

Zervixkarzinom Prävention

Implementierung eines
HPV-Screening-Tests in
die Früherkennung eines
Gebärmutterhalskrebses
bei Frauen in Österreich

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 121

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

Zervixkarzinom Prävention

Implementierung eines
HPV-Screening-Tests in
die Früherkennung eines
Gebärmutterhalskrebses
bei Frauen in Österreich

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, November 2019

Projektteam

Projektleitung: Mag. Dr. Eva Fuchs, MSc.

Projektbearbeitung: Mag. Dr. Eva Fuchs, MSc.
Sarah Wolf, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA(Hons), MA

Handsuchen: Mag. Dr. Eva Fuchs, MSc.

Modellierung Nutzen und Budgetfolgen: Ass.-Prof. Dr. Gaby Sroczynski, MPH;
Prof. Uwe Siebert, MPH, MSc., ScD.

Externe Begutachtung: ao.Univ.Prof.Dr. Ěva Rášky, MME

Interne Begutachtung: Dr. rer.soc.oec. Ingrid Zechmeister-Koss, MA
Claudia Wild, Priv.-Doz. Dr. phil.

Korrespondenz: Eva.Fuchs@hta.lbg.ac.at; sarah.wolf@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Fuchs, E., Wolf S., Sroczynski, G. Zervixkarzinom Prävention: Implementierung eines HPV-Screening-Tests in die Früherkennung eines Gebärmutterhalskrebses bei Frauen in Österreich. LBI-HTA Projektbericht Nr.: 121; 2019. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 121

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

© 2019 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	9
Summary.....	13
1 Hintergrund	17
1.1 Gebärmutterhalskrebs.....	17
1.2 Diagnose und Therapie.....	19
1.3 HPV-Nachweis.....	24
1.4 HPV-Testsysteme	26
1.5 Einsatzmöglichkeiten eines HPV-Tests.....	30
2 Projektziele und Forschungsfragen	31
2.1 Projektziele	31
2.2 Forschungsfragen	31
3 Methode	33
3.1 Beschreibung der Wirksamkeit und Kosteneffektivität.....	33
3.2 Internationale Empfehlung und Integration des HPV-Tests in Screening-Programmen in ausgewählten EU-Ländern	34
3.3 Beschreibung der bestehenden Zervixkarzinom-Screening-Strategie in Österreich	35
3.4 Beschreibung der organisatorischen und logistischen Voraussetzungen für die Implementierung eines HPV-Tests	35
3.5 Berechnung von Nutzen und Budgetfolgen selektierter Szenarien für die Verwendung eines HPV-Tests im Zervixkarzinom-Screening in Österreich	36
4 Ergebnisse.....	49
4.1 Internationale Evidenz zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von HPV-Test basierten Zervixkarzinom-Screening-Strategien	49
4.1.1 Diagnostische Genauigkeit	49
4.1.2 Klinische Wirksamkeit	51
4.1.3 Kosteneffektivität unterschiedlicher Screening-Strategien	53
4.2 Internationale Empfehlungen und Integration des HPV-Tests in Screening-Programme in ausgewählten EU-Ländern	56
4.2.1 EU-Empfehlung.....	56
4.2.2 Screening-Programme und Integration des HPV-Tests in ausgewählten EU-Ländern.....	57
4.3 Beschreibung der bestehenden Situation in Österreich	62
4.3.1 Charakteristika des Screening-Programms.....	62
4.3.2 Qualitätsmerkmale des derzeitigen Zervixkarzinom-Vorsorgeprogramms	64
4.4 Organisatorische und logistische Voraussetzungen für die Implementierung eines HPV-Tests in Österreich	69
4.5 Budgetfolgenabschätzung ausgewählter Zervixkarzinom-Screening-Strategien in Österreich.....	77
4.5.1 Basisfallanalysen.....	77
4.5.2 Sensitivitätsanalysen	83
5 Diskussion	89
6 Fazit.....	99
7 Literatur.....	101

8	Anhang.....	109
8.1	Überblick über die verwendeten Systematischen Reviews und Meta-Analysen zu Beantwortung der Forschungsfrage 1 zur Wirksamkeit und Kosteneffizienz von HPV-Tests.....	109
8.2	Überblick über die Modellparameter des entscheidungsanalytischen Modells.....	112
8.3	Suchstrategien.....	115
	Suchstrategie für Medline (Wirksamkeit und Kosteneffizienz).....	115
	Suchstrategie für Embase (Wirksamkeit und Kosteneffizienz).....	116
	Suchstrategie für CRD (Wirksamkeit und Kosteneffizienz).....	116
	Suchstrategie für Cochrane (Wirksamkeit und Kosteneffizienz).....	117
	Suchstrategie für EconLit (Wirksamkeit und Kosteneffizienz).....	118
	Suchstrategie für Medline (Leitlinien).....	119
	Suchstrategie für Embase (Leitlinien).....	119
	Suchstrategie für Trip (Leitlinien).....	120
	Suchstrategie für G-I-N (Leitlinien).....	120

