Autoren.

### 8.3.10 Legood et al. (2006)

<b>Titel</b>	<b>Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies</b>
Autoren	Legood R, Gray A, Wolstenholme J et al.
Zeitschrift	BMJ. 2006 Jan 14;332(7533):79-85
Studienfrage	Evaluierung inkrementeller Effekte auf die Lebenszeit, Kosten und die Kosteneffektivität bei „Follow Up“ nach Grenzbefunden
Studientyp	Markov-Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro Lebensjahr
Technologien	Konventionelle Zytologie vs. „liquid-based“ Zytologie in Kombination mit verschiedenen HPV-Testintervallen
Screeningintervalle	Drei Jahre bei Frauen unter 50, fünf Jahre darüber
Setting	UK
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Univariate Analysen

**Fortsetzung: Legood et al. (2006)**

Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	Altersgruppe: 25 bis 64
Schlussfolgerungen der Autoren	Der HPV-Test ist in dieser Subgruppe von Patienten kosteneffektiv mit sehr niedrigen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (5528 Euro bei Frauen ab 35 und 9761 Euro bei Frauen ab 25 Jahren). Allerdings steigt die Rate der Kolposkopien bei gleichzeitig sinkenden Arztbesuchen wegen PAP.
Anmerkungen	-

HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. UK = Vereinigtes Königreich.

Das Modell von Legood et al.<sup>64</sup> für das Setting innerhalb des National Health Service in Großbritannien bildet das Sekundärscreening nach Grenzbefunden ab. Wie bei vorigen Autoren kommt die Studie bei der HPV-Triage zu positiven Ergebnissen sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht.

Das Modell ist handwerklich sehr solide ausgeführt, die Ergebnisse sind auf die deutsche Situation nicht ohne Anpassung übertragbar.

**8.3.11 Mandelblatt et al. (2002)**

<b>Titel</b>	<b>Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer</b>
Autoren	Mandelblatt J, Lawrence W, Womack S et al.
Zeitschrift	JAMA. 2002 May 8;287(18):2372-81
Studienfrage	Evaluation eines Primärscreenings hinsichtlich der Kosten für die Gesellschaft und der gewonnenen Lebensqualität
Studientyp	Mathematische Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Kosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY)
Technologien	18 verschiedene Strategien (PAP vs. HPV vs. HPV + PAP mit verschiedenen Alterskohorten und Längen des Intervalls)
Screeningintervalle	Zwei- und Drei-Jahresintervalle
Setting	USA
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Multivariat
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	20 bis 65, 75 oder Tod
Schlussfolgerungen der Autoren	HPV + PAP alle zwei Jahre bis zum 75. Lebensjahr liefert zusätzlich gewonnene Lebensjahre in einer akzeptablen Kosteneffektivitätsrelation.
Anmerkungen	Erkrankung an Zervixkarzinom auch ohne HPV-Infektion möglich.

HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Ergebnisse der Modellierung von Mandelblatt et al.<sup>68</sup> beinhalten als einzige Studie qualitätskorrigierte Lebensjahre als Outcomeparameter. Es ist allerdings nicht ganz klar, wie diese ermittelt wurden, da hierüber keine genauen Angaben in der Veröffentlichung gemacht werden. Die Werte für die einzelnen bewerteten Gesundheitszustände scheinen zudem sehr hoch zu sein, dies ist aber allenfalls ein Niveauprobem, da die Werte in sämtliche modellierten Alternativen gleichermaßen einfließen.

In der Studie werden die drei relevanten Alternativen für ein Primärscreening berücksichtigt, leider ist ein einjähriges Intervall nicht berechnet worden, welches der derzeitigen Situation in Deutschland entsprochen hätte. Die Studie ist auf einem hohen methodischen Niveau ausgeführt, alle Inputdaten, medizinisch wie ökonomisch sind klar fixiert. Die Ergebnisse der Analyse für jede Screeningalternative werden in einer Tabelle aufgeführt, so dass für unterschiedliche Kombinationen die Kosteneffektivitätsrelationen nachträglich für bestimmte Szenarien individuell berechnet werden können. Der Transparenz der Ergebnisse und der Übertragbarkeit auf andere Versorgungssettings wird durch umfangreiche Sensitivitätsanalysen Rechnung getragen. Die vorliegende Modellierung kann hilfreiche methodische Hinweise für die Konzeption eines deutschen Modells geben.

### 8.3.12 Maxwell et al. (2002)

Titel	Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries
Autoren	Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M et al.
Zeitschrift	Obstet Gynecol. 2002 Oct;100(4):740-8
Studienfrage	Evaluierung der medizinischen und ökonomischen Outcomes verschiedener Screeningmethoden bei Angehörigen des Militärs
Studientyp	Markov-Modellierung für eine Kohorte von 100000 Frauen
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro gewonnenem Lebensjahr
Technologien	Konventionelle Zytologie vs. „liquid-based“ Zytologie vs. HPV-Triage + „liquid-based“ Zytologie
Screeningintervalle	Ein- bis Drei-Jahresintervalle
Setting	USA
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3 %
Perspektive	Staatliche Versorgung durch das Militär
Sensitivitätsanalyse	Univariate Analysen
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	18 bis 85
Schlussfolgerungen der Autoren	HPV + „liquid-based“ Zytologie ist kosteneffektiv (d. h. Kosten / QALY < USD 50000) bei einem Intervall ab drei Jahren.
Anmerkungen	Modellgrundlage wie Bidus et al. <sup>8</sup>

HPV = Humaner Papillomavirus. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.  
USD = Amerikanischer Dollar.

Das Autorenteam Maxwell et al.<sup>69</sup> überprüft die Kosteneffektivität eines primären Screeningprogramms für Angehörige des Militärs in den USA. Die Autoren berücksichtigen in keiner Alternative die herkömmliche Zytologie, die in Deutschland den höchsten Stellenwert hat. Unter Berücksichtigung der „liquid-based“ Zytologie kommen sie zu dem Ergebnis, dass die Screeningintervalle durch die Einbindung eines HPV-Tests auf drei Jahre verlängert werden können, ohne Einbußen in der medizinischen Effektivität zu erleiden. Zeiträume unter drei Jahren sind bei keiner Alternative kosteneffektiv. Die Ergebnisse sind aufgrund der Alternativenwahl nur sehr eingeschränkt auf Deutschland übertragbar.

**8.3.13 Mittendorf et al. (2003)**

<b>Titel</b>	<b>Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany</b>
Autoren	Mittendorf T, Petry KU, Iftner T et al.
Zeitschrift	Eur J Health Econ. 2003 Sep;4(3):209-15
Studienfrage	Evaluierung der Kosteneffektivität beim primären Screening unter Berücksichtigung von vier Alternativen
Studientyp	Modellierung für eine Geburtenkohorte von 400000 Frauen, beginnend mit 25 Jahren
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Nicht entdeckte Zervixkarzinome, Gesamtkosten der einzelnen Kohorte in jedem Studienarm nach Beendigung des Screenings, Kosten pro gewonnenem Lebensjahr
Technologien	HPV vs. PAP vs. PAP + HPV vs. kein Screening
Screeningintervalle	PAP: jährliche Intervalle; wenn HPV positiv, Wiederholung nach zwei Jahren, wenn negativ nach fünf Jahren; in der Kombination analog
Setting	Deutschland
Diskontierung	Kosten 5 %, Outcome nicht
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Nein
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	Altersgruppe: 25 bis 45
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Einbindung des HPV-Tests kann zu einer Verlängerung des Screeningintervalls führen.
Anmerkungen	Kohortenstudie; bei einmaliger Remission aus einem Vorstadium kann ein Individuum über die Laufzeit des Modells keine HPV-Infektion mehr bekommen.

HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou.

Durch die Konstruktion des Modells als Evaluierung einer Geburtskohorte sind die Ergebnisse von Mittendorf et al.<sup>73</sup> nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Für diese eingeschränkte Fragestellung sind die Ergebnisse jedoch sehr robust in der Aussage, dass die Implementierung eines HPV-Tests nicht nur medizinisch, sondern vor allem ökonomisch sinnvoll sein kann. Zwingende Voraussetzung ist jedoch, dass das Screeningintervall unter Einbindung des HPV-Tests verlängert wird. Durch die lange Entwicklungszeit von einer Vorstufe zum invasiven Zervixkarzinom, verbunden mit der Erkenntnis, dass die HPV-Infektion ursächlich für die Entstehung zeichnet, scheint den Autoren die Erweiterung des Intervalls vertretbar.

Die Sensitivität des HPV-Tests wird in der Studie nicht in Bezug auf das Vorliegen einer Vorstufe der Erkrankung definiert, sondern zunächst nur als Vorliegen einer HPV-Infektion. Insofern wurde das Screeningintervall bei einem kombinierten Vorgehen von HPV + PAP nach einem doppelt negativem Ergebnis danach auf eine Wiederholung in fünf Jahren gesetzt.

Die Studie ist durch die Grundannahmen nur eingeschränkt übertragbar, die medizinischen Inputfaktoren sind durch deutsche Experten überprüft worden. Die medizinischen Outcomes hätten über die Zeit diskontiert werden müssen. Es werden in den einzelnen Ästen keine jeweils identischen Intervalle miteinander verglichen, sondern die unter der jeweiligen Alternative vor allem rein medizinisch möglichen individuellen Intervalle eingebunden. Diese Idealvorstellung bildet jedoch nicht das normale Versorgungssetting in Deutschland ab, sollte die Testung auf HPV in der Zukunft in das Screening eingebunden werden.

**8.3.14 Sherlaw-Johnson et al. (2004)**

<b>Titel</b>	<b>An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme</b>
Autoren	Sherlaw-Johnson C, Philips Z
Zeitschrift	Br J Cancer. 2004 Jul 5;91(1):84-91
Studienfrage	Evaluierung der Kosteneffektivität von 14 verschiedenen primären Screeningstrategien innerhalb des National Health Service
Studientyp	Mathematische Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Kosten, inkrementelle Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro Lebensjahr
Technologien	PAP vs. PAP + HPV-Triage vs. verschiedene Strategien mit Wechsel nach Alter, auch „liquid-based“ Zytologie
Screeningintervalle	Drei und fünf Jahre
Setting	UK
Diskontierung	Kosten und Outcome je 3,5 %
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Multivariat
Kostenkomponenten	Direkte Kosten
Zeitraum für Modellierung	21 bis 64
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Vorteilhaftigkeit der „liquid-based“ Zytologie scheint nicht gegeben zu sein, HPV ist im Fünf-Jahresintervall ähnlich kosteneffektiv wie dreijährige Kombinationen mit PAP
Anmerkungen	-

HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. UK = Vereinigtes Königreich.

Die Autoren Sherlaw-Johnson et al.<sup>94</sup> berücksichtigen in ihrer Studie aus Sicht des National Health Service in Großbritannien eine ganze Reihe möglicher Screeningkombinationen. Die Screeningintervalle entsprechen nicht dem Standard in Deutschland. Daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar, obwohl die Ergebnisse in umfangreichen Sensitivitätsanalysen überprüft werden. Die Studie ist auf hohem wissenschaftlichem Niveau durchgeführt.

**8.3.15 van Ballegooijen et al. (1997)**

<b>Titel</b>	<b>Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness</b>
Autoren	van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG et al.
Zeitschrift	Br J Cancer. 1997;76(5):651-7
Studienfrage	Evaluierung der vorliegenden Informationen zur Implementation eines HPV-Tests in ein primäres Screeningprogramm
Studientyp	Mathematische Modellierung
Primärer gesundheitsökonomischer Outcome	Inkrementelle Lebensjahre und inkrementelle Kosten pro Lebensjahr
Technologien	HPV vs. PAP + HPV vs. PAP alle drei Jahre
Screeningintervalle	Beim HPV-Screening drei, fünf, zehn, Jahre
Setting	Niederlande
Diskontierung	Nein
Perspektive	Kostenträger
Sensitivitätsanalyse	Multivariat
Kostenkomponenten	Direkte Kosten, zusätzliche der zeitliche Aufwand für Patienten für Untersuchungen und Therapien

**Fortsetzung: van Ballegooijen et al. (1997)**

Zeitraum für Modellierung	30 bis 60 (in der Folge bis zum Tod weiter betrachtet)
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Vorteilhaftigkeit von HPV-Screening vs. PAP-Abstrich hängt stark von klinischen Parametern ab. HPV vs. PAP kosteneffektiv bei der Wahl der weichsten klinischen Inputs. Kosteneffektivität mit den konservativsten klinischen Inputs vergleichbar zwischen HPV vs. HPV + PAP.
Anmerkungen	-

HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou.

Die Studie von van Ballegooijen et al.<sup>4</sup> befasste sich als eine der ersten mit der Möglichkeit der Einbindung des HPV-Tests in ein primäres Screeningprogramm. Die eingebundenen Daten verfügten noch nicht über Input aus länger laufenden medizinischen Studien. Die Kosten und Outcomes wurden bezogen auf eine Welt ohne Screeningprogramm, wobei die Daten für diese Alternative im Text nicht genannt werden. Die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist auch ohne eine HPV-Infektion innerhalb des Modells möglich.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das deutsche Versorgungssetting ist nur eingeschränkt möglich.

## 8.4 Ökonomischer Kontext des Zervixkarzinomscreenings

Im medizinischen Teil der vorliegenden Übersicht konnten eine Reihe von klinischen Studien identifiziert werden, die durchgängig eine höhere Sensitivität und eine geringere Spezifität beim HPV-Test als bei der herkömmlichen Zytologie ergaben. Dies bedeutet, dass HPV-Tests einerseits die Krebsprävention verbessern, indem sie die Anzahl nicht erkannter, behandlungsrelevanter Krebsvorstufen und damit die Mortalität reduzieren. Andererseits erhöhen sie die Anzahl der Frauen, die aufgrund falsch positiver Screeningresultate unnötig verängstigt und einer eventuell unangenehmen, weiterführenden Diagnostik ausgesetzt werden, wodurch Verluste im Bereich der Lebensqualität entstehen können.

Die Einführung sensitiverer und weniger spezifischer Screeningtests hat zudem wirtschaftliche Implikationen. Während Ausgaben für Krebsbehandlungen gesenkt werden könnten, würde die Aufarbeitung falsch positiver Screeningresultate zusätzliche Ausgaben erfordern. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass durch die Verlängerung des Screeningintervalls für HPV-negative Frauen Kosten gespart werden könnten, was angesichts der langsamen zervikalen Kanzerogenese und dem hohen Vorhersagewert eines negativen HPV-Resultats vertretbar erscheint. Dabei ist aber darauf zu achten, dass diese Aussagen nur für Frauen gelten, die regelmäßig am Screening teilnehmen, was nicht unbedingt der Wirklichkeit entspricht. Eine Einführung eines HPV-basierten Screenings muss also mit Maßnahmen zur Erhöhung der Teilnehmeraten einhergehen.

Auf Grund der im Zusammenhang mit einer höheren Sensitivität und geringeren Spezifität erforderlichen Abwägungen im klinischen und wirtschaftlichen Bereich, stellt die Einführung des HPV-Screenings auch eine Frage der Kosteneffektivität dar. Ob ein primäres HPV-Screening kosteneffektiv ist oder nicht, hängt von den Kosten einer durch die Einführung des Screenings zu gewinnenden Gesundheitseinheit und der Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft für zusätzliche Gesundheit ab.

Da wie bereits beschrieben die meisten entwickelten Länder PAP-Screeningprogramme etabliert haben, sollte bei Finanzierungsentscheidungen die Kosteneffektivität eines HPV-Screenings in Bezug auf diese Programme berücksichtigt werden.

Für die Integration von HPV-Tests in ein Screeningprogramm stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Ein konservativer Ansatz besteht darin, den HPV-Test ausschließlich als nachgeschalteten Test zur Triage von Frauen mit unklaren Zytologieresultaten zu nutzen. Ein weiter gehender Ansatz besteht in der Nutzung des HPV-Tests als primärem Screeningtest, der alternativ parallel oder vor der Zytologie durchgeführt wird.

Die Kosteneffektivität eines primär auf HPV-Tests basierenden Zervixkarzinomscreenings, im Kontext der Gesundheitsversorgung entwickelter Ländern mit etabliertem PAP-Screening, wurde, wie bereits im vorigen Kapitel skizziert, von mehreren Autoren in unterschiedlichen Settings untersucht. Obwohl Studien jüngerer Datums darauf hindeuten, dass HPV-Tests eine kosteneffektive Alternative zum



PAP-Screening darstellen könnten, sind die Ergebnisse insgesamt widersprüchlich. Frühere Zusammenfassungen<sup>23, 77, 47, 43</sup> beinhalteten keine systematische Analyse der Implikation bereits etablierter zytologischer Screeningprogramme und kamen zu unklaren Schlussfolgerungen.

Ziel dieser ökonomischen Bewertung der identifizierten Veröffentlichungen ist eine Zusammenstellung derzeit vorliegender Belege zur Kosteneffektivität eines primär HPV-Test-basierten Zervixkarzinom-screenings im Kontext bereits etablierter PAP-Screeningprogramme. Da sich zytologische Screeningprogramme primär durch die Länge des Screeningintervalls unterscheiden, wird die Kosteneffektivität eines HPV-Screenings in Abhängigkeit allgemein üblicher zytologischer Screeningintervalle analysiert. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf den Implikationen der aktuellen Evidenz für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems mit jährlichem PAP-Screening.

## 8.5 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Metaanalyse

Aufgrund der detaillierten Analyse der Literaturtreffer wurden sieben Referenzen als besonders relevant für die Fragestellung ausgewählt. Dies sind die Studien von Cuzick et al.<sup>23</sup>, Goldie et al.<sup>39</sup>, Kim et al.<sup>52</sup>, Mandelblatt et al.<sup>68</sup>, Mittendorf et al.<sup>73</sup>, Sherlaw-Johnson et al.<sup>94</sup> und van Ballegooijen et al.<sup>4</sup>, in denen basierend auf entscheidungsanalytischen Modellanalysen Langzeitkosten und -effekte primärer HPV- und PAP-Screeningverfahren in entwickelten Ländern vorgestellt wurden.

Die Studie von Mandelblatt et al.<sup>68</sup> ist als einzige eine Kostennutzwertanalyse (CUA), bei der die Kosteneffektivität als Kosten pro qualitätsadjustiertem, gewonnenem Lebensjahr (QALY) ausgedrückt wurde.

Vier Studien stellen Modellanalysen für den Kontext der Gesundheitsversorgung in verschiedenen Ländern vor, während die Studie von Kim et al.<sup>52</sup> vier Modelle für vier unterschiedliche europäische Länder enthält. Cuzick et al.<sup>23</sup> sowie van Ballegooijen et al.<sup>4</sup> stellen jeweils zwei Modelle mit für den HPV-Test günstigen bzw. ungünstigen medizinischen Annahmen vor, wodurch der Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen HPV-Progressions- und Remissionsraten Rechnung getragen wurde. Insgesamt wurden die Ergebnisse von zwölf entscheidungsanalytischen Kosteneffektivitätsmodellen berücksichtigt.

Aus den bereits dargestellten detaillierten Tabellen zu den einzelnen Studien kann die bestehende Heterogenität der einzelnen Studien abgelesen werden. Zunächst unterscheiden sie sich durch die Wahl der untersuchten Screeningstrategien, die hinsichtlich der angewandten Tests bzw. Testkombinationen, der Screeningintervalle und des Altersbereichs der Zielpopulation variieren können. Elf der zwölf Modelle untersuchten die parallele Anwendung von PAP- und HPV-Test (PAP + HPV), sechs Modelle den Einsatz des HPV-Tests (HPV) allein und ein Modell die sequentielle Durchführung von HPV- und PAP-Test (HPV / Pap). Die untersuchten HPV-Screeningintervalle lagen zwischen einem und zehn Jahren, wobei nur drei der zwölf Modelle Intervalle auswerteten, die kürzer als drei Jahre waren.

Eine zusätzliche Modellheterogenität ergibt sich aus der unterschiedlichen Handhabung positiver Screeningergebnisse, präkanzeröser Läsionen und Neubildungen in unterschiedlichen Settings sowie aus der Kostendarstellung in verschiedenen Währungen. Neben der durch die differierenden Forschungsfragen und Settings bedingten Heterogenität wurde eine Vielzahl methodologischer Unterschiede festgestellt. Die Studien unterschieden sich beispielsweise im Modelltyp, in der modellierten Zeitspanne, der Evaluierungsperspektive, der Berücksichtigung der Lebensqualität, einbezogener Kostenkomponenten, der Inflationskorrektur, der Diskontierung sowie in strukturellen und numerischen Hypothesen, einschließlich der Parameterschätzungen für HPV-Inzidenzen und -Regressionen, der Testmerkgüte und der Screeningabdeckung. Besonders das deutsche Modell unterscheidet sich in methodologischer Hinsicht von den anderen Modellen. Erstens handelt es sich um ein Entscheidungsbaummodell, das sich nur eingeschränkt für wiederholte Ereignisse wie HPV-Infektionen oder zeitabhängige Ereignisse wie eine progressive Kanzerogenese und altersspezifische Mortalität eignet. Zweitens wird eine konkurrierende Hintergrundmortalität nicht berücksichtigt. Drittens basiert es auf der Annahme, dass Frauen nach der Remission präkanzeröser Läsionen lebenslang gesund bleiben. Viertens klammert die Analyse die Berechnung von Kosten für Medikamente und Chemotherapien aus. Tabelle 9 zeigt die Kosteneffektivitätsanalysen, die mittels des beschriebenen einheitlichen Verfahrens aus den originalen Studiendaten errechnet wurden.

**Tabelle 9: Kosteneffektivitätsanalysen, berechnet mittels Originaldaten aus entscheidungsanalytischen Studien, die eine Kosteneffektivität primärer HPV-Screeningverfahren in entwickelten Ländern modelliert haben**

Studie	Verglichene Screeningstrategien (ohne „liquid based“ Zytologie- und HPV-Triage-Strategien)	Lebenszeitkosten inkrementell zu keinem Screening (Euro)	Lebenszeiteffekte inkrementell zu keinem Screening (LJ)*	Inkrementelle Kosten (Euro)	Inkrementelle Effekte (Jahre)*	IKEV (EUR / gewonnenes LJ)*
Cuzick 1999, GB <sup>23</sup>	<b>Modell A</b>					
	Ohne Screening	0	0			
	HPV 5 J (20 bis 64)	34	0,19	34	0,19	180
	PAP 5 J (20 bis 64)	47	0,1677	13	-0,0223	D
	PAP 3 J (20 bis 64)	144	0,2051	97	0,0374	ED
	HPV 3 J (20 bis 64)	153	0,2125	9	0,0074	ED
	PAP + HPV 5 J (20 bis 64)	166	0,219	13	0,0065	4522
	PAP + HPV 3 J (20 bis 64)	378	0,2333	212	0,0143	14864
	<b>Modell B</b>					
	Ohne Screening	0	0			
	PAP 5 J (20 bis 64)	47	0,1677	47	0,1677	279
	HPV 5 J (20 bis 64)	113	0,1482	67	-0,0195	D
	PAP 3 J (20 bis 64)	144	0,2051	31	0,0569	2599
	PAP + HPV 5J (20 bis 64)	211	0,2053	67	0,0001	ED
	HPV 3 J (20 bis 64)	236	0,1832	25	-0,022	D
	PAP + HPV 3 J (20 bis 64)	428	0,2267	193	0,0434	13201
Goldie 2004, USA <sup>39</sup>	Ohne Screening	0	0			
	PAP 4 J (18 bis Tod)	828	0,0852	828	0,0852	9718
	PAP 3 J (18 bis Tod)	1022	0,089	194	0,0038	ED
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 4 J (18 bis Tod)	1039	0,0918	18	0,0028	32032
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 3 J (18 bis Tod)	1288	0,094	249	0,0022	113052
	PAP 2 J (18 bis Tod)	1374	0,0924	86	-0,0016	D
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 2 J (18 bis Tod)	1750	0,0959	376	0,0035	243261
	PAP 1 J (18 bis Tod)	2329	0,0947	578	-0,0012	D
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 1 J (18 bis Tod)	3031	0,097	703	0,0023	1164440
Kim 2005, USA <sup>52</sup>	<b>Modell GB</b>					
	Ohne Screening	0	0			
	PAP 3 J bis 39, dann PAP 5 J (20 bis 65)	202	0,0282	202	0,0282	7171
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 5 J (20 bis 65)	283	0,0376	81	0,0094	8564
	PAP 3 J bis 30 J, dann PAP + HPV, 5 J (20 bis 65)	380	0,0406	97	0,003	32264
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 3 J (20 bis 65)	478	0,042	99	0,0014	70507
	<b>Modell Niederlande</b>					
	Ohne Screening	0	0		0	
	PAP 5 J (30 bis 60)	174	0,0468	174	0,0468	3727
	PAP + HPV 5 J (30 bis 60)	305	0,0552	130	0,0084	15516
PAP + HPV 3 J (30 bis 60)	452	0,0593	148	0,0041	35996	

Fortsetzung Tabelle 9: Kosteneffektivitätsanalysen, berechnet mittels Originaldaten aus entscheidungsanalytischen Studien, die eine Kosteneffektivität primärer HPV-Screeningverfahren in entwickelten Ländern modelliert haben

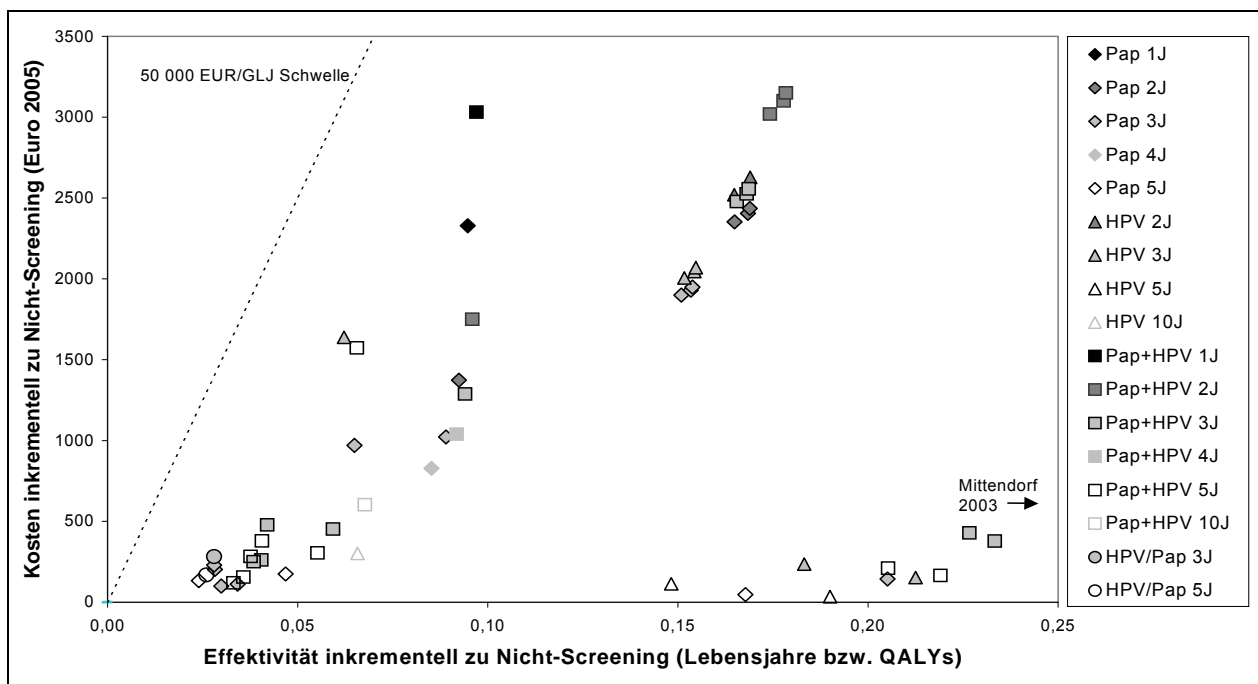
Studie	Verglichene Screeningstrategien (ohne „liquid based“ Zytologie- und HPV-Triage-Strategien)	Lebenszeitkosten inkrementell zu keinem Screening (Euro)	Lebenszeiteffekte inkrementell zu keinem Screening (LJ)*	Inkrementelle Kosten (Euro)	Inkrementelle Effekte (Jahre)*	IKEV (EUR / gewonnenes LJ)*
Kim 2005, USA <sup>52</sup>	<b>Modell Frankreich:</b>					
	Ohne Screening	0	0		0,0000	
	PAP 3 J (25 bis 65)	111	0,0342	111	0,0342	3251
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 5 J (25 bis 65)	155	0,0357	44	0,0015	ED
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 3 J (25 bis 65)	262	0,0404	106	0,0047	24268
	<b>Modell Italien</b>					
	Ohne Screening	0	0			
	PAP 3 J (25 bis 65)	100	0,0299	100	0,0299	3333
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 5 J (25 bis 65)	120	0,0331	20	0,0032	6289
	PAP bis 30 J, dann PAP + HPV, 3 J (25 bis 65)	250	0,0384	130	0,0053	24591
Mandelblatt* 2002, USA <sup>68</sup>	Ohne Screening	0	0			
	PAP 3 J (20 bis 65)	1900	0,1509	1900	0,1509	ED
	PAP 3 J (20 bis 75)	1930	0,1534	31	0,0025	12584
	PAP 3 J (20 bis Tod)	1950	0,1538	19	0,0004	ED
	HPV 3 J (20 bis 65)	2006	0,1517	56	-0,0021	D
	HPV 3 J (20 bis 75)	2045	0,1543	39	0,0026	ED
	HPV 3 J (20 bis Tod)	2070	0,1547	24	0,0004	ED
	PAP 2 J (20 bis 65)	2353	0,1649	283	0,0102	ED
	PAP 2 J (20 bis 75)	2406	0,1684	53	0,0035	31695
	PAP 2 J (20 bis Tod)	2436	0,1689	30	0,0005	59561
	PAP + HPV 3 J (20 bis 65)	2478	0,1655	43	-0,0034	D
	HPV 2 J (20 bis 65)	2521	0,1648	43	-0,0007	D
	PAP + HPV 3 J (20 bis 75)	2526	0,1681	5	0,0033	D
	PAP + HPV 3 J (20 bis Tod)	2557	0,1686	31	0,0005	D
	HPV 2 J (20 bis 75)	2589	0,1684	32	-0,0002	D
	HPV 2 J (20 bis Tod)	2628	0,169	39	0,0006	ED
	PAP + HPV 2 J (20 bis 65)	3020	0,1742	391	0,0052	ED
	PAP + HPV 2 J (20 bis 75)	3101	0,1778	82	0,0036	74809
Mittendorf 2003, D <sup>73</sup>	Ohne Screening	0	0			
	HPV 5 J (25 bis 45)	86	1,6968	86	1,6968	51
	PAP + HPV 10 J (25 bis 45)	100	1,7424	14	0,0456	316
	PAP 1 J (25 bis 45)	470	1,6957	370	-0,0467	D
Sherlaw-Johnson 2004, GB <sup>94</sup>	Ohne Screening	0	0			
	PAP 5 J (21 bis 64)	133	0,024	133	0,024	5532
	PAP bis 30, dann HPV / PAP, 5 J (21 bis 64)	169	0,026	36	0,002	17991
	PAP 3 J (21 bis 64)	229	0,028	60	0,002	30243
	PAP bis 30, dann HPV / PAP, 3 J (21 bis 64)	282	0,028	53	0	D

Fortsetzung Tabelle 9: Kosteneffektivitätsanalysen, berechnet mittels Originaldaten aus entscheidungsanalytischen Studien, die eine Kosteneffektivität primärer HPV-Screeningverfahren in entwickelten Ländern modelliert haben

Studie	Verglichene Screeningstrategien (ohne „liquid based“ Zytologie- und HPV-Triage-Strategien)	Lebenszeitkosten inkrementell zu keinem Screening (Euro)	Lebenszeiteffekte inkrementell zu keinem Screening (LJ)*	Inkrementelle Kosten (Euro)	Inkrementelle Effekte (Jahre)*	IKEV (EUR / gewonnenes LJ)*
van Balle- gooijen 1997, NL <sup>4</sup>	<b>Modell A</b>					
	Ohne Screening	0	0			
	HPV 10 J (30 bis 60)	301	0,0657	301	0,0657	4588
	PAP + HPV 10 J (30 bis 60)	603	0,0676	301	0,0019	155991
	PAP 3 J (30 bis 60)	970	0,0649	367	-0,0027	D
	<b>Modell B</b>					
	Ohne Screening	0	0			
	PAP 3 J (30 bis 60)	970	0,0649	970	0,0649	14944
	PAP + HPV 5 J (30 bis 60)	1573	0,0656	603	0,0007	911562
	HPV 3 J (30 bis 60)	1639	0,0622	66	-0,0034	D

Die Strategien werden unter Verwendung einer abkürzenden Schreibweise dargestellt und weisen das angewandte Testverfahren oder die Testkombination (Test + Test = Parallele Tests, Test / Test = Sequentielle Tests), Screeningintervall (z. B. 3 J = Alle drei Jahre) sowie das Zielalter oder Altersintervall (z. B. (45) = einmal im Alter von 45; (25 bis 60) = im Alter zwischen 25 und 60) aus. D = Dominanz. ED = erweiterte Dominanz. EUR = Euro auf dem Stand von 2005. GB = Vereinigtes Königreich. HPV = Humaner Papillomavirus. IKEV = Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis. J = Jahre. LJ = Lebensjahr. NL = Niederlande. PAP = Test nach Papanicolaou. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. \* Bei Mandelblatt et al.: Effekte sind QALY an Stelle von LJ.

Abbildung 5 fasst die Ergebnisse in einem Kosteneffektivitätsdiagramm zusammen. Das Diagramm zeigt eindeutig die große Schwankungsbreite der Modellergebnisse, bei denen selbst ähnliche Screeningstrategien weit über die Kosteneffektivitätsebene streuen. Besonders das deutsche Modell weicht aufgrund der methodischen Unterschiede als offene Kohortensimulation erheblich von den anderen Modellen ab. Im Gegensatz dazu liegen die Ergebnisse der einbezogenen Kostennutzwertanalyse im Ergebnisbereich der Kosteneffektivitätsstudien. Angesichts der großen Variabilität zwischen den Modellen wurde auf eine streng quantitative Synthese der Modellergebnisse verzichtet.

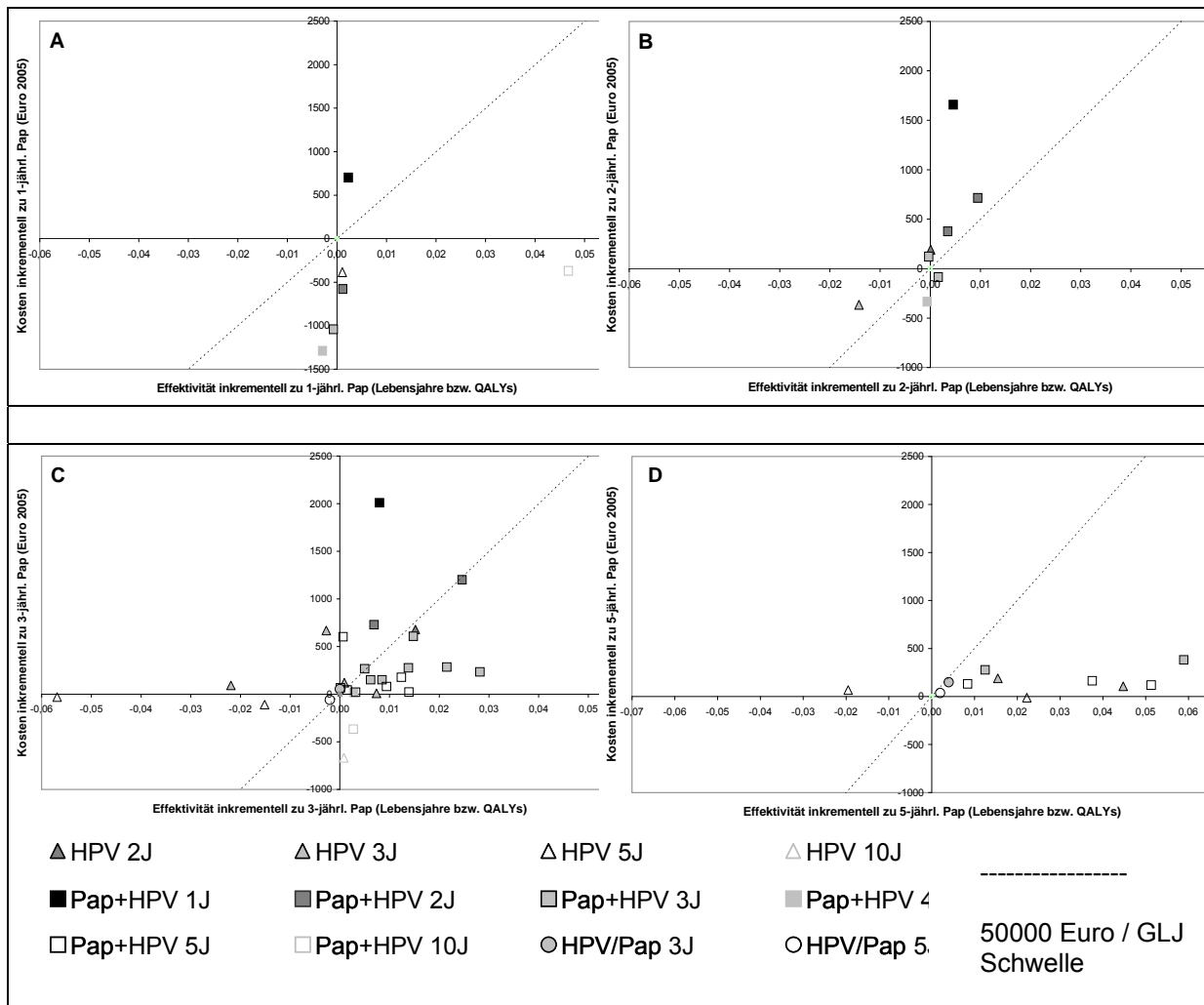


GLR = Gewonnenes Lebensjahr. HPV = Humaner Papillomavirus. J = Jahr. PAP = Test nach Papanicolaou. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Abbildung 5: Kosteneffektivitätsdiagramm mit der Zusammenfassung der Ergebnisse entscheidungsanalytischer Studien, die primäre HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in entwickelten Ländern untersuchten

Die Abkürzungen weisen das angewandte Testverfahren oder die Testkombination (Test + Test = Parallele Tests; Test / Test = Sequentielle Tests) und das Screeningintervall (z. B. 3 J = alle drei Jahre) aus. Die Symbolform spezifiziert die Screeningprozedur, die Farbe die Intervalllänge (s. Legende).

Kosteneffektivität im Vergleich zu PAP-Screening: Wie Abbildung 5 zeigt, haben im Vergleich zu keinem Screening alle Screeningstrategien ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) unter 50000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. gewonnenem QALY. Abbildung 6 stellt die inkrementelle Kosteneffektivität des HPV-Screenings im Vergleich zum PAP-Screening mit einem Intervall von ein, zwei, drei und fünf Jahren dar. Keines der zwölf berücksichtigten Modelle hatte alle vier Intervalle in der Auswertung berücksichtigt.



GLJ = Gewonnene Lebensjahre. HPV = Humane Papillomavirus. J = Jahr. PAP = Test nach Papanicolaou.

**Abbildung 6: A-D: Kosteneffektivität von HPV-Screening im Vergleich zu PAP-Screening in Intervallen von ein, zwei, drei und fünf Jahren**

Die Abkürzungen weisen das angewandte Testverfahren oder die Testkombination (Test + Test = parallele Tests; Test / Test = sequentielle Tests) und das Screeningintervall (z. B. 3 J = alle drei Jahre) aus. Die Symbolform spezifiziert die Screeningprozedur, die Farbe die Intervalllänge (s. Legende).