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1-1:	Die durchschnittliche Altersverteilung dreier unterschiedlicher Stadien der zervikalen Tumorgenese [16].....	18
Abbildung 3.5-1:	Abklärungsdiagnostik für ein Zytologie-basiertes primäres Screening-Modell (Strategie A.1.).....	39
Abbildung 3.5-2:	Abklärungsdiagnostik für ein Zytologie-basiertes primäres Screening-Modell unter Verwendung eines HPV-Abklärungstests (Strategie A.2.).....	40
Abbildung 3.5-3:	Abklärungsdiagnostik für eine Kombinationstestung bestehend aus Zytologie und HPV-Testung (Strategie B, C.1. und C.2.).....	41
Abbildung 3.5-4:	Abklärungsdiagnostik für ein HPV-basiertes primäres Screening-Modell für Frauen ab 30 Jahre (Strategie D.1. und D.2.).....	41
Abbildung 4.5-1:	Gesamtnettkosten der sieben Screening-Strategien (Basisfallanalysen, Jahr 2021).....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1:	Vergleich der österreichischen Nomenklatur der gynäkologisch-zytologischen Klassifikation mit dem Bethesda-Äquivalent.....	20
Tabelle 1.2-2:	Vorgangsweise bei histologisch verifizierter CIN1 (LSIL) und CIN2 (HSIL).....	22
Tabelle 1.2-3:	Vorgangsweise bei histologisch verifizierten Carcinoma in situ entsprechend der gemeinsamen Leitlinien der ÖGGG, AGO, AGK und ÖGZ.....	22
Tabelle 1.2-4:	FIGO Klassifikation des Zervixkarzinoms.....	23
Tabelle 1.2-5:	Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms entsprechend den Leitlinien der AWMF (vereinfachte Darstellung).....	24
Tabelle 1.4-1:	Charakteristika validierter Hochrisiko-HPV-Tests.....	28
Tabelle 3.1-1:	Einschlusskriterien zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität.....	33
Tabelle 3.5-1:	Ausgewählte Screening-Strategien für die Modellierung des Zervixkarzinom-Screenings in Österreich.....	39
Tabelle 3.5-2:	Altersspezifische Screening-Teilnahme.....	43
Tabelle 3.5-3:	Basisfallanalyse: Sensitivitäten und Spezifitäten der Primärtestverfahren.....	43
Tabelle 3.5-4:	Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Biopsieergebnis bei gegebener Histologie.....	44
Tabelle 3.5-5:	Überblick zu Kosten für Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Indexjahr 2018)....	45
Tabelle 3.5-6:	Zervixkarzinom-Therapie im Detail.....	45

Tabelle 3.5-7: Follow-up nach Krebsbehandlungen im Detail.....	46
Tabelle 3.5-8: Sensitivitätsanalyse 4: Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für die Primärscreeningverfahren (Werte des unteren 95 %-Konfidenzintervalls aus den Meta-Analysen)	48
Tabelle 4.1-1: Detektionsraten eines primären hrHPV-Screening-Test in Abhängigkeit von der Screening-Runde	51
Tabelle 4.1-2: Ko-Testung (HPV plus Zytologie) im Vergleich zur zytologischen Testung	52
Tabelle 4.2-1: Screening-Programme und Nutzung des HPV-Tests in ausgewählten europäischen Ländern.....	58
Tabelle 4.3-1: Protokoll für eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung	63
Tabelle 4.3-2: Protokoll für eine Überweisung zur Kolposkopie	63
Tabelle 4.3-3: TeilnehmerInnenrate am gynäkologischen Untersuchungsprogramm nach Altersgruppe im Jahr 2017	65
Tabelle 4.3-4: Gesamtergebnis der einzelnen Pap-Gruppen aller am freiwilligen Qualitätsprogramm teilnehmenden zytologischen Labore über den Zeitraum 2000-2017 (in Prozent).....	66
Tabelle 4.4-1: Aufgabenverteilung für die Datenerhebung	75
Tabelle 4.5-1: Gesamtnettokosten für jede Screening-Strategie für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)	78
Tabelle 4.5-2: Erwartungswerte für die Anzahl der durchgeführten Kolposkopien für jede Screening-Strategie für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)	80
Tabelle 4.5-3: Erwartungswerte für die Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen pro Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)	81
Tabelle 4.5-4: Erwartungswerte für die Zervixkarzinomtodesfälle pro Screening-Strategie für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)	82
Tabelle 4.5-5: Durchschnittliche Gesamtnettokosten der Screening-Strategien nach HPV-Kostenreduktion um 30 Prozent (Sensitivitätsanalyse 1) für die Jahre 2019 bis 2021 und im Vergleich zur Basisfallanalyse für das Jahr 2021	84
Tabelle 4.5-6: Diskontierung der Gesamtnettokosten um 3,0 % (Sensitivitätsanalyse 2) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021	84
Tabelle 4.5-7: Diskontierung der Gesamtnettokosten mit 5,0 % (Sensitivitätsanalyse 3) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021	85
Tabelle 4.5-8: Gesamtnettokosten nach Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021	85
Tabelle 4.5-9: Anzahl der Kolposkopien nach Änderung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021	87
Tabelle 4.5-10:Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen nach Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse (2021).....	87
Tabelle 4.5-11:Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle nach Änderung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021.....	88
Tabelle 8.1-1: Diagnostische Genauigkeit: Verwendete Systematische Reviews und Meta-Analysen	109
Tabelle 8.1-2: Klinische Wirksamkeit: Verwendete Systematische Reviews und Meta-Analysen	110
Tabelle 8.1-3: Kosteneffektivität: Verwendete Systematische Reviews	111
Tabelle 8.2-1: Modellparameter: Übergangswahrscheinlichkeiten.....	112

Abkürzungsverzeichnis

AGC.....	atypical endocervical or glandular cells
AGK	Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIS.....	endocervical adenocarcinoma in situ
ASC-H.....	atypical squamous cells- cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion
ASC-US.....	atypical squamous cells – undetermined significance
ASVG.....	Allgemeines Sozialversicherungsgesetz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMA.....	Biomedizinische AnalytikerInnen
CA	California
CE.....	Conformité Européene
CEA.....	Kosteneffektivitätsanalyse
CI.....	Konfidenzintervall
CIN.....	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIN2+	histologisch bestätigte zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2 oder höher
CIN3+	histologisch bestätigte zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 3 oder höher
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	Kostennutzwertanalyse
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
ECC.....	endozervikale Kürettage
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
FDA.....	U.S. Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique
FOKO.....	Folgekosten
HC2	Hybrid Capture 2
HPV.....	Humanes Papillomavirus
hrHPV.....	Hochrisiko humaner Papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HSV.....	Herpes Simplex Virus
HTA	Health Technology Assessment
HVB.....	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
ICER	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG.....	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Inc
KCE.....	Belgian Health Care Knowledge Centre
LBC.....	Liquid-Based Cytology
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
LEEP.....	loop electrosurgical excision procedure
LL.....	Leitlinien
LLETZ.....	Large loop excision of the transformation zone
LSIL.....	low-grade squamous intraepithelial lesion

Inhalt

MA.....	Massachusetts
MD	Maryland
mRNA	messenger RNA
MTD-Gesetz	Bundesgesetz über die Regelung der gehobenen medizinisch-technischen Dienste
MUI.....	Medizinische Universität Innsbruck
NILM	negative for intraepithelial lesion or malignancy
NOS.....	not otherwise specified
OEGGG.....	Österreichische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie
OEGZ.....	Österreichische Gesellschaft für Zytologie
Pap	Papanicolaou
Pat	PatientIn
PCR.....	Polymerase Chain Reaction
PE.....	Probeexcision
QALY.....	quality-adjusted life-years
QS.....	Qualitätssicherung
RCT.....	Randomisierte kontrollierte Studie
RLU.....	relative light unit
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SCC	Squamous cell carcinoma antigen
SIL.....	Squamous intraepithelial lesion
SMDM	Society for Medical Decision Making
SR.....	Systematischer Review
UK.....	Großbritannien
UMIT	Private Universität für Gesundheitswissenschaften, medizinische Informatik und Technik
USPSTF.....	US Preventive Services Task Force
VALGENT.....	Validation of HPV Genotyping Tests
VU_Neu	Vorsorgeuntersuchung_Neu
WHO.....	World Health Organization

Zusammenfassung

Einleitung

Die Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses (Zervixkarzinom-Screening) erfolgte über Jahrzehnte mit einem zytologischen Verfahren (Pap-Abstrich). In den letzten Jahren wurden auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Rolle einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) bei der Entstehung des Zervixkarzinoms neue Testverfahren entwickelt, die als HPV-Tests auf den Markt kamen. Damit stellt sich die Frage, ob und wie derartige Tests in ein Zervixkarzinom-Screening implementiert werden sollen. Grundsätzlich kann die Implementierung eines HPV-Tests in ein Screening-Programm in drei Varianten erfolgen – als neuer Primär-Test anstelle des Pap-Tests, als Abklärungstest nach einem positiven Befund in der zytologischen Untersuchung oder in Form einer Ko-Testung simultan zum Pap-Abstrich. Jede Variante hat andere – mitunter weitreichende – Folgen für die Organisation des gesamten Screening-Verfahrens, da organisatorische Abläufe und die Ausgestaltung des Screening-Programms (z. B. Screening-Intervalle) überdacht werden müssen.

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel des vorliegenden Berichts, eine Entscheidungsgrundlage für die Implementierung des HPV-Tests in das Zervixkarzinom-Screening in Österreich zu erstellen. Dabei wurden folgende fünf Forschungsfragen bearbeitet:

1. Wie ist die internationale Evidenz zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von HPV-basierten Zervixkarzinom-Screening-Programmen im Überblick?
2. Wie lauten die internationalen Empfehlungen zur Integration des HPV-Tests und in welcher Weise wird der HPV-Test in ausgewählten EU-Ländern als Screening-Test integriert?
3. Wie sieht die bestehende Zervixkarzinom-Screening-Strategie in Österreich aus?
4. Welche organisatorischen und logistischen Voraussetzungen sind für die Implementierung eines HPV-Tests in das Screening in Österreich zu erfüllen?
5. Wie unterscheiden sich vorab ausgewählte Zervixkarzinom-Screening-Strategien, in denen ein HPV-Test in unterschiedlicher Form integriert ist, hinsichtlich des Nutzens und der Budgetfolgen für Österreich?