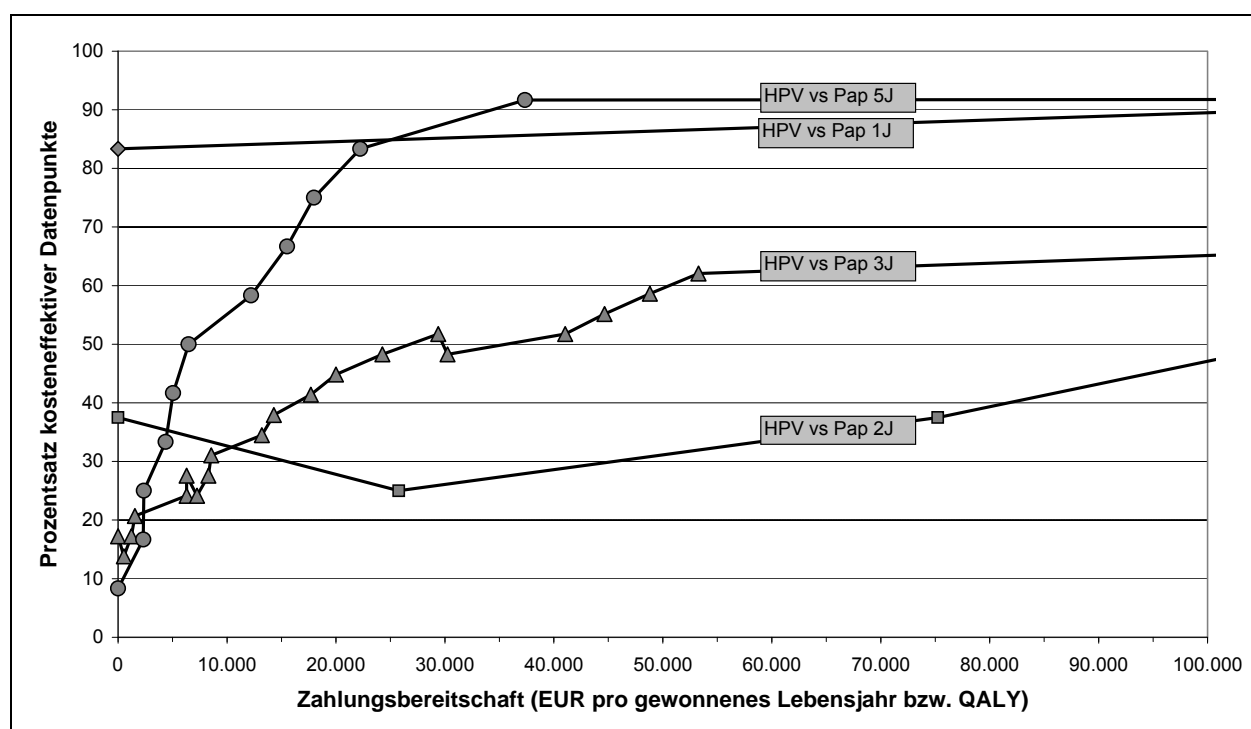
Ein jährliches PAP-Screening (Abbildung 6A) wurde nur in zwei Modellen analysiert, im deutschen Modell von Mittendorf et al.<sup>73</sup> und in einem aus den USA von Goldie et al.<sup>39</sup>. Von den sechs verglichenen HPV-Strategien lagen fünf (83 %) im kosteneffektiven Bereich unterhalb des angenommenen Schwellenwerts der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft („Willingness-to-pay“-Grenzwert), was, wie im Diagramm verdeutlicht, hauptsächlich auf die niedrigeren Kosten der weniger häufig durchge-

fürten HPV-Screeningtests zurückzuführen ist. Nur eine Strategie, und zwar ein jährliches Screening mit kombinierten PAP- und HPV-Test, lag außerhalb des kosteneffektiven Bereichs des Diagramms.

Ein zweimal jährliches PAP-Screening (Abbildung 6B) wurde in zwei Modellen aus den USA evaluiert, dem Kostennutzwertmodell von Goldie et al.<sup>39</sup> sowie Mandelblatt et al.<sup>68</sup>. HPV-Screeningstrategien, die in diesen beiden Modellen evaluiert wurden, erlaubten insgesamt acht Vergleiche, in denen einige der Strategien in beiden Modellen berücksichtigt wurden. Sechs (25 %) der acht Datenpunkte liegen oberhalb des Schwellenwerts für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft, was hauptsächlich an den höheren Kosten im Vergleich zum zweijährlichen PAP-Screening liegt. Einer der Datenpunkte, das dreimal jährliche kombinierte PAP- und HPV-Screening, liegt im günstigsten unteren rechten Quadranten der Kosteneffektivitätsebene. Da sich jedoch ein Datenpunkt derselben Strategie auch im ungünstigsten oberen linken Quadranten der Kosteneffektivitätsebene befindet, ergaben die zugrunde liegenden Modelle offenbar widersprüchliche Ergebnisse.

Ein dreimal jährliches PAP-Screening (Abbildung 6C) wurde von allen Modellen bis auf das deutsche und das niederländische Modell von Kim et al.<sup>52</sup> evaluiert. HPV-Screeningstrategien, die von denselben Modellen ausgewertet wurden, erlaubten insgesamt 29 Vergleiche. Einige der Strategien wurden von mehr als einem Modell ausgewertet. Sechzehn (55 %) der 29 Datenpunkte liegen in einem kosteneffektiven Bereich, 14 davon unter dem Schwellenwert im oberen rechten Quadranten. Im Vergleich zum vorigen Diagramm lässt sich eine Verschiebung der Datenpunkte nach rechts auf der Kosteneffektivitätsebene feststellen, was auf eine erhöhte inkrementelle Effektivität des HPV-Screenings hindeutet.

PAP-Screening im Fünf-Jahresintervall (Abbildung 6D) wurde von vier Modellen ausgewertet<sup>23, 52, 94</sup>. Von den zwölf Datenpunkten, die die verglichenen HPV-Strategien darstellen, liegen elf (92 %) in einem kosteneffektiven Bereich, davon wiederum zehn im oberen rechten Quadranten. Im Vergleich zu den vorigen Diagrammen ist die Verschiebung der Datenpunkte nach rechts auf der Kosteneffektivitätsebene noch stärker ausgeprägt.



HPV = Humaner Papillomavirus. PAP = Test nach Papanicolaou. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.

**Abbildung 7:** In Abhängigkeit von der Zahlungsbereitschaft dargestellter Anteil (in %) der kosteneffektiven Datenpunkte, abgeleitet aus Kosteneffektivitätsdiagrammen, die HPV-Screening im Vergleich zu PAP-Screening in Intervallen von einem, zwei, drei und fünf Jahren untersuchen

Abbildung 7 gibt den Anteil der im Vergleich zum PAP-Screening in Ein-, Zwei-, Drei-, Fünf-Jahresintervallen kosteneffektiven HPV-Screeningdatenpunkte über dem gesamten Bereich der Zahlungs-

bereitschaft (von 0 Euro bis 100000 Euro) wieder. Die Kurve zeigt, dass der kleinste Anteil kosteneffektiver Datenpunkte im Vergleich zum PAP-Screening zweimal im Jahr zu finden ist, während bei Intervallen von ein, drei und fünf Jahren kosteneffektive Datenpunkte wahrscheinlicher sind.

Beispiel zur Erläuterung: Bei einer Zahlungsbereitschaft von 50000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr können für den Vergleich mit PAP-Screening in ein, zwei, drei und fünf Jahren 83 %, 25 %, 55 % und 92 % kosteneffektive Datenpunkte zugunsten eines HPV-Screenings gefunden werden. Die gezeigte U-förmige Verteilung der kosteneffektiven HPV-Datenpunkte veranschaulicht, dass die Kosteneffektivität von HPV-Screening in einem Setting mit etabliertem PAP-Screening stark vom Intervall des etablierten PAP-Screeningprogramms abhängt.

## 9 Diskussion

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.

Eine mögliche Alternative zu den zytologischen Tests sind Tests auf HPV-Infektion. Der Zusammenhang von HPV-Infektion und Zervixkarzinomen ist durch zahlreiche Studien belegt und eine Reihe von Studien haben die Testgütekriterien von HPV- und zytologischen Tests direkt verglichen. Für die vorliegende Übersichtsarbeit konnten 24 medizinische Studien aus den Jahren 1999 bis 2005 identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser medizinischen Studien sind sehr stabil: der HPV-Test, sowohl der HC II als auch PCR, weist eine höhere Sensitivität aber eine niedrigere Spezifität als zytologische Testverfahren auf. Dies gilt gleichermaßen für den Vergleich des HPV-Tests mit der konventionellen Zytologie wie mit der neueren Dünnschichtzytologie.

### 9.1 Medizinische Fragestellungen

#### 9.1.1 Studiengüte

*Genügen die vorliegenden Studien hinsichtlich ihres Designs und ihrer methodischen Transparenz und Qualität den für medizinische Interventionen geforderten Anforderungen?*

Die Qualität der vorliegenden medizinischen Studienergebnisse ist im Durchschnitt als gut anzusehen, so dass gleich eine Reihe medizinischer Studien in die Bewertung mit eingeschlossen werden konnten. Problematisch ist, dass bei einer Reihe der eingeschlossenen Studien ein Verifikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann, was zu verzerrten und teils zu optimistischen Ergebnissen für die Testgüte des HPV-Tests führen kann. Positiv hervorzuheben ist, dass sogar drei klinische Untersuchungen identifiziert werden konnten, die in der Schweiz<sup>9</sup> oder Deutschland<sup>81, 92</sup> durchgeführt wurden und insgesamt fast 27000 Probanden umfassten.

#### 9.1.2 Testgütekriterien

*Wie sind die Testgütekriterien des HPV-Tests im Vergleich zu den bestehenden zytologischen Tests im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms?*

Die Ergebnisse der ausgewählten Studien sind sehr stabil: der HPV-Test, sowohl der HC II als auch die PCR, weisen eine höhere Sensitivität aber eine niedrigere Spezifität als zytologische Testverfahren auf. Dies gilt gleichermaßen für den Vergleich des HPV-Tests mit der konventionellen Zytologie wie mit der neueren Dünnschichtzytologie. Durch eine Kombination der Testverfahren lässt sich die Sensitivität verbessern. Das heißt, durch den HPV-Test lässt sich die Zahl falsch negativer Resultate verringern, während die Zahl falsch positiver Resultate ansteigt.

Neben der insgesamt höheren Sensitivität des HPV-Tests, sind die Schätzungen für die Sensitivität beim HPV-Test zudem weniger heterogen als bei der Zytologie. Die Mehrzahl der Studien fand Sensitivitäten von 80 % und mehr beim HPV-Test, wohingegen die entsprechenden Angaben für die

Zytologie deutlicher streuten. Allerdings zeigten sich auch beim HPV-Test große Unterschiede in den berichteten Testgütekriterien. Die Kolkata-1-Substudie von Sankaranayanan et al.<sup>86</sup> fand eine Sensitivität von nur 45,7 %. Die Autoren weisen diesbezüglich darauf hin, dass in dieser Substudie die Untersuchungsproben nicht von ausgebildeten Fachkräften gesammelt wurden. Auch Shastri et al.<sup>93</sup> fanden mit 62 % eine niedrige Sensitivität für den HPV-Test. Als mögliche Ursache diskutieren die Autoren einen Verifikationsbias in Studien, die eine höhere Sensitivität ermittelten. Tatsächlich ist der Verifikationsbias für eine Vielzahl der Studien ein Problem. Von den 24 Studien wurde der Referenztest nur in sechs Studien bei allen Frauen erhoben<sup>5, 11, 21, 29, 86, 93</sup>. Drei Studien ermittelten eine Sensitivität des HPV-Tests von über 90 %<sup>5, 21, 29</sup>. Blumenthal beobachtete eine Sensitivität von 80,1 %<sup>11</sup>. Lediglich bei Sankaranayanan et al.<sup>86</sup> und bei Shastri et al.<sup>93</sup> lag die Sensitivität deutlich niedriger (ausgenommen die Trivandrum Substudie von Sankaranayanan et al.<sup>86</sup>, in der ein Wert von 80,9 % gefunden wurde). In weiteren acht Studien wurde versucht, einen möglichen Verifikationsbias statistisch zu kontrollieren oder es wurde alternativ der Referenztest bei einer Subgruppe testnegativer Frauen durchgeführt<sup>9, 24, 32, 59, 81, 83, 87, 92</sup>. Alle diese Studien fanden eine Sensitivität des HPV-Tests von über 80 %, in vier Studien von 90 % und mehr. Daher ist eine Überschätzung der Sensitivität des HPV-Tests aufgrund des Verifikationsbias wie von den ersten Autoren behauptet unplausibel. Eine weitere von Shastri et al.<sup>93</sup> diskutierte Erklärung für die in ihrer Studie gefundene niedrige Sensitivität führt eine aufwändige Logistik zur Sammlung, Lagerung und Testung der Proben an, deren Herausforderungen in ressourcenarmen Settings häufig nicht voll angewendet werden können (die Studien mit den niedrigsten Sensitivitäten, Sankaranayanan et al.<sup>86</sup> und Shastri et al.<sup>93</sup>, wurden in Indien durchgeführt). Dementsprechend fand eine kürzlich publizierte Metaanalyse der europäischen und nordamerikanischen Studien zur Qualität des HPV-Tests im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings eine deutlich höhere gepoolte Sensitivität des HPV-Tests von 96,1 % zur Diagnose von CIN 2+<sup>22</sup>.

Deutlicher als bei den Ergebnissen zum HPV-Test fällt die Streuung der Ergebnisse der zytologischen Testverfahren aus. Während bei dem HPV-Test die Studien mit den niedrigsten Sensitivitäten in ressourcenarmen Settings durchgeführt wurden, gibt es bei den zytologischen Tests keine solche eher logistische oder ökonomische Erklärung: sehr niedrige Sensitivitäten werden nicht nur aus Indien, sondern auch von den beiden in Deutschland durchgeführten Studien berichtet<sup>81, 92</sup>. Grundlegend für die Qualität des Testverfahrens ist die korrekte Durchführung der Tests, d. h. die Probenentnahme, Weiterverarbeitung und Beurteilung<sup>72</sup>. Es wäre also möglich, dass die starke Streuung der Studienergebnisse auf unterschiedliche Qualitätsstandards zurückzuführen ist, und dass diese Standards in Deutschland besonders niedrig sind. Eine alternative Erklärung bieten die Ergebnisse von Bigras et al.<sup>9</sup>. Danach ist das Ergebnis des zytologischen Tests abhängig von der HPV-Virusladung. Da sich die Virusladung je nach Populationen unterscheidet, wäre dieser Zusammenhang eine mögliche Ursache für die starke Streuung der Testergebnisse zur Zytologie. Dies gilt gleichermaßen für die konventionelle wie für die Dünnschichtzytologie. Bei den für diese Übersicht eingeschlossenen Studien kam zumeist die konventionelle Zytologie zum Einsatz, die Dünnschichtzytologie wurde nur in sieben Studien berücksichtigt. Routinemäßig wird die Dünnschichtzytologie vor allem in den USA und in Großbritannien im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings eingesetzt. Dadurch sollte die Qualität der bestehenden, auf der konventionellen Zytologie beruhenden, Screeningprogramme deutlich verbessert werden<sup>78</sup>. Ein im Lancet publizierter systematischer Review fand jedoch keinen Vorteil der Dünnschichtzytologie im Vergleich zur konventionellen Zytologie<sup>26</sup>. Auch in der New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Studie mit über 32000 Teilnehmerinnen konnte keine Überlegenheit der Dünnschichtzytologie festgestellt werden<sup>84</sup>.

Während also die höhere Sensitivität des HPV-Tests im Vergleich zu den zytologischen Testverfahren zu einer Reduktion der falsch negativen Resultate führt, ist die niedrigere Spezifität und die damit verbundene Erhöhung der falsch positiven Resultate problematisch. Die Prävalenz der HPV-Infektion ist altersabhängig mit den höchsten Raten von zehn bis 30 % in der Altersgruppe der 20- bis 30-jährigen Frauen und einem deutlichen Rückgang in den höheren Altersgruppen<sup>22</sup>. Für Deutschland fanden Schneider et al.<sup>92</sup> bei Frauen zwischen 18 und 35 Jahren eine Prävalenz von 11 % und für Frauen über 35 eine Prävalenz von 5 %. Die Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms werden in Deutschland derzeit ab dem 20. Lebensjahr angeboten, d. h. für Altersgruppen mit hoher HPV-Prävalenz. Der HPV-Test im Zervixkarzinomscreening hätte somit besonders bei jungen Frauen eine Vielzahl falsch positiver Diagnosen zur Folge. Für die Praxis stellt sich somit die Frage in



welcher Form der HPV-Test in die Früherkennungsprogramme eingebunden werden kann, so dass der Vorteil der höheren Sensitivität optimiert und der Nachteil der niedrigeren Spezifität minimiert wird.

### 9.1.3 Einsatzmöglichkeiten in der Früherkennung

*In welcher Weise kann der HPV-Test gegebenenfalls in die Früherkennung des Zervixkarzinoms integriert werden?*

Die bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von HPV-Tests weisen sehr deutlich darauf hin, dass die gegenwärtige Screeningpraxis durch Einsatz des HPV-Tests verbessert werden kann. Der HPV-Test weist sowohl als alleiniger Test als auch in Kombination mit einem zytologischen Test eine höhere Sensitivität auf als die zytologischen Verfahren. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) kam in einer Publikation von 2005 zu dem Schluss, dass der HPV-Test mindestens so effektiv ist wie die Zytologie und helfen kann die Mortalität durch Zervixkarzinom zu verringern<sup>49</sup>. Offen ist hingegen die Art und Weise der Implementation des HPV-Tests in die bisherige Screeningpraxis.

Eine US-amerikanische Leitlinie empfiehlt den Einsatz von HPV-Tests in Kombination mit zytologischen Verfahren, um auf diese Weise das Screeningintervall für Frauen mit negativen Ergebnissen in beiden Tests auf drei Jahre erhöhen zu können<sup>101</sup>. Für den größten Teil der Frauen ließe sich somit die Häufigkeit von Früherkennungsuntersuchungen deutlich reduzieren.

Cuzick et al. plädieren hingegen basierend auf den Daten ihrer Metaanalyse für den HPV-Test als alleinigen primären Test mit anschließender Zytologie für Frauen mit positivem HPV-Testergebnis<sup>22</sup>. Danach ist zur Minimierung falsch positiver Befunde im ersten Schritt der sensitivere HPV-Test einzusetzen. Lediglich bei positivem HPV-Test käme der spezifischere zytologische Test zur weiteren Abklärung zum Einsatz. Eine solche Kombination der Tests führt nach den Ergebnissen einer finnischen Studie zu einer deutlichen Erhöhung des positiven prädiktiven Wertes im Vergleich zu einem alleinigen HPV-Test<sup>57</sup>. Nach einer Modellrechnung für Frauen ab 30 Jahren ließen sich auf diese Weise mehr Karzinome vermeiden, die Zahl von Kolposkopien verringern und das Screeningintervall verlängern<sup>88</sup>. Erste Ergebnisse der NTCC-Studie kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen: auch bei der jungen Altersgruppe der 25- bis 34-jährigen Frauen eignet sich danach der HPV-Test als alleiniger primärer Test mit anschließendem zytologischen Test für HPV-positive Frauen<sup>84</sup>.

Dennoch bleiben einige Fragen offen hinsichtlich einer geeigneten Umsetzung von HPV-Tests im Screening. So ist unklar, in welchem Zeitabstand und über welchen Gesamtzeitraum Frauen untersucht werden sollten<sup>99</sup> oder welches die geeignete weitere Verfahrensweise bei positiven HPV-Tests ist<sup>3</sup>. Hinsichtlich des Screeningintervalls gibt es bereits bei den derzeit eingesetzten zytologischen Tests deutliche Unterschiede. Die vorgesehenen Intervalle reichen von zwölf Monaten in Deutschland bis zu 60 Monaten in Finnland oder den Niederlanden<sup>2</sup>. Bei Einsatz des HPV-Tests wird bei negativem Test ein Intervall von drei bis fünf Jahren empfohlen, aber Petry et al.<sup>81</sup> weisen darauf hin, dass auch Tests in deutlich größeren Abständen denkbar wären<sup>101, 81, 80</sup>. Für Frauen mit positivem HPV-Test oder positiver Zytologie ist eine engmaschigere Betreuung notwendig, der genaue Behandlungsalgorithmus ist jedoch auch hier noch nicht einheitlich festgelegt. In Deutschland sollten diese Frauen nach gängiger Praxis über ein Jahr in einem dreimonatigen Zyklus verfolgt werden, damit bei Persistenz der Diagnose weitere Behandlungen durchgeführt werden können.

Eine weitere offene Frage betrifft den Altersbereich für die Früherkennungsuntersuchungen. In Deutschland wird das Screening für alle Frauen ab 20 Jahren angeboten. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms ist bei unter 30jährigen Frauen wie beschrieben allerdings noch sehr gering. Zugleich ist in diesem Altersbereich die Prävalenz der HPV-Infektion am höchsten, d. h. ein HPV-Test in der Früherkennung hätte in dieser Altersgruppe das Maximum an falsch positiven Resultaten zur Folge. Die Ergebnisse der NTCC-Studie weisen allerdings darauf hin, dass eine Kombination von primärem HPV-Test mit nachfolgender Zytologie bei positivem HPV-Test auch in jüngeren Altersgruppen bessere Ergebnisse erzielt als die zytologischen Verfahren und die Rate falsch positiver Testresultate weiter reduziert werden könnte durch eine Anhebung des Grenzwertes für positive HPV-Tests auf 2 pg / mL<sup>84</sup>.