Methode

Die Übersicht zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität basiert auf einer systematischen Literatursuche zu publizierten Übersichtsarbeiten, aus der 14 systematische Reviews bzw. Meta-Analysen zur Wirksamkeit und zwei systematische Reviews zur Kosteneffektivität ausgewählt wurden. Ein dritter systematischer Review zur Kosteneffektivität wurde auf Basis von ExpertInnen-Information identifiziert.

Zur Beantwortung der zweiten bis vierten Forschungsfrage (europäische Leitlinien, tatsächliche Praxis in ausgewählten Ländern [Schweden, Deutschland, Portugal] bzw. in Österreich, organisatorische und logistische Voraussetzungen) wurde jeweils eine manuelle Handsuche durchgeführt bzw. ExpertInnen kontaktiert.

Implementierung eines HPV-Tests in Screening-Programme komplex

Ziel: Entscheidungsgrundlage für Implementierung HPV-Test

5 Fragen

sys. Literatursuche nach Übersichten zur Wirksamkeit/Kosteneffektivität

manuelle Literatursuchen & ExpertInnen-Kontakte

Markov-Modell für Budgetfolgen und Nutzen von 7 Screening-Strategien	Zur Schätzung der Budgetfolgen bzw. des Nutzens (fünfte Forschungsfrage) von sieben vorab ausgewählten Zervixkarzinom-Screening-Strategien für Österreich wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell eingesetzt. Der berücksichtigte Zeitrahmen der Budgetfolgenanalyse umfasst die Jahre 2019-2021.
mit HPV-Test in jeglicher Variante mehr Zellveränderungen erkannt, aber mehr falsch-positive Befunde zu erwarten,	Resultate
weniger Krebsfälle zu erwarten	Die derzeitigen HPV-Referenztests sind der Hybrid Capture-2 (HC2) Test bzw. GP5+/6+ PCR Test. Der HC2-Test weist für die Entdeckung von CIN2+ eine Sensitivität von 92,6-96,0 % und eine Spezifität von 89,3-94,5 % auf. Für CIN3+ wurde eine Sensitivität von 96,5-98 % und eine Spezifität von 89,2-91 % berichtet. Der GP5+/6+ PCR-Test weist vergleichbare Werte auf. Im Vergleich zum zytologischen Verfahren mittels Pap-Test können mit einem Einsatz des HPV-Tests als Primärtest, aber auch als Abklärungstest bei positiver Zytologie oder als Ko-Test aufgrund besserer Sensitivität mehr bestehende Läsionen und invasive Karzinome identifiziert werden, als mit dem zytologischen Verfahren. Allerdings sind aufgrund der geringeren Spezifität im Vergleich zur Zytologie mehr falsch-positive Ergebnisse zu erwarten. Es gibt deutliche Anhaltspunkte dafür, dass mit dem HPV-Test Krebsvorstufen häufiger früh erkannt und behandelt werden können und Gebärmutterhalskrebs in der Folge seltener auftritt. Ebenso ist bei einem HPV-basierten Screening-Programm aufgrund des geringen Risikos für HPV-negative Frauen, an CIN3+ zu erkranken, sowie der geringen falsch-negativen Rate des HPV-Tests das Screening-Intervall ausweitbar.
Screening-Intervall ausweitbar	Die Kosteneffektivitätsstudien zeigen, dass ein HPV-Test sowohl bei Integration in ein organisiertes als auch in ein opportunistisches Screening kosteneffektiv sein kann, sofern das Screening-Intervall bei nicht-immunisierten Frauen auf mindestens drei Jahre und bei immunisierten Frauen auf mindestens fünf Jahre ausgeweitet wird. Verschiedene Systemparameter (z. B. Beginn- und Ausstiegsalter, Testpreise) können die Kosteneffektivität aber erheblich beeinflussen.
HPV-basiertes Screening kosteneffektiv mit Intervall von 3 bzw. 5J	In den meisten europäischen Staaten wird die Integration des HPV-Tests als Primärtest in ein organisiertes Screening-Programm mit einem Eintrittsalter zwischen 25 und 30 Jahren und einem Intervall zwischen drei und fünf Jahren empfohlen und vielfach bereits umgesetzt (z. B. Deutschland ab 2020).
HPV-Primärtest in organisiertem Programm alle 3/5 J ab 25/30 J empfohlen	Die implementierten oder geplanten Programme weichen zum Teil von den EU-Empfehlungen ab (z. B. niedrigeres Eintrittsalter, Ko-Testung anstatt alleiniger HPV-Primärtest, kürzeres Screening-Intervall).
Abweichungen von EU-Empfehlungen	Im Vergleich zu anderen westeuropäischen Ländern besteht in Österreich bis dato ein opportunistisches Screening (Vorsorgeuntersuchung_Neu bzw. gynäkologisches Untersuchungsprogramm) mit einem zytologischen Primär-Screening mittels Pap-Abstrich für Frauen ab 18 Jahren. Ein HPV-Abklärungstest nach einem positiven Primärbefund (ab Pap II) kann in begrenztem Ausmaß durchgeführt werden. Darüber hinaus gibt es in Österreich keine verpflichtenden Richtlinien zur Qualitätssicherung des Screenings mit Ausnahme des freiwilligen Qualitätssicherungsprogramms der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie.
in Ö Pap-Primärtestung ab 18 J in opportunistischem System, HPV-Abklärungstest ab Pap II begrenzt möglich,	
KEINE verpflichtende Qualitätssicherung	

Für die Implementierung des HPV-Tests als Primärtest (egal ob als singularer Test oder als Ko-Test) in Österreich ist eine Umwandlung des opportunistischen Screenings in ein organisiertes Screening-Programm notwendig. Eine solche benötigt die genaue Festlegung der Zielpopulation (Eintrittsalter für HPV-Test >30 Jahren empfohlen, für jüngere Frauen Pap-Test) und des Screening-Intervalls (3-5 Jahre empfohlen). Darüber hinaus ist der Aufbau von Einladungs-, Monitoring- und Evaluationssystemen notwendig und die Entwicklung von Strategien zur Verbesserung der Akzeptanz unter Frauen und ÄrztInnen. Zu erwarten sind Veränderungen in der Personalstruktur und Laborlandschaft, sowie ein Anstieg der Kolposkopien. Eine Implementierung eines HPV-Tests als Abklärungstest hätte – sofern das derzeitige opportunistische System beibehalten wird – weniger umfangreiche strukturelle Veränderungen bzw. geänderte Ablaufprozesse zur Folge. Jedenfalls müssen Frauen aber bei einem positiven Pap-Test im Primärscreening für die Durchführung des HPV-Tests ein weiteres Mal eine/n Gynäkologen/in zur Materialentnahme aufsuchen.

Unabhängig von der Art der Implementierung des HPV-Tests (als Primär- oder Abklärungstest) in Österreich sind jedenfalls die Aufklärung aller am Screening teilnehmenden Frauen über HPV-Infektionen und -Tests, sowie Schulungen und Weiterbildungen für (Fach)ÄrztInnen bzw. für das Abnahmepersonal notwendig. Die verständliche Information für Frauen ist allerdings in jedem Screening-System – ob mit oder ohne HPV-Test – erforderlich. Ebenso sind in jeder Variante zum Einsatz eines HPV-Tests Qualitätsstandards zu implementieren (z. B. Mindestmengen von Tests pro Labor, Abstrichqualität etc.) und es ist sicherzustellen, dass ausschließlich validierte Tests verwendet werden.

Die Schätzung der Budgetfolgen und des Nutzens ergab, dass ein organisiertes Screening-Programme mit einer HPV-Primärtestung für Frauen ab 30 Jahren (und Zytologie im Alter 20-29J) in einem drei-Jahresintervall den höchsten Nutzen gemessen an Zervixkarzinomneuerkrankungen und -todesfällen pro Jahr aufweist, jedoch auch mit deutlich höheren Kosten einhergeht. Weniger effektiv und die teuerste der sieben analysierten Strategien ist eine jährliche HPV-Pap Ko-Testung ab 18 Jahren im derzeitigen opportunistischen System. Das gegenwärtige System mit jährlichem opportunistischen Pap-Primärscreening ab 18 Jahren (und Pap,- oder HPV-Test als Abklärungstest bei positivem Primärbefund) geht zwar mit den geringsten Kosten einher, führt aber zu deutlich mehr Neuerkrankungen und Todesfällen im Vergleich zu anderen Strategien. Das Ranking bleibt auch bei einer Veränderung zentraler Parameter (Verringerung der HPV-Testkosten um 30 %, Diskontierung von 3 % oder 5 %, geringere Testgüte von HPV- und Pap-Test) erhalten.

Schlussfolgerung

Entsprechend den Erkenntnissen zum Nutzen des HPV-Tests und darauf basierenden internationalen Empfehlungen ist eine Implementierung des HPV-Tests im Österreichischen Zervixkarzinom-Screening-Programm zu empfehlen. Eine genaue Abwägung ist aber hinsichtlich der Art und Weise der Implementierung nötig. Der größte Nutzen für die Frauen – wengleich verbunden mit höheren Kosten – ist bei einer Implementierung des Tests als Primärtest in einem organisiertem Screening-Programm ab einem Alter von 30 Jahren und einem dreijährigen Screening-Intervall zu erwarten. Diese Variante spiegelt außerdem die Empfehlungen internationaler Leitlinien und

**HPV-Primärtest in Ö:
Umwandlung in organisiertes Programm, kulturelle und strukturelle Veränderungen nötig**

**generelle Voraussetzungen:
Information für Frauen & Weiterbildung für ÄrztInnen**

Qualitätsstandards

validierte Tests

HPV-Primärtestung ab 30 J alle 3 J in organisiertem Programm am effektivsten, jedoch erhöhte Kosten,

Beibehaltung des jetzigen Systems weniger effektiv, Ko-Testung im jetzigen System teuer

Ranking robust

HPV-Primärscreening ab 30 J alle 3 J innerhalb eines organisierten Programms empfohlen

erfordert begleitendes Change Management

den europäischen Trend in anderen Ländern (z. B. Deutschland und Schweden) wider, erfordert aber größere strukturelle und gesundheitspolitische Veränderungen, die einer detaillierten Planung bedürfen.