Eine Klärung dieser und weiterer Fragen zu den konkreten Einsatzmöglichkeiten von HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixkarzinoms ist von fünf großen randomisierten kontrollierten Studien zu

erwarten, die derzeit in Finnland, Schweden, den Niederlanden, Großbritannien und Italien durchgeführt werden<sup>17, 22, 27</sup>.

Seit Oktober 2006 ist in Deutschland eine Impfung gegen HPV verfügbar. Der Impfstoff ist wirksam gegen die die Hochrisikotypen 16 und 18. Diese beiden Typen verursachen einen großen Teil, aber nicht alle Fälle von Zervixkarzinomen. Es wird daher geschätzt, dass sich durch die Impfung eine deutliche Reduktion aber keine völlige Vermeidung der Mortalität durch Zervixkarzinome von etwa 75 % erreichen lässt<sup>56</sup>. Weiterhin ist der Impfstoff nicht wirksam nach erfolgter Infektion. Empfohlen wird daher eine Impfung für Mädchen im Altersbereich von ca. neun bis 14 Jahren und damit vor dem ersten Sexualkontakt. Ältere Frauen sollten weiterhin an den Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Es ist zudem nicht damit zu rechnen, dass eine Durchimpfungsrate von 100 % erreicht wird. Trotz der Verfügbarkeit eines Impfstoffs werden Früherkennungsuntersuchungen folglich weiterhin notwendig sein. Erste Länder binden die Impfung bereits in ihre Screeningprogramme ein oder denken darüber nach dies zu tun<sup>30, 58</sup>. Medizinische Effekte der Impfung gegen die beiden Hauptrisikosubtypen auf ein nationales Screeningprogramm und einer evtl. Änderung des klinischen Umgangs<sup>15</sup> mit dieser Thematik sollte eine getrennte Bewertung in der Zukunft detailliert erarbeiten.

Ein grundlegendes, von dem jeweiligen Testverfahren unabhängiges, Problem der Früherkennung von Zervixkarzinomen ist die Teilnehmerate. Eine US-amerikanische Studie konnte zeigen, dass 56 % aller Karzinome bei Frauen auftraten, die nicht an der Früherkennung teilgenommen hatten. Weitere 13 % hatten nicht an einer vorgesehenen Nachfolgeuntersuchung teilgenommen<sup>65</sup>. Neben einer Verbesserung der Diagnostik muss also zusätzlich die Teilnahmebereitschaft bzw. Compliance erhöht werden. Zur Erreichung dieser Ziels könnte eine Verlängerung des Screeningintervalls durch Einführung von HPV-Tests hilfreich sein<sup>22, 99</sup>. Darüber hinaus könnte das in Deutschland praktizierte opportunistische Screening durch ein Einladungssystem ersetzt werden. In Großbritannien konnten hierüber deutlich mehr Frauen im Rahmen der Früherkennung untersucht werden<sup>10</sup>.

## 9.2 Ökonomische Fragestellungen

### 9.2.1 Diskussion der Ergebnisse der ökonomischen Metaanalyse

Ziel der gesundheitsökonomischen Metaanalyse war eine Zusammenstellung der derzeit vorliegenden Evidenz zur Kosteneffektivität primärer HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Anwendungsbereichen mit bereits etablierten PAP-Screeningprogrammen. Die Gewichtung lag hierbei auf der für den deutschen Gesundheitskontext relevanten Situation mit jährlichem PAP-Screening.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Kosteneffektivität des Einsatzes von HPV-Screeningverfahren stark vom Screeningintervall der konkurrierenden PAP-Screeningstrategie abhängt. Bei den meisten Vergleichen wurde festgestellt, dass ein jährliches PAP-Screening gleich effektiv, jedoch deutlich teurer ist als weniger häufige HPV-Screeningstrategien, was HPV-Screening durch die Kosteneinsparungen kosteneffektiv werden lässt. Wird das PAP-Screeningintervall jedoch auf zwei Jahre verlängert, nimmt der relative Kostenvorteil des HPV-Screenings ab, der Gewinn an Gesundheitseffekten bleibt jedoch marginal, was wiederum zu einem ungünstigen IKEV führt. Nur wenn PAP-Screeningverfahren weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt werden, reduziert sich ihre Effektivität auf ein Niveau, bei dem HPV-Screeningprogramme aufgrund überlegener Effektivität kosteneffektiv werden. Diese Feststellung stützt die These, dass die Effektivität des HPV-Screenings gegenüber Verlängerungen des Screeningintervalls weniger empfindlich ist als die des PAP-Screenings.

Unsere Ergebnisse stützen die Feststellung, dass weniger häufig durchgeführte HPV-Screeningtests eine kosteneffektive Alternative zum jährlichen PAP-Screening darstellen.

Dieses Ergebnis, das für den Kontext der deutschen Gesundheitsversorgung relevant ist, muss aus folgenden Gründen jedoch kritisch diskutiert werden: Erstens, weil dieses Ergebnis lediglich auf den Ergebnissen von zwei Modellen basiert, von denen eines von herkömmlichen methodologischen Standards abweicht, und zweitens, weil beide Modelle von einer 100 %-igen Teilnehmerate am Screening ausgehen, was heißt, dass jede Frau im Screeningalter tatsächlich jedes Jahr getestet wird. In Wirklichkeit ist die Teilnehmerate am Screening unvollständig und variiert von Frau zu Frau, welches im Mittel zu einem höheren de-facto Screeningintervall führt. Die Teilnahme am jährlichen Screening liegt in Deutschland bei ca. 50 %<sup>90</sup>. Da die Verteilung individueller Screeningintervalle unbekannt ist, könnte dies für oder gegen die Kosteneffektivität von HPV-Screening sprechen.

Bei einem extremen Szenario mit 50 %-iger Screeningteilnahme, in dem alle Frauen gleichermaßen jedes zweite Jahr einem Screening zugeführt würden, müsste das HPV-Screening im Vergleich zum zweimal jährlichen PAP-Screening bewertet werden, welches das IKEV erhöht. In einem realistischem Szenario, das ein heterogenes Screeningteilnahmeverhalten berücksichtigt, wird ein Teil der Frauen jedes Jahr gescreent, während sich einige Frauen unregelmäßig und in wesentlich längeren Abständen untersuchen lassen. Da sich gezeigt hat, dass besonders die letzteren von HPV-Tests zu akzeptablen Kosten profitieren, spräche dieses für die Einführung des HPV-Screenings.

Da die Wahrscheinlichkeit, dass HPV-Screening in einem Setting mit jährlichem PAP-Screening kosteneffektiv ist, im Falle einer unvollständigen Screeningteilnahme abnimmt, kann gefolgert werden, dass die Bewertung der Kosteneffektivität von HPV-Screening im Vergleich zum PAP-Screening mit jährlichem Intervall eine detailliertere und systematischere Berücksichtigung des Screeningteilnahmeverhaltens der Frauen erfordert als Bewertungen gegenüber PAP-Programmen mit längerem Intervall.

In Settings mit Screeningverfahren, die weniger häufig als einmal jährlich durchgeführt werden, führt eine unvollständige Screeningteilnahme ebenfalls zu einer Verlängerung des Screeningintervalls. Da die inkrementelle Effektivität des HPV-Screenings sich jedoch mit der Verlängerung des Screeningintervalls verbessert, würde dies nur die Wahrscheinlichkeit weiter erhöhen, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist.

Die vorliegende systematische gesundheitsökonomische Bewertung unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von vorhergehenden Untersuchungen. Bei früheren Untersuchungen wurden keine systematischen Analysen der Kosteneffektivität primärer HPV-Screeningverfahren im Vergleich zu derzeit etablierten PAP-Screeningprogrammen durchgeführt.

Es wurden bislang auch nicht die möglichen Implikationen der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz für den Kontext der deutschen Gesundheitsversorgung mit einem jährlichen PAP-Screening untersucht. Während die meisten Untersuchungen nur einen beschreibenden Charakter aufweisen, untersuchten Holmes et al.<sup>47</sup> aktuelle gesundheitsökonomische Modellstudien und lieferten eine Zusammenfassung der Kosteneffektivität von HPV-Tests in der Zervixkarzinomfrüherkennung im Vergleich zu keinem Screening. Ein Vergleich zu keinem Screening ergibt jedoch nicht die für Entscheidungen relevanten inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse von HPV-Screening gegenüber dem etablierten PAP-Screening, sondern nur durchschnittliche Kosteneffektivitätsverhältnisse, die zu einem Bias und damit zu überoptimistischen Kosteneffektivitätsverhältnissen für das HPV-Screening führen. Um die korrekten inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisse zu berechnen, war im Rahmen dieses HTA-Berichts die Durchführung einer gesundheitsökonomischen Metaanalyse erforderlich, in der die HPV-Screeningstrategien mit PAP-Screeningstrategien verglichen werden. Dies ist insbesondere wichtig, um die Entscheidungsfindung bei bestehenden Screeningprogrammen zu unterstützen.

Die Metaanalyse besitzt mehrere Limitationen. Erstens war eine streng quantitative Synthese der Ergebnisse der verschiedenen Modellstudien aufgrund der erheblichen methodologischen Heterogenität nicht durchführbar. Zweitens war die für den Vergleich von HPV-Screening mit unterschiedlichen PAP-Screeningstrategien verfügbare Studienbasis uneinheitlich. Obwohl nur zwei Modelle einen Vergleich von HPV-Screening mit jährlichem (zweimal jährlichem) PAP-Screening erlaubten, berichteten zehn (vier) Modelle Ergebnisse für den Vergleich mit drei- und fünfmal jährlichem PAP-Screening. Die für den Vergleich mit dreijährlichem PAP-Screening gezogenen Schlussfolgerungen könnten daher als zuverlässiger betrachtet werden als die im Vergleich zu jährlichem PAP-Screening. Drittens hat nur das deutsche Modell HPV-Tests als Ersatz für PAP-Tests in einem Setting mit jährlichem Screening ausgewertet. Die für die Einführung von HPV-Tests als einzige Form des Screeningtests in solchen Settings relevanten Informationen sind daher weniger zuverlässig.

### **9.2.2 Zusammenfassende Bewertung zur Kosteneffektivität**

Die Qualität der vorliegenden gesundheitsökonomischen Studienergebnisse ist im Durchschnitt als gut oder sogar sehr gut anzusehen, so dass verschiedene Modellierungsansätze in die Bewertung mit eingeschlossen werden konnten.

*Welche weiteren Fragestellungen müssen bei der Untersuchung der Kosteneffektivität, z. B. Länge der Screeningintervalle, berücksichtigt werden und sind hierüber Aussagen möglich?*

*Was ist die Kosteneffektivität einer zusätzlichen oder alternativen HPV-Diagnostik?*

Neben der medizinischen Effektivität des HPV-Tests muss auch dessen Kosteneffektivität vor dem Hintergrund der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland evaluiert werden. Entscheidend bei der Beantwortung dieser Frage ist, ob das bestehende Screening in seiner Struktur in Deutschland modifiziert werden kann. In erster Linie ist hierbei von Bedeutung, ob der Intervall von einem Jahr (u. U. nach einem ersten negativen Testergebnis) verlängert werden kann. Weiterhin ist der Zeitpunkt des Einsatzes des HPV-Tests relevant für die Bestimmung der Kosteneffektivität. Dies hat die Metaanalyse deutlich unter Beweis gestellt.

Ferner muss festgelegt werden, ob der Test als (alleiniges) Instrument im primären Screening eingesetzt werden soll, in Kombination mit PAP oder alternativ als Triage bei unklaren Befunden. Im Bereich der Triage zeigten die identifizierten gesundheitsökonomischen Studien eine Kosteneffektivität des HPV-Tests gegenüber verschiedenen Alternativen. Für die Beantwortung der Frage, ob ein HPV-Test in irgendeiner Weise in das bestehende Screeningprogramm eingebunden werden sollte, muss mit der Compliance der Teilnehmerinnen an Vorsorgeprogrammen noch ein weiterer Aspekt betrachtet werden<sup>97</sup>. Mit dem Begriff der Compliance muss gleichermaßen der Bereich der Adhärenz (also die dauerhafte Wahrnehmung der Vorsorge bis ins hohe Alter) wie auch die mittelfristige Compliance (Teilnahme an der Vorsorge in unregelmäßigen Abständen oder gar nicht) berücksichtigt werden.

Über die durchgeführte Metaanalyse wurden die existierenden Studien systematisch auf die deutsche Versorgungssituation adaptiert. Wie bereits dargestellt, ist basierend auf den Ergebnissen zu vermuten, dass die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Settings kosteneffektiv ist, in denen ein PAP-Screening weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird. In Settings mit einem zweijährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Für Settings mit jährlichem PAP-Screening hat sich gezeigt, dass die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren mit größeren Screeningintervallen (z. B. zweimal jährlich) in der Zervixkarzinomfrüherkennung kosteneffektiv sein kann. Es werden jedoch weitere entscheidungsanalytische Modellierungen für den deutschen Versorgungskontext empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu bestätigen.

Insbesondere ist hervorzuheben, dass eine Modellierung unter Berücksichtigung realistischer Teilnehmeraten erfolgen muss, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass unvollständige Teilnehmeraten de-facto das Screeningintervall verlängern. Damit einhergehend, kann dann folglich auch die Frage eines Budgetimpacts aufgenommen werden, die bisher aufgrund fehlender Daten nicht valide beantwortet werden kann.

Es wird ferner empfohlen, dass künftig entscheidungsanalytische Modelle für den deutschen Versorgungskontext zu entwickeln sind, die neben der Analyse der Kosteneffektivität des HPV-Screenings auch die Analyse der Kosteneffektivität neuer Entwicklungen, wie z. B. der HPV-Impfung, erlauben. Im Bereich der Evaluierung gesundheitsökonomischer Effekte einer HPV-Impfung, sind bereits Vorarbeiten von internationalen Forschergruppen vorhanden, die auf die Bedeutung für die deutsche Versorgungssituation hin überprüft werden sollten<sup>25, 40, 61</sup>.

## **10 Ethische / soziale / juristische Aspekte**

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die sich explizit mit ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten beschäftigen. Allerdings weisen einige Autoren auf problematische Bereiche hin.

Wright et al.<sup>101</sup> heben hervor, dass Frauen mit positivem HPV-Test ausführliche Beratungen hinsichtlich ihres Karzinomrisikos benötigen, um unnötige psychische Belastungen zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für persistierende HPV-Infektionen<sup>71</sup>, für die es derzeit keine effektive Therapie gibt. Auch die Übertragung von HPV durch Geschlechtsverkehr könnte für manche Frauen Grund sein, auf einen Test zu verzichten.

Studien haben gezeigt, dass der Grad der Informiertheit bezüglich der Bedeutung von Humanen Papillomaviren eher als dürftig anzusehen ist<sup>55</sup>. Uninformiertheit, die mit einem unzureichenden Informationsangebot bei Einführung von HPV-Tests kombiniert werden würde, führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu zusätzlichen Belastungen bei teilnehmenden Frauen<sup>100</sup>.

Wenn umfangreiche Aufklärung angeboten wird, kommt es nach einer anfänglichen emotionalen Beeinträchtigung bereits nach sechs Monaten nicht mehr zu gesteigerten psychologischen Problemen bei positiven HPV-Testresultaten im Vergleich zu positiven PAP-Diagnosen, wie eine britische Studie kürzlich berichtete<sup>67</sup>. Somit wird der Stellenwert einer umfangreichen Information von Patientinnen wie auch Medizinerinnen unterstrichen.

Ein möglicher Vorteil des HPV-Tests ist, dass er auch als Selbsttest durchgeführt werden kann. Den Studien von Belinson zufolge sind die Gütekriterien des HPV-Tests bei Selbstentnahme der Proben zwar niedriger als bei Entnahme durch Fachkräfte, aber die Sensitivität liegt etwa im Bereich der zytologischen Tests<sup>5, 6</sup>. Durch die Möglichkeit des Selbsttests könnten möglicherweise auch solche Frauen erreicht werden, die bislang nicht an den Früherkennungsuntersuchungen teilgenommen haben und somit u. U. besonders gefährdet sind<sup>65</sup>.

## 11 Abschließende Diskussion

Die bisher durchgeführten medizinischen Studien zum Einsatz von HPV-Tests weisen sehr deutlich darauf hin, dass die gegenwärtige Screeningpraxis durch Einsatz des HPV-Tests verbessert werden könnte.

Es konnten 24 medizinische Studien aus den Jahren 1999 bis 2005 identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser medizinischen Studien sind sehr stabil:

- Der HPV-Test, sowohl der HC II als auch PCR, weist eine höhere Sensitivität aber eine niedrigere Spezifität als zytologische Testverfahren auf;
- Dies gilt gleichermaßen für den Vergleich des HPV-Tests mit der konventionellen Zytologie wie mit der neueren Dünnschichtzytologie.
- Die Qualität der vorliegenden medizinischen Studienergebnisse ist im Durchschnitt als gut anzusehen;
- Bei einer Reihe der eingeschlossenen Studien kann ein Verifikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Bei einer Anzahl von Studien wurde diese Problematik näher untersucht, mit dem Ergebnis, dass alle diese Studien eine Sensitivität des HPV-Tests von über 80 %, in vier Studien von 90 % und mehr fanden.
- Große Studien wurden in Deutschland und der Schweiz durchgeführt, die insgesamt fast 27000 Probanden umfassten.

Die Untersuchungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms werden in Deutschland derzeit ab dem 20. Lebensjahr angeboten, d. h. für Altersgruppen mit hoher HPV-Prävalenz. Der HPV-Test im Zervixkarzinomscreening hätte somit besonders bei jungen Frauen eine Vielzahl falsch positiver Diagnosen zur Folge. Für die Praxis stellt sich somit die Frage in welcher Form der HPV-Test in die Früherkennungsprogramme eingebunden werden kann, so dass der Vorteil der höheren Sensitivität optimiert und der Nachteil der niedrigeren Spezifität minimiert wird. Die IARC kam in einer kürzlichen Publikation zu dem Schluss, dass der HPV-Test mindestens so effektiv ist wie die Zytologie und helfen kann, die Mortalität durch Zervixkarzinom zu verringern. Eine US-amerikanische Leitlinie empfiehlt den Einsatz von HPV-Tests in Kombination mit zytologischen Verfahren, um auf diese Weise das Screeningintervall für Frauen mit negativen Ergebnissen in beiden Tests auf drei Jahre erhöhen zu können. Für den größten Teil der Frauen ließe sich somit die Häufigkeit von Früherkennungsuntersuchungen deutlich reduzieren.

Gesundheitsökonomisch lässt sich resümieren, dass basierend auf den Ergebnissen zu vermuten ist, dass die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Settings kosteneffektiv ist, in denen ein PAP-Screening weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird. In Settings mit einem zweijährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Für Settings mit jährlichem PAP-Screening hat sich gezeigt, dass die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren mit größeren Screeningintervallen (z. B. zweimal jährlich) in der Zervixkarzinomfrüherkennung kosteneffektiv sein kann. Es werden jedoch weitere entscheidungsanalytische Modellierungen für den deutschen Versorgungskontext empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu bestätigen. Insbesondere ist hervorzuheben, dass eine Modellierung unter Berücksichtigung realistischer Teilnehmeraten erfolgen muss, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass unvollständige Teilnehmeraten de-facto das Screeningintervall verlängern. Damit einhergehend, kann dann folglich auch

die Frage eines Budgetimpacts aufgenommen werden, die bisher aufgrund fehlender Daten nicht valide beantwortet werden kann.

Zusammenfassend ist somit die Sinnhaftigkeit der Implementation des HPV-Tests in die bisherige Screeningpraxis in Deutschland medizinisch vor allem aber gesundheitsökonomisch durch folgende Bereiche berührt:

- Länge des Screeningintervalls
- Schaffung individuell unterschiedlicher Intervalle je nach Screeningergebnis
- Höhe der Teilnahmeraten am Screeningprogramm
- Startalter für die Einbindung des HPV-Tests
- Art des Tests als Selbsttest oder beim Facharzt
- Einsatz als primärer Test oder als Triage bei unklaren Befunden
- Rolle der Vakzinierung in der Zukunft

Eine Klärung dieser und weiterer Fragen zu den konkreten Einsatzmöglichkeiten von HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixkarzinoms ist von fünf großen randomisierten kontrollierten Studien zu erwarten, die derzeit in Finnland, Schweden, den Niederlanden, Großbritannien und Italien durchgeführt werden.