**jährliche Ko-Testung
im opportunistischen
System oder
Fortführung des
jetzigen Systems
nicht empfohlen**

Keinesfalls kann die jährliche HPV-Pap Ko-Testung im derzeitigen opportunistischen System empfohlen werden, da sie von allen Varianten am teuersten ist, gleichzeitig aber für Frauen nicht mehr Nutzen bringt, als andere Implementierungsvarianten. Die Fortführung des bestehenden Systems gehört zwar zu den günstigsten Strategien, widerspricht aber gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnissen und internationalen Empfehlungen. Vor allem werden damit zahlreiche vermeidbare Zervixkarzinomerkrankungen und -todesfälle in Kauf genommen. In jeder Variante der Implementierung des HPV-Tests ist die Aufklärung und Information aller Akteure sowie die Berücksichtigung der Mindestanforderungen für Qualität notwendig. Darunter fällt die ausschließliche Verwendung validierter HPV-Tests.

**Qualitätssicherung und
Info in jedem Fall nötig**

**Umwandlung in
organisiertes Screening
braucht Mitwirkung
aller Akteure**

Die Implementierung eines HPV-basierten Primärscreenings und die damit verbundene Umwandlung in ein organisiertes Screening verlangt die Mitwirkung aller beteiligten Akteure (z. B. Frauen, GynäkologInnen und Kostenträger). Der Veränderungsprozess kann durch Fortbildungen für ÄrztInnen und Entscheidungsträger bzw. Information und Aufklärung für Frauen, aber auch durch kreative Vergütungsmodelle für die Ärzteschaft während der Umstellungsphase unterstützt werden.

**Verantwortungen zu
klären, vorbereitende
Maßnahmen und
weitere Analysen nötig**

Der vorliegende Bericht macht zahlreiche Voraussetzungen und Auswirkungen einer Implementierung eines HPV-Tests deutlich, weitere Analysen (z. B. Kosteneffektivitätsanalysen, optimale Ausgestaltung der Screeningsettings), sowie die Identifikation verantwortlicher Akteure und vorbereitende Maßnahmen (z. B. Erstellung qualitätsvoller Informationsmaterialien) sind nötig.

Summary

Introduction

Over decades, early detection of cervical cancer (cervical cancer screening) was performed using a cytological procedure (Pap smear). In recent years, new test methods (HPV tests) have been developed based on new scientific findings about the role of a human papillomavirus (HPV) infection in the development of cervical cancer. These changes raise the question of whether and how HPV testing should be implemented into a cervical cancer screening program. In general, there are three options how to implement HPV testing into a screening program: as a new primary test instead of the Pap smear, as a clarification test after a positive Pap smear (triage) or as a co-test simultaneously with the Pap smear. Each option has different – sometimes far-reaching – consequences for the organisation of the entire screening procedure, since organisational procedures and the design of the screening program (e.g., screening intervals) may have to be reconsidered.

Against this background, the aim of this report is to provide a decision support for the implementation of HPV testing into cervical cancer screening in Austria. The following five research questions were addressed:

1. What is the international evidence on the efficacy and cost-effectiveness of HPV-based cervical cancer screening programs at a glance?
2. What are the international recommendations for integrating HPV testing into cervical cancer screening and how has HPV testing been implemented in screening programs in selected countries?
3. What are the characteristics of the current cervical cancer screening in Austria?
4. What are the organisational and logistical requirements for the implementation of HPV testing into cervical cancer screening in Austria?
5. What is the expected clinical impact and what is the estimated budget impact of several pre-defined cervical cancer screening strategies, in which HPV testing is integrated in different forms, in Austria?

Methods

The overview of the efficacy and cost-effectiveness is based on a systematic literature search on published reviews, from which 14 systematic reviews or meta-analyses for the efficacy and two systematic reviews for the cost-effectiveness were selected. A third systematic review on cost-effectiveness was identified through expert information.

To answer the second to fourth research question (international recommendations and actual practice in selected European countries [Sweden, Germany, Portugal] and in Austria, as well as organisational and logistical requirements) a manual literature search was carried out for each research question and experts were contacted.