## **12 Schlussfolgerungen**

Nach Bewertung der medizinischen Evidenz ist die Bewertung der Fragestellung demnach nicht mehr ob, sondern in welcher Weise der HPV-Test genutzt werden sollte. Offene Fragen betreffen insbesondere das Intervall der Früherkennungsuntersuchungen und den Altersbereich, in dem Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden. Antworten darauf werden in den kommenden Jahren von einer Reihe derzeit laufender medizinischer Studien zum Einsatz von HPV-Tests im Zervixkarzinomscreening erwartet.

Basierend auf den gesundheitsökonomischen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung in Settings, in denen ein PAP-Screening weniger häufig als alle zwei Jahre durchgeführt wird, kosteneffektiv ist. In Settings mit einem zweijährlichen PAP-Screening ist es unwahrscheinlich, dass ein HPV-Screening kosteneffektiv ist. Für Settings mit jährlichem PAP-Screening hat sich gezeigt, dass die Einführung primärer HPV-Screeningverfahren mit größeren Screeningintervallen (z. B. zweimal jährlich) in der Zervixkarzinomfrüherkennung kosteneffektiv sein kann. Es werden jedoch weitere entscheidungsanalytische Modellierungen für den deutschen Versorgungskontext empfohlen, um dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der Auswirkungen unvollständiger Screeningabdeckung zu bestätigen.

## 13 Anhang

### 13.1 Recherchestrategie

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde vom DIMDI am 06. Februar 2006 folgende Suche durchgeführt:

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	31715	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	41	HPV
	3	10	HUMAN PAPILLOMA VIRUS
	4	40	HUMAN PAPILLOMAVIRUS
	5	10	PAPILLOMA VIRUS
	6	56	PAPILLOMAVIRUS
	8	6	HYBRID CAPTURE II
	9	1	HYBRID CAPTURE 2
	10	1	HC2
	11	10	AMPLICOR
	12	77	2 TO 11
	13	5	CANCER OF THE UTERINE CERVIX
	14	1	UTERINE CERVICAL CANCER
	15	148	CERVICAL CANCER
	16	10	CERVIX CANCER
	17	2	GEB###MUTTERHALSKREBS
	18	4	ZERVIXKARZINOM
	19	160	13 TO 18
	20	2376	SCREENING
	21	1532	TESTING
	22	4476	TEST
	23	4932	DIAGNOSIS
	24	2486	DIAGNOSTIC
	25	11	VORSORGE
	26	6	VORSORGEUNTERSUCHUNG
	27	1	SUCHTEST
	28	243	DIAGNOSE
	29	73	DIAGNOSTIK
	30	9362	20 TO 29
	31	38	12 AND 19
	32	36	30 AND 31
C=	33	57222843	ME90; EM90; CB85; BA90; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I178; ED93; AZ72; AR96; MEOA; EA08; IS90; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	34	11814	CT=HPV
	35	20573	CT=HUMAN PAPILLOMA VIRUS?
	36	30020	CT=HUMAN PAPILLOMAVIRUS?

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	37	25038	CT=PAPILLOMA VIRUS?
	38	73028	CT=PAPILLOMAVIRUS?
	39	19166	CT=HUMAN WART VIRUS?
	40	2566	CTG=PAPILLOMAVIRUS
	41	8123	CTG=PAPILLOMAVIRUS, HUMANES
	43	78	CT=HYBRID CAPTURE II?
	44	20	CT=HYBRID CAPTURE 2?
	45	24	CT=HC2?
	46	178	CT=AMPLICOR?
	48	46145	HPV?
	49	54864	HUMAN PAPILOMA?
	50	59419	PAPILLOMA#VIRUS?
	51	11	HUMAN WART VIRUS?
	53	2497	HYBRID CAPTURE?
	54	1293	HC2?
	55	5088	AMPLICOR?
	56	59500	PAPILLOM##VIRUS?
	57	0	HUMANE##WARZENVIR?
	58	381	HUMANE# PAPILOM#?
	59	124410	34 TO 58
	60	18827	CT=UTERINE CERVICAL NEOPLASM
	61	18830	CT=UTERINE CERVICAL NEOPLASMS
	62	633	CT=UTERINE CERVIX NEOPLASM
	63	18849	CT=CERVICAL NEOPLASM
	64	18827	CT=CERVICAL NEOPLASM, UTERINE
	65	18828	CT=CERVICAL NEOPLASMS
	66	18827	CT=CERVICAL NEOPLASMS, UTERINE
	67	18830	CT=CERVIX NEOPLASM
	68	25939	CT=CERVIX NEOPLASMS
	69	18827	CT=CANCER OF THE UTERINE CERVIX
	70	29764	CT=UTERINE CERVICAL CANCER
	71	18827	CT=UTERINE CERVICAL CANCERS
	72	8049	CT=UTERINE CERVICAL CARCINOMA
	73	36359	CT=CERVICAL CANCER?
	74	29675	CT=CERVIX CANCER
	75	10789	CT=CERVIX CANCER,UTERINE
	76	8018	CT=CERVIX CARCINOMA
	77	1456	CT=UTERINE CERVICAL DYSPLASIA
	78	18827	CTG=GEBÄRMUTTERHALSKREBS
	79	9226	CTG=GEBÄRMUTTERKARZINOM



## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	80	18827	CTG=ZERVIXKARZINOM
	81	18827	CTG=ZERVIXKREBS
	82	18857	UTERINE CERVICAL NEOPLASM?
	83	18	UTERINE CERVIX NEOPLASM?
	84	19322	CERVICAL NEOPLASM?
	85	8783	CERVIX NEOPLASM?
	86	1381	CANCER OF THE UTERINE CERVI?
	87	2549	UTERINE CERVICAL CA?
	88	48583	CERVICAL CANCER?
	89	12977	CERVIX CANCER?
	90	12438	CERVIX CARCINOMA?
	91	1494	UTERINE CERVICAL DYSPLASI?
	92	85	GEB##RMUTTERHALSKREBS?
	93	1	GEB##RMUTTERKARZINOM?
	94	1126	ZERVIXKARZINOM?
	95	16	ZERVIXKREBS?
	96	89178	60 TO 95
	97	73415	CT=SCREENING
	98	39918	CT=TESTING
	99	110	CT=TEST
	100	300049	CT=DIAGNOSIS
	101	87	CT=DIAGNOSTIC
	102	1122	CTG=VORSORGE, ALLGEMEINE
	103	32691	CTG=SCREENING
	104	2780	CTG=DIAGNOSTIK
	105	712580	SCREENING?
	106	5453027	TEST?
	107	4793433	DIAGNOS?
	108	9593	VORSORGE?
	109	9693974	97 TO 108
	110	11051	59 AND 96 AND 109
	111	8819	110 AND PY>=1996
	112	8279	111 AND LA=(GERM OR ENGL)
	113	4229	check duplicates: unique in s=112
	114	4229	113
	115	3	114 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	116	3	114 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	117	1	114 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	118	0	114 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	119	4	114 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	120	0	114 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	121	0	114 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	122	3	114 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	123	4	114 AND HTA
	124	0	114 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	125	3	114 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	126	0	114 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	127	0	114 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	128	1	114 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	129	0	114 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	130	0	114 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	131	9	115 TO 130
	132	4229	114
	133	1	132 AND CT=REVIEW LITERATURE
	134	7	132 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	135	0	132 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	136	0	132 AND DT=REVIEW LITERATURE
	137	358	132 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	138	58	132 AND REVIEW/TI
	139	0	132 AND REVIEW LITERATURE
	140	0	132 AND REVIEW SYSTEMATIC
	141	0	132 AND REVIEW ACADEMIC
	142	28	132 AND LITERATURE REVIEW
	143	22	132 AND SYSTEMATIC REVIEW
	144	0	132 AND ACADEMIC REVIEW
	145	2	132 AND UEBERSICHTSARBEIT
	146	426	133 TO 145
	147	21	132 AND CT=META ANALYSIS
	148	21	132 AND CT=META-ANALYSIS
	149	4	132 AND DT=META-ANALYSIS
	150	39	132 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	151	39	147 TO 150
	152	452	146 OR 151
	153	4229	114
	154	41	153 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	155	24	153 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	156	5	153 AND CTG=RANDOMISIERUNG

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	157	14	153 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	158	5	153 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	159	0	153 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	160	5	153 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	161	5	153 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	162	13	153 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	163	26	153 AND CT D PLACEBO?
	164	0	153 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	165	0	153 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	166	0	153 AND RCT
	167	99	153 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	168	36	153 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	169	142	153 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
	170	21	153 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	171	8	153 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	172	5	153 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	173	16	153 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	174	0	153 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	175	5	153 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	176	8	153 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	177	0	153 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	178	0	153 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	179	54	153 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	180	1	153 AND ZUFALL?
	181	0	153 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	182	0	153 AND UEBERKREUZ?
	183	41	153 AND PLA#EBO?
	184	10	153 AND MASK?
	185	218	154 TO 184
	186	117	153 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	187	170	153 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	188	19	153 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	189	0	153 AND CCT

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

Nr	Hits	Suchformulierung	
	190	72	153 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	191	2	153 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	192	549	153 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	193	22	153 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	194	722	186 TO 193
	195	127	153 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	196	98	153 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	197	180	153 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	198	180	195 TO 197
	199	797	185 OR 194
	200	383	185 OR 198
	201	860	194 OR 198
	202	930	185 OR 194 OR 198
	203	4229	114
	204	3	203 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	205	0	203 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	206	15	203 AND DT=VALIDATION STUDIES
	207	0	203 AND DT=REPORT
	208	117	203 AND DT=CLINICAL TRIAL
	209	69	203 AND DT=EVALUATION STUDIES
	210	0	203 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	211	56	203 AND DT=MULTICENTER STUDY
	212	0	203 AND DT=TECHNICAL REPORT
	213	2638	203 AND (STUDY OR STUDIE?)
	214	477	203 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	215	584	203 AND REPORT?
	216	0	203 AND RESEARCH ARTICLE?
	217	0	203 AND TECHNICAL REPORT?
	218	2970	204 TO 217
	219	3175	131 OR 152 OR 202 OR 218
	220	4229	114
	221	64	220 AND CT D ECONOMICS
	222	62	220 AND CTG D ÖKONOMIE
	223	18	220 AND CT D SOCIOECONOMICS
	224	4	220 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	225	151	220 AND CT D ECONOMIC ASPECT

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

Nr	Hits	Suchformulierung
226	129	220 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
227	129	220 AND CT D HEALTH ECONOMICS
228	221	220 AND CT D COST?
229	60	220 AND CTG D KOSTEN?
230	16	220 AND CT D EFFICIENCY?
231	73	220 AND CT D COST ANALYSIS
232	205	220 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
233	0	220 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
234	36	220 AND EFFICIENC?
235	6	220 AND ECONOMIC EVALUATION?
236	0	220 AND HEALTH CARE FINANCING?
237	80	220 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
238	3	220 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
239	162	220 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
240	16	220 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
241	2	220 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
242	78	220 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
243	1	220 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
244	8	220 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
245	117	220 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
246	50	220 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
247	0	220 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
248	1	220 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
249	3	220 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
250	2	220 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
251	25	220 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
252	412	221 TO 251
253	1	220 AND CT=PHARMACOECONOMICS
254	16	220 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

Nr	Hits	Suchformulierung	
	255	412	252 TO 254
	256	2	255 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	257	2	255 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	258	0	255 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	259	0	255 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	260	3	255 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	261	0	255 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	262	0	255 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	263	2	255 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	264	3	255 AND HTA
	265	0	255 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	266	2	255 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	267	0	255 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	268	0	255 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	269	0	255 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	270	0	255 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	271	0	255 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	272	5	256 TO 271
	273	412	255
	274	0	273 AND CT=REVIEW LITERATURE
	275	0	273 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	276	0	273 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	277	0	273 AND DT=REVIEW LITERATURE
	278	38	273 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	279	13	273 AND REVIEW/TI
	280	0	273 AND REVIEW LITERATURE
	281	0	273 AND REVIEW SYSTEMATIC
	282	0	273 AND REVIEW ACADEMIC
	283	1	273 AND LITERATURE REVIEW
	284	5	273 AND SYSTEMATIC REVIEW
	285	0	273 AND ACADEMIC REVIEW
	286	1	273 AND UEBERSICHTSARBEIT
	287	48	274 TO 286
	288	5	273 AND CT=META ANALYSIS
	289	5	273 AND CT=META-ANALYSIS
	290	1	273 AND DT=META-ANALYSIS

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	291	9	273 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	292	9	288 TO 291
	293	57	287 OR 292
	294	412	255
	295	6	294 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	296	3	294 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	297	0	294 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	298	1	294 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	299	0	294 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	300	0	294 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	301	1	294 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	302	0	294 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	303	0	294 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	304	6	294 AND CT D PLACEBO?
	305	0	294 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	306	0	294 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	307	0	294 AND RCT
	308	18	294 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	309	2	294 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	310	25	294 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	311	7	294 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	312	2	294 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	313	1	294 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	314	0	294 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	315	0	294 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	316	1	294 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	317	0	294 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	318	0	294 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	319	0	294 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	320	4	294 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	321	1	294 AND ZUFALL?
	322	0	294 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)

## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	323	0	294 AND UEBERKREUZ?
	324	7	294 AND PLA#EBO?
	325	4	294 AND MASK?
	326	42	295 TO 325
	327	13	294 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	328	37	294 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	329	5	294 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	330	0	294 AND CCT
	331	8	294 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	332	0	294 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	333	68	294 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	334	5	294 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	335	98	327 TO 334
	336	12	294 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	337	9	294 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	338	23	294 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	339	23	336 TO 338
	340	111	326 OR 335
	341	60	326 OR 339
	342	116	335 OR 339
	343	126	326 OR 335 OR 339
	344	412	255
	345	0	344 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	346	0	344 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	347	1	344 AND DT=VALIDATION STUDIES
	348	0	344 AND DT=REPORT
	349	13	344 AND DT=CLINICAL TRIAL
	350	12	344 AND DT=EVALUATION STUDIES
	351	0	344 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	352	5	344 AND DT=MULTICENTER STUDY
	353	0	344 AND DT=TECHNICAL REPORT
	354	245	344 AND (STUDY OR STUDIE?)
	355	83	344 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	356	56	344 AND REPORT?
	357	0	344 AND RESEARCH ARTICLE?
	358	0	344 AND TECHNICAL REPORT?



## Fortsetzung: Recherchestrategie des DIMDI

	Nr	Hits	Suchformulierung
	359	288	345 TO 358
	360	303	272 OR 293 OR 343 OR 359
	361	4229	114
	362	8	361 AND CT D ETHICS
	363	1	361 AND CT D MORALS
	364	5	361 AND CT D INFORMED CONSENT
	365	0	361 AND CT=MORALITY
	366	1	361 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	367	1	361 AND CT=JUSTICE
	368	16	361 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	369	11	361 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	370	0	361 AND CT=FREEDOM
	371	0	361 AND CT=ALTRUISM
	372	0	361 AND CT=HUMAN RIGHTS
	373	9	361 AND ETHIC?
	374	0	361 AND BIOETHIC?
	375	0	361 AND HUMAN RIGHTS
	376	1	361 AND MORAL?
	377	1	361 AND JUSTICE
	378	0	361 AND AUTONOMY
	379	0	361 AND BENEFICENC?
	380	3	361 AND ETHIK?
	381	2	361 AND ETHISCH?
	382	0	361 AND MENSCHENRECHTE
	383	41	362 TO 382
	384	2970	218
	385	288	359
	386	930	202
	387	126	343
	388	452	152
	389	57	293
	390	9	131
	391	5	272
	392	3175	219
	393	303	360
	394	41	383
	395	3188	392 TO 394

## 13.2 Checklisten der für die ökonomischen Metaanalyse verwendeten Literatur

<b>Checkliste methodische Qualität</b>		
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Cuzick et al, 1999. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technology Assessment, 3 (14)	1 1/2 0	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant
<b>1, 1/2, 0, nr</b>		
<b>Fragestellung</b>		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		1
<b>Evaluationsrahmen</b>		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		1/2
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>		
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		1/2
<b>Gesundheitseffekte</b>		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateen gewählt und eindeutig genannt?		1/2
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)		nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		1/2
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		1/2
<b>Kosten</b>		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		1/2
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?		1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		1/2
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?		1/2
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?		1/2
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		nr
28. Wurde die Währung genannt?		1

**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0
<b>Diskontierung</b>	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?	0
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	½
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	½
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	½
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	½
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	nr
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

<b>Checkliste methodische Qualität</b>			
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC (2004). Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA teting for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. <i>Obstetrics &amp; Gynecology</i> , 103 (4), 619-631)	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			1
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdateen gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			½
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			½
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			1
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			nr
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			1
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?			1

**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	nr
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	½
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

<b>Checkliste methodische Qualität</b>			
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Kim J.J. et al (2005). Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. J Natl Cancer Inst, 97 (12), 888-95	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			1
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			½
<b>Kosten</b>			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			½
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			½
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			½
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			nr
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			½
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			1
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			1

**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	½
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	½
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	nr
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

<b>Checkliste methodische Qualität</b>			
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Mandelblatt J.S., 2002, Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer, Journal of the American Medical Association, 287, 2372-2381	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			½
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			½
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			½
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			½
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			½
<b>Kosten</b>			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			½
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			1
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			1



**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	0
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	½
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	½
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	0
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	½
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

<b>Checkliste methodische Qualität</b>			
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Mittendorf T et al (2003). Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. Eur J Health Econom, 4, 209-215		1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant
			1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			½
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			½
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			½
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			½
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			½
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			0
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			½
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			½
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			½
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			½
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			0
<b>Kosten</b>			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			½
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			0
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			½
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			½
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			nr
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			nr
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			0

**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	½
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	½
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	½
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	nr
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	½
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	½
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	0
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	½
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	½

<b>Checkliste methodische Qualität</b>			
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Sherlaw-Johnson C., Philips Z. (2004). An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer programme. British Journal of Cancer, 91, 84-91	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			½
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			½
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			½
<b>Kosten</b>			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			nr
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			0
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			1

**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	½
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	1
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	1
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

<b>Checkliste methodische Qualität</b>			
<b>Autoren, Titel und Publikationsorgan:</b> Van Ballegooijen et al (1997). Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. Br J Cancer, 76 (5), 651-657	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant		1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			½
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			½
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			½
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			0
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			0
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			0
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			½
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			½
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			½
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			½
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			½
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			½
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			½
<b>Kosten</b>			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			½
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			½
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			½
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			nr
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			0
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			0

**Fortsetzung: Checkliste methodische Qualität**

32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	½
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	½
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	½
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	½
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	½
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	½
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	½
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	nr
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	½
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

## 14 Literaturverzeichnis

### 14.1 Eingeschlossene Literatur

1. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de SS, Kornegay JR, Bonti H: Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecologic Oncology* 2005; 96(3): 714-720.
2. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M: Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *British journal of cancer* 2004;91(5): 935-941.
3. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, de Schipper FA, van der Meulen DA, Verheijen RH: Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. *International Journal of Cancer* 2005; 116(1): 122-129.
4. Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD: Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-) effectiveness. *British Journal of Cancer* 1997; 76(5): 651-657.
5. 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. *Gynecologic Oncology* 2001; 83(2): 439-444.
6. Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, Zhang WH, Rong SD, Huang MN: Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2003; 13(6): 819-826.
7. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185(2): 308-317.
8. Bidus MA, Maxwell GL, Kulasingam S, Rose GS, Elkas JC, Chernofsky M: Cost-effectiveness analysis of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107(5): 997-1005.
9. Bigras G, de Marval F: The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *British journal of cancer* 2005; 93(5): 575-581.
10. Blettner M, Klug S: Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100(3): A-132.
11. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K: Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2001; 72(1): 47-53.
12. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55(4): 244-265.
13. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(11): 796-802.
14. 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. In: *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 32 (2005) Nr. 4: S. 225-229.



15. Brinkman JA, Caffrey AS, Muderspach LI, Roman LD, Kast WM: The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2005; 26(2): 129-142.
16. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ: Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *British Journal of Cancer* 2005; 92(9): 1800-1802.
17. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR: POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44,102 women. *International Journal of Cancer* 2004; 110(1): 94-101.
18. Clavel C, Masure M, Bory J-P, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M: Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British journal of cancer* 2001; 84(12): 1616-1623.
19. Clavel C, Masure M, Bory J-P, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M: Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: A preliminary study on 1518 women. *British Journal of Cancer* 1999; 80(9): 1306-1311.
20. 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. *European Journal of Cancer* 1993; 29A(Suppl 4): S1-38.
21. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galés C, Cartier I, Molinié V: Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ (Clinical research ed)* 2003; 326(7392): 733.
22. 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. *International Journal of Cancer* 2006; 119(5): 1095-1101.
23. 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 technology assessment (Winchester, England)* 1999; 3(14): i-iv, 1.
24. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D: Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362(9399): 1871-1876.
25. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP: Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiologic Reviews* 2006; 28: 88-100.
26. 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.
27. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G: A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006; 118(4): 791-796.
28. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
29. De Vuyst H, Claeys P, Njiru S, Muchiri L, Steyaert S, De Sutter P: Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2005; 89(2): 120-126.