A decision-analytical Markov model was used to estimate the budget impact and health benefits (research question 5) of seven pre-selected cervical cancer screening strategies for the Austrian context. The analyses were performed for the years 2019-2021.

implementation of HPV testing into screening programs is complex

aim: decision support for the implementation of HPV testing
5 research questions

systematic literature search on for SR on efficacy and cost-effectiveness

manual literature searches & expert information

markov model for the analysis of budget impact and health benefits of 7 screening-strategies

Results

**with HPV testing
(in any version) → more
cell changes detected,
but also more false-
positive findings,**

**fewer cancer cases
to be expected,**

**extendable screening
interval**

**HPV-based screening
cost-effective with
intervals of 3 or 5 yrs**

**HPV primary testing
in organised screening
program every 3/5 yrs
from 25/30 yrs. of age
recommended**

**deviation from EU-
recommendations**

**Austria: Pap primary
testing from 18 yrs. in
opportunistic system,
HPV clarification test
possible to limited
extent, quality
assurance not obligatory**

**HPV primary test in
Austria: transformation
into organised screening
program or at least
quality assurance
program necessary**

**general prerequisites:
information for women
& training for doctors,**

The current reference HPV tests are the Hybrid Capture-2 (HC2) test and the GP5+/6+ PCR test. The HC2 test has a sensitivity of 92.6-96.0% for CIN2+ and a specificity of 89.3-94.5%. For CIN3+ a sensitivity of 96.5-98% and a specificity of 89.2-91.0% was shown. The GP5+/6+ PCR test has comparable values. In comparison to the cytological procedure using the Pap smear, HPV testing has shown better sensitivity but slightly lower specificity meaning that more pre-invasive lesions and invasive cancer cases can be detected, but the number of false-positive results is likely to increase. Furthermore, there is robust evidence that with HPV testing precancerous lesions are more likely detected and treated leading to decreased cervical cancer incidence. Furthermore, because of the lower risk for CIN3+ in HPV-negative women and the lower false-negative rate of the HPV-Test the screening interval can be safely extended within an HPV-based screening program.

Cost-effectiveness studies show that a HPV test can be cost-effective in organised or opportunistic screening programs, when the screening interval is extended to at least three years for non-vaccinated women and at least five years for vaccinated women. However, various system parameters (e.g., target age, test prices) can significantly influence the cost-effectiveness results.

In most Western European countries the integration of primary HPV testing into an organised screening program with a starting age between 25 and 30 years and a screening interval between three and five years is recommended and already widely implemented (e.g., Germany from 2020).

The planned or implemented programs do however deviate in some countries from European guidelines (e.g., lower age of screening onset, Pap-HPV co-testing instead of HPV-primary testing, shorter screening interval).

In contrast to most Western European countries, in Austria an opportunistic screening is in place, (“Vorsorgeuntersuchung_Neu” and “gynäkologisches Untersuchungsprogramm”) with cytological primary screening using Pap smears for women aged 18 and over. An HPV clarification test after a positive primary result (Pap II and above) is funded to a limited extent. There are no mandatory national guidelines for quality assurance of cervical cancer screening in place in Austria except for the voluntary quality assurance program of the Austrian Society for Cytology.

In the case of implementing HPV primary testing in Austria (alone or combined with Pap) it will be required to transform the opportunistic system into an organised screening program. Such a transformation requires an exact definition of the target population (recommended starting age for HPV tests >30 yrs.) and the screening interval (>1 yr. recommended). Furthermore, installing systematic invitation, monitoring and evaluation systems will be necessary as well as the developing strategies to ensure acceptance within women and practitioners. Changes within human resources and structural changes are to be expected at the laboratory level. Furthermore, HPV primary testing will likely result in an increasing numbers of colposcopies. Implementing the HPV test as a clarification test would result in less extensive structural changes or changed workflow (if the current opportunistic screening is continued). However, a second visit of a gynaecologist will be required by women with a positive Pap primary test in order to undergo HPV testing.

Regardless of the HPV testing strategy, implementing HPV testing will in any case require thorough patient information on HPV infections and the testing to enable informed decisions as well as training of clinicians and other

health professionals involved. Patient information would however, be required in any screening system be it with or without HPV testing. Additionally, independent of the HPV testing strategy, quality standards need to be implemented (e.g., minimum volume standards for laboratories, quality of smears) and it needs to be ensured that only validated tests are used.

Based on the analyses of the budget impact and the impact on health benefits, organised screening programs with HPV primary testing for women of 30 years of age and older in a triennial interval were the most effective in terms of cervical cancer cases and deaths per year, but were associated with higher costs. However, the most expensive (but not most effective) of the seven pre-defined strategies is the annual HPV-Pap co-testing from the age of 18 years. The current opportunistic screening with Pap primary testing and Pap or HPV test as a clarification test after positive primary findings are among the least expensive strategies but imply significantly more new cervical cancer cases and cervical cancer deaths as other strategies. This ranking remains robust in sensitivity analyses varying selected parameter values (e.g., 30% reduction in HPV test costs, discounting with 3% or 5% and lower values of diagnostic accuracy of HPV and Pap tests).