30. Dillner J, Andrae B, Westermarck B: [Swedish consensus on cervix cancer vaccination. Vaccination programs for eradication of HPV16/18 should be initiated in elementary schools]. *Lakartidningen* 2006; 103(44): 3377-3379.
31. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1983; 80(12): 3812-3815.
32. 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 epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2003; 12(9): 815-823.
33. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A: Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal* 2001; 164(7): 1017-1025.
34. Globocan2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004.
35. Gamzu R, Almog B, Levin I, Fainaru O, Niv J, Lessing JB: Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Gynecologic Oncology* 2002; 86(2): 129-133.
36. Gandjour A, Lauterbach KW: [Cost-effectiveness of quality improvement measures in health care]. *Medizinische Klinik Munich* 2002; 97(8): 499-502.
37. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Robert-Koch-Institut, 2006.
38. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C: Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(20): 2158-2168.
39. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC: Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103(4): 619-631.
40. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX: Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(8): 604-615.
41. 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: the journal of the American Medical Association* 2001; 285(24): 3107-3115.
42. Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO: International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *International Journal of Cancer* 1997; 71(2): 159-165.
43. Henderson JW: Cost-effectiveness of cervical cancer screening strategies. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004; 4: 287-296.
44. Hillemanns P, Dannecker C: Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München; 2004.
45. Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R: Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie - Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik noch aktuell? *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 1997; 37(4): 179-190.
46. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 1998; 338(7): 423-428.
47. Holmes J, Hemmett L, Garfield S: The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *European journal of health economics* 2005; 6(1): 30-37.

48. Hughes AA, Glazner J, Barton P, Shlay JC: A cost-effectiveness analysis of four management strategies in the determination and follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagnostic Cytopathology* 2005; 32(2): 125-132.
49. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2005.
50. Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM: A general primer GP5+ / GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(3): 791-795.
51. Kahl H, Holling H, Kamtsiuris P: [Utilization of health screening studies and measures for health promotion]. *Gesundheitswesen* 1999; 61(Spec No): S163-S168.
52. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ: Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(12): 888-895.
53. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ: Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2002; 287(18): 2382-2390.
54. Klug SJ, Blettner M: Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100(3): A132-A136.
55. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M: Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *European Journal of Public Health* 2005; 15(1): 70-77.
56. Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S: Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *British Journal of Cancer* 2007; 96(1): 143-150.
57. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M: Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *British Journal of Cancer* 2005; 93(8): 862-867.
58. Kuehn BM: CDC panel backs routine HPV vaccination. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2006; 296(6): 640-641.
59. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM: Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2002; 288(14): 1749-1757.
60. Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, Mandelblatt JS, Myers ER, Schiffman M: Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(2): 92-100.
61. Kulasingam SL, Myers ER: Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2003; 290(6): 781-789.
62. 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.
63. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *Cancer Journal for Clinicians* 1999; 49(1): 8-31, 1.
64. Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S: Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2006; 332(7533): 79-85.

65. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K: Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(9): 675-683.
66. Lorenzato F, Ho L, Terry G, Singer A, Santos LC, De Lucena BR: The use of human papillomavirus typing in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil). *International Journal of Gynecological Cancer* 2000; 10(2): 143-150.
67. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A: The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *British Journal of Cancer* 2005; 92(6): 990-994.
68. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT: Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2002; 287(18): 2372-2381.
69. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER: Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(4): 740-748.
70. Mayr D, Diebold J: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2004.
71. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J: Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2004; 111(12): 1437-1443.
72. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J: Evaluation of cervical cytology. *Evidence Report / Technology Assessment* 1999; (Summ) 5: 1-6.
73. Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, Greiner W, Von der Schulenburg JM: Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *European Journal of Health Economics* 2003; 4(3): 209-215.
74. Moseley RP, Paget S: Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 2002; 13(2): 71-82.
75. 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. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132(10): 810-819.
76. Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A: Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2004; 111(8): 842-848.
77. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GC: Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2003: 85.
78. Obwegeser J, Schneider V: Thin-layer cervical cytology: a new meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9505): 88-89.
79. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *Cancer Journal for Clinicians* 2005; 55(2): 74-108.
80. Petry KU: HPV-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 2003; 36(4): 289-296.
81. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer* 2003; 88(10): 1570-1577.
82. 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* 318 (1999) Nr. 7188: S. 904-908.

83. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A: Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2000; 9(9): 945-951.
84. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F: Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(11): 765-774.
85. Salmeron J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A: Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes & Control* 2003; 14(6): 505-512.
86. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C: Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *International Journal of Cancer* 2004; 112(2): 341-347.
87. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S: Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin AMERICAN Screening) study. *Journal of Medical Screening* 2005; 12(3): 142-149.
88. Sasieni P, Cuzick J: Could HPV testing become the sole primary cervical screening test? *Journal of Medicine Screening* 2002; 9(2): 49-51.
89. 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.
90. Schenck U, von Karsa L.: Cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Cancer* 2000; 36(17): 2221-2226.
91. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(12): 958-964.
92. 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. *International Journal of Cancer* 2000; 89(6): 529-534.
93. Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R: Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83(3): 186-194.
94. Sherlaw-Johnson C, Philips Z: An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme (Structured abstract).
95. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, von der Schulenburg JM: Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, von der Schulenburg JM (Hrsg). *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive*. Baden-Baden: Nomos, 1999.
96. 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, 35.
97. Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C: The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *European Journal of Public Health* 2006; 16(2): 185-192.

98. Syrjänen S, Shabalova IP, Petrovichev N, Kozachenko VP, Zakharova T, Pajanidi J: Human papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former Soviet Union. *Journal of lower genital tract disease* 2002; 6(2): 97-110.
99. van den Akker-van Marie ME, van BM, Rozendaal L, Meijer CJ, Habbema JD: Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *British Journal of Cancer* 2003; 89(10): 1830-1833.
100. Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J: Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *British Journal of Cancer* 2005; 92(2): 265-270.
101. Wright TC, Jr., Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstetrics & Gynecology (New York)* 2004; 103(2): 304-309.

## 14.2 Ausgeschlossene Literatur (medizinische Bewertung)

1. National Institutes of Health Consensus Conference on Cervical Cancer. Bethesda, Maryland, April 1-3, 1996. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1996; (21): 1-148.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: cervical cancer, April 1-3, 1996. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1996; (21): vii-xix.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996. *Gynecologic oncology* 1997 Sep; 66(3): 351-361.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
4. New Pap test screening techniques. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1998; 63(3): 312-314.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
5. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: Baseline data from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute (Bethesda)* 2000 Mar 1; 92(5): 397-402.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien, keine Screening Population*
6. Study finds no advantage to newer tests for cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003 May 7; 95(9): 644.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
7. New study supports the use of the DNA with Pap in cervical screening. *AWHONN lifelines / Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses* 2003 Oct; 7(5): 457.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
8. HPV testing may replace Pap smears for primary screening. *Journal of Family Practice* 2004; 53(4): 266-268.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
9. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: Results from a multicenter study in India. *International Journal of Cancer* 2004 Nov 1; 112(2): 341-347.  
*Ausschlussgrund: entspricht Sankaranarayanan (2004)*

10. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer* 2005 Sep 10; 116(4): 617-623.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
11. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005 Sep; 193(3, Part 1): 650-657.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
12. Human papilloma virus (HPV) testing in cervical cancer screening, systematic review (project). *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)* 2005.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
13. Abadi MA, Ho GY, Burk RD, Romney SL, Kadish AS. Stringent criteria for histological diagnosis of koilocytosis fail to eliminate overdiagnosis of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Human pathology* 1998 Jan; 29(1): 54-59.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
14. Abe Y, Ito K, Okamura C, Niikura H, Terada Y, Murakami T. Cervical cytologic examination during physical checkup of pregnant women: Cervical cancer screening in women under the age of thirty. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2004 Nov; 204(N3): 221-228.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
15. Adam E, Kaufman RH, Berkova Z, Icenogle J, Reeves WC. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? *American journal of obstetrics and gynecology* 1998 Jun; 178(6): 1235-1244.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
16. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000 Feb; 182(2): 257-264.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
17. Adams V, Moll C, Schmid M, Rodrigues C, Moos R, Briner J. Detection and typing of human papillomavirus in biopsy and cytological specimens by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis: A method suitable for semiautomation. *Journal of medical virology* 1996; 48(2): 161-170.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
18. Ahr A, Faul-Burbs C, Habel A, Gätje R, Rabenau H, Staszewski S. Prädiktiver Stellenwert des HPV- und Immunstatus für die Inzidenz der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) bei HIV-positiven Frauen - Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2001; 61(5): 280-284.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
19. Al-Alwan NA. Colposcopy, cervical cytology and human papillomavirus detection as screening tools for cervical cancer. *Eastern Mediterranean health journal* 2001 Jan; 7 (1-2): 100-105.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien, keine Screeningpopulation*
20. Alonzo TA. Verification bias-corrected estimators of the relative true and false positive rates of two binary screening tests. *Statistics in medicine* 2005 Feb 15; 24(3): 403-417.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
21. An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer* 2003 Apr 1; 97(7): 1672-1680.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

22. Anderson SM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Newsletter* 2002 Aug 1; 24(15): 113-118.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
23. Andersson S, Larson B, Hjerpe A, Silfverswärd C, Sällström J, Wilander E. Adenocarcinoma of the uterine cervix: the presence of human papillomavirus and the method of detection. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2003 Oct; 82(10): 960-965.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
24. Andersson S, Dillner L, Elfgrén K, Mints M, Persson M, Rylander E. A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2005 Oct; 84(10): 996-1000.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
25. Arbyn M, Buntinx F, Van RM, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 Feb 18; 96(4): 280-293.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
26. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *Women's Oncology Review* 2004; 4(2): 107-108.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
27. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecologic oncology* 2005 Dec; 99(3 Suppl 1): S7-11.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
28. Arnold K. HPV Testing could be used as primary screen for cervical cancer, study concludes. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 Jan 7; 96(1): 12.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
29. Arora R, Kumar A, Prusty BK, Kailash U, Batra S, Das BC. Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative Pap smear. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2005 Jul 1; 121(1): 104-109.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
30. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003 Jun; 188(6): 1383-1392.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
31. Austin RM. Human papillomavirus reporting: minimizing patient and laboratory risk. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003 Aug; 127(8): 973-977.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
32. Baay MF, Weyler J, Vermorcken JB. The value of human papillomavirus detection in primary cervical cancer screening. *European journal of gynaecological oncology* 2004; 25(6): 665-669.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
33. Baay MF, Smits E, Tjalma WA, Lardon F, Weyler J, Van Royen P. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *International Journal of Cancer* 2004 Jan 10; 108(2): 258-261.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*



34. Baay MF, Tjalma WA, Lambrechts HA, Pattyn GG, Lardon F, Weyler J. Combined Pap and HPV testing in primary screening for cervical abnormalities: Should HPV detection be delayed until age 35? *European Journal of Cancer* 2005; 41(17): 2704-2708.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
35. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-) effectiveness. *British journal of cancer* 1997; 76(5): 651-657.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
36. Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, Fainaru O, Niv J, Almog B. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. *Gynecologic oncology* 2003 Oct; 91(1): 149-153.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien, keine Screeningpopulation*
37. Bekkers RL, Melchers WJ, Bakkers JM, Hanselaar AG, Quint WG, Boonstra H. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2002 Nov 10; 102(2): 148-151.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
38. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstetrics and gynecology* 2000 Jun; 95(6 Pt 1): 821-827.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
39. Bergeron C, Cas F, Fagnani F, Didaiiller-Lambert F, Poveda JD. Human papillomavirus testing with a liquid-based system: Feasibility and comparison with reference diagnoses. *Acta cytologica* 2006; 50(1): 16-22.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
40. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Meijer CJ. Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *International Journal of Cancer* 2005; 115(2): 268-275.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
41. Blettner M, Klug S. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jan 17; 100(3): A-132.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
42. Blettner M, Klug S. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Schlusswort. zu dem Beitrag von Dr. rer. nat. Stefanie J. Klug Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner in Heft 03 / 2003. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jul 25; 100(30): A-2021.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
43. Blumenthal PD, Gaffikin L. Cervical cancer prevention: making programs more appropriate and pragmatic. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2005 Nov 2; 294(17): 2225-2228.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
44. Bollmann R, Bankfalvi A, Griefingholt H, Trosic A, Speich N, Schmitt C. Validity of combined cytology and human papillomavirus (HPV) genotyping with adjuvant DNA-cytometry in routine cervical screening: results from 31031 women from the Bonn-region in West Germany. *Oncology reports* 2005 May; 13(5): 915-922.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
45. Bollmann R, Bankfalvi A, Bollmann M. Risk-adapted multimodal laboratory cervical screening -- application of new technologies to cervical cancer prevention. *Croatian medical journal* 2005 Jun; 46(3): 361-367.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*

- 46 Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2002 Dec 10; 102(5): 519-525.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
- 47 Böhmer G, Petry KU, Iftner T, Brummer O, Günter HH, Flemming P. Der DNS-Nachweis humaner Papillomaviren mittels Hybrid Capture ist als sekundäre Screeningmethode bei rezidivierenden atypischen Abstrichen der Befundklasse Pap III D ungeeignet. *Zentralblatt für Gynäkologie* 2002 Feb; 124(2): 111-115.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation, kein Vergleich der Verfahren*
- 48 Braly PS, Lichter AS, Ash DK, Bader JL, Berkowitz RS, Cain JM. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer. *Gynecologic oncology* 1997; 66(3): 351-361.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
- 49 Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44, 102 women. *International Journal of Cancer* 2004 May 20; 110(1): 94-101.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
- 50 Bull SL, Schorge JO. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *Women's Oncology Review* 2005; 5(2): 99-100.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
- 51 Bundrick JB, Cook DA, Gostout BS. Screening for cervical cancer and initial treatment of patients with abnormal results from papanicolaou testing. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 2005 Aug; 80(8): 1063-1068.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
- 52 Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *British journal of cancer* 2004 Aug 2; 91(3): 530-536.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
- 53 Carozzi F, Ronco G, Confortini M, Noferini D, Maddau C, Ciatto S. Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing. *British journal of cancer* 2000 Dec; 83(11): 1462-1467.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
- 54 Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzi S, Cariaggi MP, Pontenani G. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005 Feb 25; 105(1): 2-7.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
- 55 Carozzi FM, Del MA, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *American Journal of Clinical Pathology* 2005 Nov; 124(5): 716-721.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
- 56 Caruso C, Le Donne M, Antico F, De Meo L, La Spada R, Arrigo A. Colposcopy vs Hybrid Capture II assay in detection of cervical human papilloma virus infection. *European journal of gynaecological oncology* 2005; 26(3): 303-305.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
- 57 Castle PE, Zemlo TR, Burk RD, Scott DR, Sherman ME, Lorincz AT. Cervical HPV DNA detection as a predictor of a recurrent SIL diagnosis among untreated women. *Journal of lower genital tract disease* 2001; 5(3): 138-143.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

58. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002 Nov 15; 95(10): 2145-2151.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
59. Centre for Reviews and Dissemination. Screening for cervical cancer (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2003; (Issue 2006 / 1): DA20038580.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
60. Chen H-S, Yang Y-C, Su T-H, Wang T-Y, Huang Y-W. Human papillomavirus testing (Hybrid Capture II) to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with mildly abnormal Papanicolaou results. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 44(3): 252-257.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien, keine Screeningpopulation*
61. Chirenje ZM. HIV and cancer of the cervix. Best practice & research *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2005 Apr; 19(2): 269-276.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
62. Ciotti M, Sesti F, Paba P, Benedetto A, Patrizi L, Criscuolo A. Human papillomavirus (HPV) testing in the management of women with abnormal Pap smears. Experience of a colposcopy referral clinic. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2004; 25(5): 577-584.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
63. Clavel C, Masure M, Levert M, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M. Human papillomavirus detection by the hybrid capture II assay: a reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. *Diagnostic molecular pathology: the American Journal of Surgical Pathology, part B* 2000 Sep; 9(3): 145-150.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
64. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JH, Nazeyrollas P. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *British Journal of Cancer* 2004 May 4; 90(9): 1803-1808.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
65. Clavel C, Bory JP, Caudroy S, Lorenzato M, Durlach A, Graesslin O. Usefulness of HPV testing in the follow-up of untreated cervical low grade lesions. *Histology and histopathology* 2005 Oct; 20(4): 1085-1091.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
66. Costa S, Sideri M, Bucchi L, Schettino F, Maini I, Spinaci L. Cervicography and HPV DNA testing as triage criteria for patients with abnormal pap smear. *Gynecologic Oncology* 1998 Dec; 71(3): 404-409.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
67. Costa S, Sideri M, Cristiani P, Finarelli AC, Naldoni C, Terzano P. Performance of combined techniques in cervical cancer screening: A comparison of PAP test with HPV DNA testing and cervicography in 1000 patients. *EUROGIN 2000: 4th interantional multidisciplinary congress 2000*; 31-37.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung (HC I benutzt)*
68. Costa S, Sideri M, Syrjänen K, Terzano P, De Nuzzo M, De Simone P. Combined Pap smear, cervicography and HPV DNA testing in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Acta Cytologica* 2000 May; 44(3): 310-318.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung (HC I benutzt)*

69. Coste J, Cochand-Priollet B, De Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *British Medical Journal (Clinical Research edition)* 2003; 326(7392): 733-736.  
*Ausschlussgrund: doppelt*
70. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003 Jun; 188(6): 1406-1412.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
71. Cox JT. The clinician's view: role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003 Aug; 127(8): 950-958.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
72. Crabtree D, Unkraut A, Cozens D, Smith T, Lucas C, Pennington D. Role for HPV testing in ASCUS: a cytologic-histologic correlation. *Diagnostic cytopathology* 2002 Dec; 27(6): 382-386.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
73. De Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, Thioux M, Bouillac C, Labbé S. Efficiency of the Hybrid Capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening: a study by the French Society of Clinical Cytology. *American journal of clinical pathology* 2003; 120(4): 492-499.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
74. Cruickshank ME, Chambers G, Murray G, McKenzie L, Donaldson C, Andrew J. Age-restricted cervical screening: HPV testing at age 50 identifies a high risk group for cervical disease. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2002 Nov; 12(6): 735-740.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
75. Cubie HA, Moore C, Waller M, Moss S. The development of a quality assurance programme for HPV testing within the UK NHS cervical screening LBC / HPV studies. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005 Aug; 33(4): 287-292.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
76. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *Journal of clinical pathology* 2004; 57(1): 68-72.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
77. 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 technology assessment (Winchester, England)* 1999; 3(14): i-iv, 1.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
78. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I. HPV testing in primary screening of older women. *British journal of cancer* 1999 Oct; 81(3): 554-558.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
79. 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 Technology Assessment* 1999; 3(14): iii-130.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*

80. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. *British journal of cancer* 2000 Sep; 83(5): 561-565.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
81. Cuzick J. Time to consider HPV testing in cervical screening. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001 Nov; 12(11): 1511-1514.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
82. Cuzick J. HPV testing in cervical screening. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001 Jan; 10(1): 33-36.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
83. Cuzick J. Role of HPV testing in clinical practice. *Virus research* 2002 Nov; 89(2): 263-269.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
84. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Castle PE, Schiffman M. Women with a positive HPV test can safely have yearly surveillance rather than immediate colposcopy. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2004; 6(3): 150-151.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
85. Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, Le Bail CK, Sautière JL, Carbillet JP. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2003 Sep 1; 106(3): 396-403.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
86. Dalstein V, Riethmuller D, Sautière JL, Prétet JL, Kantelip B, Schaal JP. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population: Benefits of testing for human papillomavirus. *European Journal of Cancer* 2004; 40(8): 1225-1232.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
87. Dannecker C, Hillemanns P, Hepp H. HPV-Nachweis in der Nachsorge bei CIN. *Gynakologe* 2003 Apr 1; 36(4): 331-340.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
88. Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Annals of Oncology* 2004; 15(6): 863-869.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
89. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006 Feb 15; 118(4): 791-796.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
90. De Sousa Ribeiro BJ, Garcia SE, Duarte G, Toscano SR, Simões AL. PCR diagnosis of HPV in cervical biopsies of CIN and invasive neoplasia formerly diagnosed as HPV negative. *Acta cytologica* 2003; 47(4): 545-549.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
91. De Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, Thioux M, Bouillac C, Labbé S. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *American journal of clinical pathology* 2003 Oct; 120(4): 492-499.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

92. De Lang A, Wikström I, Wilander E. Significance of HPV tests on women with cervical smears showing ASCUS. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2005 Oct; 84(10): 1001-1005.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
93. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC, Jr. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer* 2000 Aug 15; 89(4): 826-833.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung (HC I benutzt)*
94. Denny L, Kuhn L, Risi L, Richart RM, Pollack A, Lorincz A. Two-stage cervical cancer screening: an alternative for resource-poor settings. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000 Aug; 183(2): 383-388.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung (HC I benutzt)*
95. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC, Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA, Journal of the American Medical Association* 2005 Nov 2; 294(17): 2173-2181.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
96. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC, Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA, Journal of the American Medical Association* 2005; 294(17): 2173-2181.  
*Ausschlussgrund: doppelt*
97. Dillner J. Can cervical cancer screening programs be improved by incorporating screening for human papillomavirus infection? *Cancer Journal* 1998; 11(6): 272-276.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
98. Dillner J. Trends over time in the incidence of cervical neoplasia in comparison to trends over time in human papillomavirus infection. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2000 Oct; 19(1-2): 7-23.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
99. Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2000 Nov; 36(17): 2255-2259.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
100. Dillner J. Primary screening for human papillomavirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2001 Oct; 15(5): 743-757.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
101. Dillner J. HPV testing in cervical cancer. *International Journal of Cancer (Suppl. 2002)*; (13): 31-32.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
102. Droste S, Gerhardus A, Kollek R. Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen in Kurz-HTA-Berichten - eine internationale Bestandsaufnahme. *HTA-Schriftenreihe, Band 9, Hrsg.: Rüther, Dauben, Warda. Köln, 2003*  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
103. Duttagupta C, Sengupta S, Roy M, Sengupta D, Chakraborty S, Bhattacharya P. Oncogenic human papillomavirus (HPV) infection and uterine cervical cancer: a screening strategy in the perspective of rural India. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2002 Oct; 11(5): 447-456.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

104. Ellenberg SS. Analytical, practical and regulatory issues in prevention studies. *Statistics in medicine* 2004 Jan 30; 23(2): 297-303.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
105. Eltoun IA, Chhieng DC, Roberson J, McMillon D, Partridge EE. Reflex human papilloma virus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 in young versus elderly women. *Cancer* 2005 Aug 25; 105(4): 194-198.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
106. Evans MF, Mount SL, Vacek PM, Cooper K. High-risk human papillomavirus type does not predict grade of cervical intraepithelial neoplasia. *European journal of gynaecological oncology* 2003; 24(5): 373-376.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
107. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996; 175(3): 651-656.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
108. Ferreira Santos AL, Mauricette Derchain SF, Martins MR, Zanatta Sarian LO, Zangiaco ME, Syrjänen KJ. Human papillomavirus viral load in predicting high-grade CIN in women with cervical smears showing only atypical squamous cells or low-grade squamous intraepithelial lesion. *Sao Paulo Medical Journal* 2003 Nov 6; 121(6):2 38-43.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien, keine Screeningpopulation*
109. Ferris DG, Wright TC, Jr., Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL. *The Journal of family practice* 1998 Feb; 46(2): 136-141.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
110. Ferris DG, Wright TC, Jr., Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *The Journal of family practice* 1998 Feb; 46(2): 125-134.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
111. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris DG. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. *Salud pública de México* 2002 Jul; 44(4): 335-344.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
112. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud pública de México* 2003; 45 Suppl 3: S388-S398.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
113. Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *Journal of the National Cancer Institute* 2005 Jun 15; 97(12): 938-939.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
114. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progrès dans les recherches sur le cancer* 2005; 166: 277-297.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
115. Franceschi S, Clifford GM, Schiffman M, Castle PE, Solomon D, Stoler M. Re: A study of HPV types to cervical cancer screening and triage tests (multiple letters) [4]. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(12): 938-941.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*

116. Franco EL. Statistical issues in studies of human papillomavirus infection cervical cancer. New developments in cervical cancer screening and prevention 1997; 39-50.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
117. Franco EL, Ferenczy A. Assessing gains in diagnostic utility when human papillomavirus testing is used as an adjunct to Papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. American journal of obstetrics and gynecology 1999; 181(2): 382-386.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
118. Franco EL. Statistical issues in human papillomavirus testing and screening. Clinics in laboratory medicine 2000 Jun; 20(2): 345-367.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
119. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; (31): 89-96.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
120. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; (31): 89-96.  
*Ausschlussgrund: doppelt*
121. Franco EL. Randomized Controlled Trials of HPV Testing and Pap Cytology: Toward Evidence-Based Cervical Cancer Prevention. International Journal of Cancer 2004 May 20; 110(1): 1-2.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
122. Frank W, Konta B, Peters-Engl C. Pap-Test zum Screening auf Zervixkarzinom. Einfluss verschiedener Untersuchungsintervalle.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
123. Gogola J, Van Dinh T, Lucci JA 3rd, Smith E, Hannigan EV. Human papillomavirus testing for triage in a referral population. Journal of lower genital tract disease 2001; 5(1): 29-32.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
124. 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 (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
125. Goldie SJ, Weinstein MC, Kuntz KM, Freedberg KA. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV-infected women (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
126. Goodman A. Screening for human papillomavirus infections of the lower genital tract. Reviews in Gynaecological Practice 2002; 2(1-2): 99-101.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
127. Grainge MJ, Seth R, Coupland C, Guo L, Rittman T, Vryenhoef P. Human papillomavirus infection in women who develop high-grade cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer: a case-control study in the UK. British journal of cancer 2005 May 9; 92(9): 1794-1799.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
128. Guido R. The 2001 ASCCP Consensus Guidelines: "One giant step". Journal of lower genital tract disease 2003; 7(4): 237-238.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
129. Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. Journal of pediatric and adolescent gynecology 2004 Oct; 17(5): 303-311.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*



130. Harper D, Philips Z, Jenkins D. HPV testing: Psychosocial and cost-effectiveness studies of screening and HPV disease. *Papillomavirus Report* 2001; 12(1): 1-5.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
131. Hartmann KE, Hall SA, Nanda K, Boggess JF, Zolnoun D. Screening for cervical cancer. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2002; 91.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
132. Haute Autorite de Sante / French National Authority for Health. Assessment of human papilloma virus (HPV) testing in primary screening for cervical cancer in France. Paris: Haute Autorite de Sante / French National Authority for Health (HAS) 2004; 99.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
133. Hayes, Inc. Hybrid capture HPV testing for cervical cancer. Lansdale, PA: Hayes, Inc 2004; 60.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
134. Hayes M, Ratnam S. Human Papillomavirus testing in cervical cancer screening: A follow-up cohort study. *Abstracts of the General Meeting of the American Society for Microbiology* 2001; 101: 183.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
135. Health Technology Advisory Committee. Screening for cervical cancer: recent advances. Minnesota: Health Technology Advisory Committee (HTAC) 2002.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
136. Heard I. Cervical disease and cancer in HIV positive women. Recommendations for screening and diagnosis. *Medycyna wieku rozwojowego* 2003 Oct; 7(4 Pt 1): 479-485.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
137. Hillemanns P, Dannecker C, Thaler CJ, Hepp H. HPV-Selbstuntersuchung: Ergänzung zum opportunistischem Screening? *Gynakologie* 2003 Apr 1; 36(4): 305-312.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
138. Hong IS, Marshalleck J, Williams RH, Gaiter TE, Mielzynska-Lohnas I, Kim K. Comparative analysis of a liquid-based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. A study of 608 cases. *Acta Cytologica* 2002 Sep; 46(5): 828-834.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
139. Hopman EH, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Walboomers JM, Kenemans P, Helmerhorst TJ. High risk human papillomavirus in women with normal cervical cytology prior to the development of abnormal cytology and colposcopy. *British journal of obstetrics and gynaecology* 2000; 107(5): 600-604.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
140. Howard M, Sellors JW, Lytwyn A, Roth P, Mahony JB. Combining human papillomavirus testing or cervicography with cytology to detect cervical neoplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2004 Nov; 128(11): 1257-1262.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
141. Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistritz S. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2005 Aug 10; 116(1): 136-143.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
142. Infantolino C, Fabris P, Infantolino D, Biasin MR, Venza E, Tositti G. Usefulness of human papilloma virus testing in the screening of cervical cancer precursor lesions: a retrospective study in 314 cases. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2000 Nov; 93(1): 71-75.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*

143. Institute for Clinical Systems Improvement. HPV DNA testing for cervical cancer. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2001.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
144. Institute for Clinical Systems Improvement. HPV DNA testing for the screening and monitoring of cervical cancer. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2005; 27.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
145. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. Gynecologic oncology 2001 Jul; 82(1): 177-180.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
146. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening? International journal of cancer Journal international du cancer 1996 Mar 15; 65(6): 768-773.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
147. Jeronimo J, Castle PE, Herrero R, Burk RD, Schiffman M. HPV testing and visual inspection for cervical cancer screening in resource-poor regions. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2003 Dec; 83(3): 311-313.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung (HC I benutzt)*
148. Jurjus AR, Karam W, Tohme RA, Jurjus RA, Abdallah I, Bedran F. Use of HPV DNA testing in cervical cancer screening of Lebanese women. Molecular Biology of the Cell / 11 / 4; 15(Suppl. S): 467A-468A.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
149. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. Health Technology Assessment 2004; 20(Vol 8).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
150. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Lawson H, Lee N, Reeves KO. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1997 Jan; 176(1 Pt 1): 87-92.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
151. Kaufman RH, Adam E. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999; 180(5): 1049-1053.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
152. Kavanagh AM, Broom DH. Women's understanding of abnormal cervical smear test results: A qualitative interview study. British Medical Journal 1997; 314(7091): 1388-1391.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
153. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. Journal of the National Cancer Institute 2005 Jul 20; 97(14): 1072-1079.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
154. Khan MJ, Schiffman M, Jeronimo J. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. International Journal of Cancer 2005 Sep 20; 116(5): 830-831.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

155. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ (Clinical research ed)* 2002 Sep 14; 325(7364): 572.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
156. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *British Medical Journal (Clinical Research edition)* 2002; 325(7364): 572-576.  
*Ausschlussgrund: doppelt*
157. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL. Persistence of the same HPV type over 2 years increased 800-fold the risk of developing high-grade cervical lesions. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2003; 5(2): 90-91.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
158. Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Arbyn M. HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 May 20; (Issue 2006 / 1): CD004709.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
159. Korobowicz E, Kwasniewska A, Georgiades I. The diagnostic value of cytomorphological traits in low and high risk type HPV infections. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists* 1997; 48(2): 107-112.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
160. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *British Journal of Cancer* 2005 Oct 17; 93(8): 862-867.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
161. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 May 17; 92(10): 818-825.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
162. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
163. Kulmala S-M, Syrjänen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Podistov J. Human papillomavirus testing with the hybrid capture 2 assay and PCR as screening tools. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; 42(6): 2470-2475.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
164. Lee HP, Seo SS. The application of human papillomavirus testing to cervical cancer screening. *Yonsei Medical Journal* 2002 Dec; 43(6): 763-768.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
165. Lee K-J, Lee J-K, Saw H-S. Can Human Papillomavirus DNA Testing Substitute for Cytology in the Detection of High-Grade Cervical Lesions? *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2004; 128(3): 298-302.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
166. Liaw K-L, Schiffman MH, Cope JU, Glass AG, Manos MM, Sherman ME. Update on recent clinical studies using HPV testing for screening and diagnosis of cervical neoplasia. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 2000; 5(1): 41-44.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*

167. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang KG, Huang HJ. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001 Apr; 184(5): 940-945.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
168. Lonky NM, Felix JC, Naidu YM, Wolde-Tsadik G. Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstetrics and Gynecology* 2003 Mar; 101(3): 481-489.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
169. Lörincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003 Aug; 127(8): 959-968.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
170. Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud pública de México* 2003; 45 Suppl 3: S376-S387.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
171. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Howard M. Adjunctive human papillomavirus testing in the 2-year follow-up of women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial and economic evaluation (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
172. Macaskill P, Walter SD, Irwig L, Franco EL. Assessing the gain in diagnostic performance when combining two diagnostic tests. *Statistics in medicine* 2002 Sep 15; 21(17): 2527-2546.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
173. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobsen D, Yo B, Hwang Y. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
174. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999 May 5; 281(17): 1605-1610.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
175. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
176. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2004 Dec; 111(12): 1437-1443.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
177. McCree DH, Leichter JS, Hogben M, St Lawrence JS. National survey by specialty of U.S. physicians' HPV screening practices. *Preventive Medicine* 2003 Feb; 36(2): 159-163.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
178. McCree DH, Dempsey AF. Psychological impact of human papillomavirus and Pap testing in adolescents and young women. *Journal of Women's Health* 2005; 14(8): 742-744.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

179. McFadden SE, Schumann L. The role of human papillomavirus in screening for cervical cancer. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2001 Mar; 13(3): 116-125.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
180. Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. Human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Bern: Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health (MTU-SFOPH) 2001.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
181. Mitchell MF, Cantor SB, Brookner C, Utzinger U, Schottenfeld D, Richards-Kortum R. *Gynecology* 1999 Nov; 94(5 Pt 2): 889-896.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
182. Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, Greiner W, Von der Schulenburg JM. Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *European Journal of Health Economics* 2003; 4(3): 209-215.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
183. Monson J. Role of HPV testing in secondary and primary screening of cervical neoplasia. *Journal of lower genital tract disease* 2000; 4(2): 108-113.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
184. Moscicki AB. Cervical cytology screening in teens. *Current women's health reports* 2003 Dec; 3(6): 433-437.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
185. Moscicki AB. Human papilloma virus, papanicolaou smears, and the college female. *Pediatric clinics of North America* 2005 Feb; 52(1): 163-177, ix.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
186. Moss S, Gray A, Legood R, Vessey M, Patnick J, Kitchener H. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006 Jan 14; 332(7533): 83-85.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
187. Motherby H, Falk S. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Bestehendes Screening hat sich bewährt. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jul 25; 100(30): A-2019.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
188. Muth C, Velasco-Garrido M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Dünnschichtzytologie nicht besser. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jul 25; 100(30): A-2020.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
189. Naud P, Syrjanen K, Hammes L, Matos JC, Barcelos MC, Campos C. Improving health systems towards equality-based control of cervical cancer in Latin America. Comparing pap smear cytology, aided visual inspection, cervicography and human papillomavirus (HPV) testing as optional screening tools in Brazil and Argentina. *EUROGIN 2003: 5<sup>th</sup> international multidisciplinary congress 2003*; 199-203.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
190. McNeeley S. New cervical cancer screening techniques. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003; 189(4): S40-S41.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
191. Ngan HY, Cheung AN, Liu SS, Liu KL, Tsao SW. Telomerase assay and HPV 16/18 typing as adjunct to conventional cytological cervical cancer screening. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2002 Mar; 23(2): 87-92.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*

192. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British journal of cancer* 2001 Mar 23; 84(6): 796-801.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
193. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *Journal of clinical pathology* 2002 Jun; 55(6): 435-439.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
194. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British journal of cancer* 2001; 84(6): 796-801.  
*Ausschlussgrund: doppelt*
195. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *Journal of clinical pathology* 2002; 55(6): 435-439.  
*Ausschlussgrund: doppelt*
196. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GC. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2003; 85.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
197. Nuovo GJ. Detection of human papillomavirus in Papanicolaou smears: correlation with pathologic findings and clinical outcome. *Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B* 1998 Jun; 7(3): 158-163.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
198. Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New tests for cervical cancer screening. *American family physician* 2001 Sep 1; 64(5): 780-786.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
199. Oh YL, Shin KJ, Han J, Kim DS. Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology* 2001 Apr; 12(2): 75-83.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
200. Ordi J, Alonso I, Torné A, Esteve R, Sierra E, Campo E. Human papillomavirus load in Hybrid Capture II assay: does increasing the cutoff improve the test? *Gynecologic oncology* 2005 Nov; 99(2): 313-319.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
201. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001 Apr; 184(N5): 1021-1030.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
202. Paraskevidis E, Malamou-Mitsi V, Koliopoulos G, Pappa L, Lolis E, Georgiou I. Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. *Gynecologic oncology* 2001 Aug; 82(2): 355-359.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
203. Paraskevidis E, Davidson EJ, Malamou-Mitsi V, Hirsch PM, Pappa L, Koliopoulos G. An observational study of women with positive HPV-DNA tests and normal cytology and colposcopy. *European journal of gynaecological oncology* 2002; 23(4): 320-322.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

204. Patnick J, Monson J, de Wolf C, Verbeek A, Bonte J, Agnantis N. ESGO consensus document on cervical cancer screening. European Society of Gynaecological Oncology. European journal of gynaecological oncology 2001; 22(2): 99-101.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
205. Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. Health Technology Assessment 2000; 4(18): 73.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
206. Miranda Pereira SM, Castelo A, Makabe S, Utagawa ML, Di Loreto C, Sakamoto Maeda MY. Screening for cervical cancer in high-risk populations: DNA pap test or Hybrid Capture II test alone? International Journal of Gynecological Pathology 2006 Jan; 25(N1): 38-41.  
*Ausschlussgrund: keine Screeningpopulation*
207. Petignat P, Faltin D, Goffin F, Billieux MH, Stucki D, Sporri S. Age-related performance of human papillomavirus testing used as an adjunct to cytology for cervical carcinoma screening in a population with a low incidence of cervical carcinoma. Cancer 2005 Jun 25; 105(3): 126-132.  
*Ausschlussgrund: kein Vergleich mit Goldstandard*
208. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet 2004 Jul 17; 364(N9430): 249-256.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
209. Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Flemming P, Stoll M, Schmidt RE. Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women, 1990-1998. Gynecologic oncology 1999 Dec; 75(3): 427-431.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
210. Petry KU. HPV Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 2003 Apr 1; 36(4): 289-296.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
211. Poljak M, Brencic A, Seme K, Vince A, Marin IJ. Comparative evaluation of first- and second-generation digene hybrid capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. Journal of clinical microbiology 1999 Mar; 37(3): 796-797.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
212. Qureshi MN, Rudelli RD, Tubbs RR, Biscotti CV, Layfield LJ. Role of HPV DNA testing in predicting cervical intraepithelial lesions: comparison of HC HPV and ISH HPV. Diagnostic cytopathology 2003 Sep; 29(3): 149-155.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
213. Rengaswamy S, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Kasturi J, Shastri SS. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. International Journal of Cancer 2005; 116(4): 617-623.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
214. Rietveld WJ, Boon ME, Meulman JJ. Seasonal fluctuations in the cervical smear detection rates for (pre)malignant changes and for infections. Diagnostic cytopathology 1997 Dec; 17(6): 452-455.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
215. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. International journal of cancer Journal international du cancer 1996 Dec 11; 68(6): 766-769.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

216. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *Journal of clinical pathology* 2000 Aug; 53(8): 606-611.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
217. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2005 Sep 10; 116(4): 617-623.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
218. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2005 May; 89 Suppl 2: S4-S12.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
219. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 2002 Nov; 52(6): 342-362.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
220. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000 Jan 5; 283(1): 87-93.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
221. Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *Journal of the National Cancer Institute* 2005 Jan 19; 97(2): 147-150.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
222. Schiffman M, Castle PE, Solomon D, Stoler M, Wheeler CM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests - Response. *Journal of the National Cancer Institute (Cary)* 2005 Jun 15; 97(12): 939-941.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
223. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2001 Dec 26; 286(24): 3106-3114.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
224. Schneede P, Hillemanns P, Ziller F, Hofstetter A, Stockfleth E, Arndt R. Evaluation of HPV testing by Hybrid Capture II for routine gynecologic screening. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2001; 80(8): 750-752.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
225. Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider VL. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996 May; 174(5): 1534-1541.
226. Schneider V. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Höhere Inzidenz in Deutschland. zu dem Beitrag von Dr. rer. nat. Stefanie J. Klug Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner in Heft 03/2003. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jul 25; 100(30): A-2019.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung (HC I benutzt)*
227. Scott DR, Hagmar B, Maddox P, Hjerpe A, Dillner J, Cuzick J. Use of human papillomavirus DNA testing to compare equivocal cervical cytologic interpretations in the United States, Scandinavia, and the United Kingdom. *Cancer* 2002 Feb 25; 96(1): 14-20.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*



228. Sheary B, Dayan L. Cervical screening and human papillomavirus. Australian family physician 2005 Jul; 34(7): 578-580.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
229. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. The planning of cervical cancer screening programmes in Eastern Europe: is viral testing a suitable alternative to smear testing? (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
230. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: doppelt*
231. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. BMJ (Clinical research ed ) 1999 Feb 6; 318(7180): 356-360.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
232. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. British journal of cancer 2004 Jul 5; 91(1): 84-91.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
233. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. Journal of the National Cancer Institute 2003 Jan 1; 95(1): 46-52.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
234. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG. Pap smear and HPV testing in combination were more accurate than either test alone for predicting the future development of CIN3 or cervical cancer. Evidence-based Obstetrics and Gynecology 2003; 5(3): 137-138.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
235. Shlay JC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears (Structured abstract).  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
236. 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, 35.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
237. silk. Veränderung der Screeningprogramme für Zervixkarzinome. Deutsches Ärzteblatt 1999 Oct 1; 96(39): A-2442.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
238. Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. Ca-A Cancer Journal for Clinicians 2000 Jan; 50: 34-49.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
239. Solomon D, Frible WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ. ASCUS and AGUS criteria - IAC task force summary. Acta cytologica 1998 Jan; 42(N1): 16-24.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
240. Solomon D. Chapter 14: Role of triage testing in cervical cancer screening. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; (31): 97-101.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*

241. Somaini B, Schoep M, Bleuer J. Important principles for cervical cancer screening. Bern: Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health (MTU-SFOPH), 2001.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
242. Starac D, Brestovac B, Sterrett GF, Smith DW, Frost FA. Can HPV DNA testing on FNA material determine anogenital origin in metastatic squamous cell carcinoma? Pathology 2005 Jun; 37(N3): 197-203.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
243. Stollerman GH, Bisno AL. HPV DNA screening for cervical cancer. Hospital Practice 2000 Mar 15; 35(3): 141-142.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
244. Stuart G, Taylor G, Bancej CM, Beaulac J, Colgan T, Franco EL. Report of the 2003 pan-Canadian forum on cervical cancer prevention and control. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC 2004 Nov; 26(11): 1004-1028.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
245. Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. Gynecologic oncology 2001 Oct; 83(1): 95-99.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
246. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening - early assessment briefs (ALERT). Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2001.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
247. Syrjänen K, Naud P, Derchain SM, Roteli-Martins C, Longatto A, Tatti S. Comparing pap smear cytology, aided visual inspection (VIA), screening colposcopy, cervico-graphy and HPV testing by HCII (normal and self-sampling) as optional screening tools in Latin America. Experience from the LAMS study. Eurogin 2003: 5<sup>th</sup> international multidisciplinary congress 2003; 65-73.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
248. Syrjänen KJ, Shabalova IP, Petrovichev N, Kozachenko VP, Pajanidi A, Podistov JI. Testing optional screening tools for cervical cancer in the new independent states (NIS) of the former Soviet Union. Eurogin 2003: 5<sup>th</sup> international multidisciplinary congress 2003; 55-63.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
249. 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 research 2005 Sep; 25(5): 3469-3480.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
250. Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus (HPV) typing as an adjunct to cervical cancer screening. Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology 1999 Feb; 10(1): 8-15.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
251. Tanaka H, Sato H, Sato N, Takahashi O, Ota H, Hirano H. Adding HPV16 testing to abnormal cervical smear detection is useful for predicting CIN3: A prospective study. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2004; 83(5): 497-500.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
252. Van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, Boer R, Van Oortmarsen GJ, Habbema JDF, Sherlaw-Johnson C. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes (multiple letters) [15]. British Medical Journal 1999 Jul 3; 318(7201): 58.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*

253. Van Ham MA, Bakkers JM, Harbers GK, Quint WG, Massuger LF, Melchers WJ. comparison of two commercial assays for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical scrape specimens: validation of the Roche AMPLICOR HPV test as a means to screen for HPV genotypes associated with a higher risk of cervical disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 2005 Jun; 43(6): 2662-2667.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
254. Van Ballegooijen M, Van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *British Journal of Cancer* 1997; 76(5): 651-657.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
255. Vassilakos P, Petignat P, Boulvain M, Campana A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *British Journal of Cancer* 2002 Feb 1; 86(3): 382-388.  
*Ausschlussgrund: keine Gütekriterien*
256. Venturoli S, Cricca M, Bonvicini F, Giosa F, Pulvirenti FR, Galli C. Human papillomavirus DNA testing by PCR-ELISA and hybrid capture II from a single cytological specimen: concordance and correlation with cytological results. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2002 Aug; 25(2): 177-185.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
257. Von Krough G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: Guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sexually transmitted infections* 2000; 76(3):162-168.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
258. Vonau B, Boag F. HIV-positive women and cervical screening. *International journal of STD & AIDS* 2000 Dec; 11(12): 767-773.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
259. Wacholder S. Chapter 18: Statistical issues in the design and analysis of studies of human papillomavirus and cervical neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2003; (31): 125-130.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
260. Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *British Journal of Cancer* 2005 Jan 31; 92(2): 265-270.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
261. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999 Nov 25; 341(22): 1633-1638.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
262. Wells M. Medico-legal aspects of histopathological reporting of cervical pre-cancer and cancer. *Clinical Risk* 2000; 6(5): 182-185.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
263. Wilbur DC. The annual Pap test: Baseline data to allow informed decisions about future screening programs. *Acta Cytologica* 2005; 49(4): 351-353.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*
264. Witt A, Hudelist G, Gregor H, Kucera E, Walchetseder C, Czerwenka K. The detection of HPV DNA improves the recognition of cervical intraepithelial lesions. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2003 Apr; 268(1): 29-34.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

265. Wright TC, Jr. Chapter 10: Cervical cancer screening using visualization techniques. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; (31): 66-71.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
266. Wright TC, Jr., Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstetrics & Gynecology (New York) 2004; 103(2): 304-309.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
267. L, Wang SX, Ma D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2005; 91(2): 189-193.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
268. Yabroff KR, Lawrence WF, King JC, Mangan P, Washington KS, Yi B. Geographic disparities in cervical cancer mortality: what are the roles of risk factor prevalence, screening, and use of recommended treatment? The Journal of rural health: official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association 2005; 21(2): 149-157.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
269. Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Berkhof J, Snijders PJ, Risse EJ. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Gynecologic oncology 2003 Oct; 91(1): 67-73.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
270. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst T, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: Review of the literature and meta-analysis. Obstetrical and Gynecological Survey 2004; 59(7): 543-553.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
271. Zielinski SL, Travis K. Study estimates number of deaths prevented by cervical cancer screening in England and Wales. Journal of the National Cancer Institute 2004 Aug 18; 96(16): 1199.  
*Ausschlussgrund: keine Vergleichsstudie zur medizinischen Effektivität*
272. Zuna RE, Moore W, Dunn ST. HPV DNA testing of the residual sample of liquid-based Pap test: utility as a quality assurance monitor. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2001 Mar; 14(3): 147-151.  
*Ausschlussgrund: andere Fragestellung*

### 14.3 Ausgeschlossene Literatur (ökonomische Bewertung)

1. Atypical squamous cells of undetermined significance: Human papillomavirus testing in adolescents. Obstetrical and Gynecological Survey 2005; 60(7): 435-437.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
2. Almog B, Gamzu R, Bornstein J, Levin I, Fainaru O, Niv J. Clinical and economic benefit of HPV-load testing in follow-up and management of women postcone biopsy for CIN2-3. British Journal of Cancer 2003 Jul 7; 89(1): 109-112.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
3. Arbyn M, Buntinx F, van RM, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. Journal of the National Cancer Institute 2004 Feb 18; 96(4): 280-293.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

4. Austin RM. Public expectations, achievable cervical screening sensitivity, and the standard of practice. *Cancer* 2003 Feb 25; 99(1): 1-3.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
5. Baay MF, Weyler J, Vermorken JB. The value of human papillomavirus detection in primary cervical cancer screening. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2004; 25(6): 665-669.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
6. Beby-Defaux A, Bourgoin A, Ragot S, Battandier D, Lemasson JM, Renaud O. Human Papillomavirus Infection of the Cervix Uteri in Women Attending a Health Examination Center of the French Social Security. *Journal of Medical Virology* 2004; 73(2): 262-268.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
7. Becker HI, Longacre MR, Harper DM. Beyond the Pap: Assessing patients' priorities for the annual examination. *Journal of Womens Health* 2004 Sep; 13(N7): 791-798.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
8. Benedet JL, Bertrand MA, Maticic JM, Garner D. Costs of colposcopy services and their impact on the incidence and mortality rate of cervical cancer in Canada. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2005 Jul; 9(3): 160-166.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
9. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstetrics and Gynecology* 2000 Jun; 95(6 Pt 1): 821-827.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
10. Berkhof J, Bruijne Md, Zielinski GD, Meijer CJ. Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *International Journal of Cancer* 2005; 115(2): 268-275.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
11. Blettner M, Klug S. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jan 17; 100(3): A-132.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
12. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55(4): 244-265.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
13. 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. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2005; 32(4): 225-229.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

14. Braly PS, Lichter AS, Ash DK, Bader JL, Berkowitz RS, Cain JM. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 1997; 66(3): 351-361.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
15. Bratti MC, Rodríguez AC, Schiffman M, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M. Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10 000 women in Guanacaste, Costa Rica. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health* 2004; 15(2): 75-89.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
16. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44,102 women. *International Journal of Cancer* 2004 May 20; 110(1): 94-101.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
17. Bull SL, Schorge JO. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *Women's Oncology Review* 2005; 5(2): 99-100.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
18. Carozzi F, Ronco G, Confortini M, Noferini D, Maddau C, Ciatto S. Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing. *British Journal of Cancer* 2000 Dec; 83(11): 1462-1467.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
19. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002 Nov 1; 89(2): 191-199.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
20. Castle PE, Schiffman M, Gravitt PE, Kendall H, Fishman S, Dong H. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods. *Journal of Medical Virology* 2002 Nov; 68(3): 417-423.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
21. Chan PKS. Epidemiology of human papillomavirus in Asia: Do HPV-52 and HPV-58 play a special role? *Papillomavirus Report* 2005; 16(5): 265-271.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
22. Cochand-Priollet B, Le Gales C, de Cremoux P, Molinié V, Sastre-Garau X, Vacher-Lavenu MC. Cost-effectiveness of monolayers and human papillomavirus testing compared to that of conventional Papanicolaou smears for cervical cancer screening: protocol of the study of the French Society of Clinical Cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2001 Jun; 24(6): 412-420.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
23. Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Gales C, Ziol M, Molinié V. Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: A study by the French Society of Clinical Cytology. *Diagnostic cytopathology* 2005; 33(5): 338-343.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

24. Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, Thioux M, Bouillac C, Labbé S. Efficiency of the Hybrid Capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening: a study by the French Society of Clinical Cytology. *American journal of clinical pathology* 2003; 120(4): 492-499.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
25. Cruickshank ME, Chambers G, Murray G, McKenzie L, Donaldson C, Andrew J. Age-restricted cervical screening: HPV testing at age 50 identifies a high risk group for cervical disease. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2002 Nov; 12(6): 735-740.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
26. Cruickshank ME. The role of human papillomavirus in risk management. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 3(4): 229-233.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
27. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *Journal of Clinical Pathology* 2005 Sep; 58(9): 946-950.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
28. Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer* 2006 Feb 15; 118(4): 791-796.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
29. de Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, Thioux M, Bouillac C, Labbé S. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *American Journal of Clinical Pathology* 2003 Oct; 120(4): 492-499.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
30. Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 2000 Nov; 36(17): 2255-2259.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
31. Fahs MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening - an international review. *Pharmacoeconomics* 1996 Mar; 9(N3): 211-230.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
32. Flores Y, Shah K, Lazcano E, Hernández M, Bishai D, Ferris DG. Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. *Salud pública de México* 2002 Jul; 44(4): 335-344.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
33. Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M. Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud pública de México* 2003; 45 Suppl 3: S388-S398.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

34. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003; (31): 89-96.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
35. Garner EIO. Cervical cancer: Disparities in screening, treatment, and survival. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2003 Mar 1; 12(3): 242s-247s.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
36. Gogola J, Van Dinh T, Lucci JA 3rd, Smith E, Hannigan EV. Human papillomavirus testing for triage in a referral population. Journal of Lower Genital Tract Disease 2001; 5(1): 29-32.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
37. 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 : the journal of the American Medical Association 2001 Jun 27; 285(24): 3107-3115.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
38. Goldie SJ. Health economics and cervical cancer prevention: A global perspective. Virus Research 2002 Nov 1; 89(2): 301-309.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
39. Guyot A, Shakir K, Kyi MS, Fox J. Evaluation of adjunctive HPV testing by Hybrid Capture II® in women with minor cytological abnormalities for the diagnosis of CIN2 / 3 and cost comparison with colposcopy. BMC Infectious Diseases 2003; 3(23): 25.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
40. Harper D, Philips Z, Jenkins D. HPV testing: Psychosocial and cost-effectiveness studies of screening and HPV disease. Papillomavirus Report 2001; 12(1): 1-5.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
41. Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R. Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie--Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik noch aktuell? Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 1997; 37(4): 179-190.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
42. Hillemanns P, Friese K, Hepp H. Einführung zum Thema. HPV und Zervixkarzinom. Gynäkologe 2003 Apr 1; 36(4): 281.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
43. Hoyer H, Dürst M, Schneider A. Bedeutung des Nachweises von humanen Papillomviren für die Vorsorge. Deutsches Ärzteblatt 2001 Sep 28; 98(39): A-2517.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
44. Ikenberg H. Der Stellenwert der Papillomviren und ihrer Diagnostik bei der Vorsorge. Therapeutische Umschau Revue thérapeutique 2002 Sep; 59(9): 489-494.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*



45. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus--related disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 Jul; 191(1): 114-120.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
46. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. *PharmacoEconomics* 2005; 23(11): 1107-1122.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
47. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening? *International Journal of Cancer* 1996 Mar 15; 65(6): 768-773.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
48. Jenkins D. Human papillomaviruses in cervical screening. *Current Diagnostic Pathology* 2001; 7(2): 96-112.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
49. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997; 177(4): 930-936.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
50. Kaufman RH, Adam E. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180(5): 1049-1053.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
51. Kim JJ, Leung GM, Woo PPS, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *Journal of Public Health* 2004 Jun; 26(N2): 130-137.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
52. Lawson HW, Henson R, Bobo JK, Kaeser MK. Implementing recommendations for the early detection of breast and cervical cancer among low-income women. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 2000 Mar 31; 49(RR-2): 37-55.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
53. Layfield LJ, Qureshi MN. HPV DNA testing in the triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): cost comparison of two methods. *Diagnostic Cytopathology* 2005 Aug; 33(2): 138-143.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
54. Lazcano-Ponce E, Alonso P, Ruiz-Moreno JA, Hernández-Avila M. Recommendations for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. *Salud pública de México* 2003; 45 Suppl 3: S449-S462.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

55. Le GC, Merea E, Cartier I, Coste J, Vacher-Lavenu MC, Vielh P. Cost and effectiveness of human papillomavirus testing compared to that of conventional Pap smears for cervical cancer screening: Protocol of the study of the French society of clinical cytology. *Acta Cytologica* 2002 Jan; 46(1 Supplement): 167.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
56. Lee KJ, Lee JK, Saw HS. Can Human Papillomavirus DNA Testing Substitute for Cytology in the Detection of High-Grade Cervical Lesions? *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2004; 128(3): 298-302.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
57. Legood R, Gray AM, Mahé C, Wolstenholme J, Jayant K, Nene BM. Screening for cervical cancer in India: How much will it cost? A trial based analysis of the cost per case detected. *International Journal of Cancer* 2005 Dec 20; 117(6): 981-987.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
58. Leinmüller R. Zervixkarzinom-Früherkennung: Bilanz muss besser werden. *Deutsches Ärzteblatt* 2005 Dec 9; 102(49): A-3392.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
59. Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud pública de México* 2003; 45 Suppl 3: S376-S387.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
60. Massad LS. Guidelines for cervical cancer screening from the American Cancer Society: The earth is moving. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2003; 7(2): 87-88.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
61. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2004 Dec; 111(12): 1437-1443.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
62. McCree DH, Leichter JS, Hogben M, St Lawrence JS. National survey by specialty of U.S. physicians' HPV screening practices. *Preventive Medicine* 2003 Feb; 36(2): 159-163.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
63. McLachlin CM, Alanen KW, Elit LM, Smith EA, Kerkvliet NA. Hybrid Capture human papillomavirus testing as an adjunct to the follow-up of patients with ASCUS and LGSIL pap smears: A study of a screening population. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2000; 4(1): 12-17.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
64. Melnikow J, Birch S. Human papillomavirus triage of atypical squamous cells of undetermined significance: cost-effective, but at what cost? *Journal of the National Cancer Institute* 2006 Jan 18; 98(2): 82-83.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

65. Méréa E, Le Galés C, Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Vacher-Lavenu MC. Cost of screening for cancerous and precancerous lesions of the cervix. *Diagnostic Cytopathology* 2002 Oct; 27(4): 251-257.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
66. Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *European Journal of Cancer* 2002; 38(3):321-326.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
67. Motherby H, Falk S. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Bestehendes Screening hat sich bewährt. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jul 25; 100(30): A-2019.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
68. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2000 Oct; 19(1-2): 1-5.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
69. Muth C, Velasco-Garrido M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Dünnschichtzytologie nicht besser. *Deutsches Ärzteblatt* 2003 Jul 25; 100(30): A-2020.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
70. Naud P, Matos J, Hammes L, Lorincz A, Dores G, Magno V. Cervical cancer screening: The role of PAP smear, hybrid capture and visual inspection in the diagnosis of premalignant and cervical cancer lesions. *EUROGIN* 2003; 2003; 75-78.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
71. Neeley Jr SG. New cervical cancer screening techniques. *American Journal of Obstetrics and gynecology* 2003; 189(4): S40-S41.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
72. O'Meara AT. Present standards for cervical cancer screening. *Current opinion in oncology* 2002 Sep; 14(5): 505-511.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
73. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *International Journal of Cancer* 2003 Jul 10; 105(5): 687-691.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
74. Patnick J. Review of recommendations on cervical cancer screening in the European Union. *Minerva ginecologica* 2003 Aug; 55(4): 293-295.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
75. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer* 2003 May 19; 88(10): 1570-1577.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

76. Petry KU. HPV-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Gynakologe 2003 Apr 1; 36(4): 289-296.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
77. Russell J, Crothers BA, Kaplan KJ, Zahn CM. Current cervical screening technology considerations: Liquid-based cytology and automated screening. Clinical Obstetrics and Gynecology 2005; 48(1): 108-119.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
78. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza 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. International Journal of Cancer 2000 Nov 20; 89(6): 529-534.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
79. Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. Journal of the Indian Medical Association 2000 Feb; 98(2): 49-52.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
80. Siebert U, Sroczynski G, Marckmann G, Hillemanns P. Kosteneffektivität der HPV-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung. Gynakologe 2003 Apr 1; 36(4): 341-348.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
81. Spence AR, Franco EL, Ferenczy A. The role of human papillomaviruses in cancer: Evidence to date. American Journal of Cancer 2005; 4(1): 49-64.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
82. Syrjanen K, Naud P, Derchain SM, Roteli-Martins C, Longatto A, Tatti S. Comparing pap smear cytology, aided visual inspection (VIA), screening colposcopy, cervico-graphy and HPV testing by HCII (normal and self-sampling) as optional screening tools in Latin America. Experience from the LAMS study. EUROGIN 2003: 5<sup>th</sup> International Multidisciplinary Congress 2003; 65-73.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
83. Van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L, Meijer CJ, Habbema JD. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. British journal of cancer 2003 Nov 17; 89(10): 1830-1833.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
84. Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marie ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. British Journal of Cancer 1997; 76(5): 651-657.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
85. Vassilakos P, Petignat P, Boulvain M, Campana A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. British Journal of Cancer 2002 Feb 1; 86(3): 382-388.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

86. Wagner JL. Cost-effectiveness of screening for common cancers. *Cancer metastasis reviews* 1997 Sep; 16(3-4): 281-294.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
87. Wu SF, Meng L, Wang SX, Ma D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005; 91(2): 189-193.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
88. Zardawi IM. Cervical screening: Time to change the policy. *Medical Journal of Australia* 2002 Sep 16; 177(6): 332-333.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*
89. Zielinski SL, Travis K. Study estimates number of deaths prevented by cervical cancer screening in England and Wales. *Journal of the National Cancer Institute* 2004 Aug 18; 96(16): 1199.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*

#### **14.4 Ausgeschlossene Literatur (ethische Bewertung)**

1. Kitchener H. Evidence-based medicine applied to cervical cancer. *Virus Research* 2002 Nov 1; 89(2): 175-181.  
*Ausschlussgrund: kein voller gesundheitsökonomischer Bezug für den vorliegenden HTA-Bericht*



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.