Conclusion

With respect to the findings on the efficacy of HPV testing and based on the international guidelines, implementing HPV testing into the Austrian cervical cancer screening is recommended. However, different implementation strategies need to be weighed against each other. The greatest health benefit for women can be expected if HPV primary testing is introduced in an organised screening programme for women as of age 30 years in a triennial screening interval, which will increase costs. This screening strategy reflects the recommendations of international guidelines and the European trend in other countries (e.g., Germany and Sweden), but it requires extensive structural and health-policy changes which need thorough planning and preparations.

Based on the results a clear recommendation against annual HPV-Pap co-testing in an opportunistic screening can be made, as it is the most expensive of all options and at the same time is less beneficial for women than other options. The continuation of the existing opportunistic screening is among the least expensive strategies but clearly contradicts acknowledged scientific findings and international recommendations. Not least it ignores avoidable new cervical carcinoma cases and cervical carcinoma deaths. In any case training/information and quality assurance measures will be required. This includes the restriction to use validated tests only.

The implementation of HPV-based primary screening and the associated transformation into an organised screening program requires the participation of all stakeholders involved (e.g., women, providers and payer institutions). The change process can be supported by training for practitioners and decision-makers and information for women, but also by creative remuneration models for the medical profession during the transition phase.

This report has demonstrated a number of prerequisites for and consequences of implementing HPV testing into cervical cancer screening in Austria. Further analyses (e.g., cost-effectiveness analyses, decisions on optimal screening settings), as well as the clarification of responsibilities and roles in the change process and preparatory actions (e.g., production of high-quality information materials) are needed.

quality standards, validated tests, etc.

HPV primary testing as of age 30 every 3 yrs within organised screening most effective, but higher costs, annual co-testing in current system less effective and most expensive, current screening less effective, ranking robust

HPV primary screening from 30 yrs. of age every 3 yrs. within an organised screening recommended

change management required

annual co-testing in opportunistic system or continuation of current system not recommended, quality requirements crucial for each option of HPV-testing

transformation into organised screening requires stakeholder involvement

clarifying responsibilities, preparatory actions and further analyses needed

1 Hintergrund

1.1 Gebärmutterhalskrebs

Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) rangiert weltweit an vierter Stelle sowohl in Bezug auf die altersstandardisierte Inzidenz (13,1 pro 100.000 Frauen) als auch in Bezug auf die altersstandardisierte Mortalität (6,9 pro 100.000 Frauen) [1]. Neun von zehn Todesfällen entfallen jedoch auf Staaten mit geringem oder geringem bis mittlerem Einkommen, da in diesen Ländern die Diagnose oft (mangels Früherkennungsprogrammen) zu spät erfolgt bzw. geeignete Therapiemöglichkeiten fehlen. Im Vergleich liegt die altersstandardisierte Mortalität in Afrika bei 20,0 pro 100.000 Frauen, in Europa bei 3,8 pro 100.000 Frauen und in Nordamerika bei 1,9 pro 100.000 Frauen [2]. In Ländern mit hohem Einkommen konnte die Anzahl von Zervixkarzinomen in den vergangenen 30 Jahren um mehr als die Hälfte reduziert werden [3].

Auch in Österreich konnte eine deutliche Reduktion an Neuerkrankungen und Todesfällen beobachtet werden. Im Zeitraum von 1983 bis 2016 verringerte sich die altersstandardisierte Inzidenz des Zervixkarzinoms von 26,4 auf 8,5 pro 100.000 Frauen. Die entsprechende altersstandardisierte Mortalitätsrate nahm im selben Zeitraum von 7,3 auf 2,9 Todesfälle pro 100.000 Frauen ab. Seit 2007 werden weniger als 4,0 Todesfälle pro 100.000 Frauen dokumentiert (Schwankungsbreite: 3,9-2,9), wobei die Mortalitätsrate über die letzten Jahre konstant blieb [4].

Ursache/Risikofaktoren – Krankheitsbild

Nahezu alle Zervixkarzinom-Erkrankungen werden durch eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) verursacht [5]. Papillomaviren sind kleine doppelsträngige DNA-Viren. Gegenwärtig werden 201 HPV-Subtypen unterschieden, deren Zuordnung zu einzelnen phylogenetischen Gruppen den jeweiligen Gewebetropismus widerspiegelt. Jene Viren, welche Schleimhäute infizieren können (Alpha-Genus bzw. Supergruppe A), werden abhängig von ihrer Wahrscheinlichkeit, Krebs zu verursachen, weiter unterteilt [5, 6]: HPV16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 und -59 werden als Hochrisiko-Typen klassifiziert, HPV26 und -73 als wahrscheinliche, HPV68 als möglicherweise Hochrisiko-Typen. Als Viren mit geringem bis unbekanntem Risiko werden HPV6, -11, -30, -34, -40, -42, -43, -44, -53, -54, -55, -57, -61, -62, -66, -67, -69, -70, -82, -85, -97 angesehen [6].

Adenokarzinome der Zervix werden mehrheitlich durch eine Infektion mit HPV18, -45 (45 %) sowie HPV16 (45 %) hervorgerufen [7]. Im Gegensatz dazu sind weltweit ungefähr 70 % aller Plattenepithelkarzinome der Zervix durch HPV16 und -18 bedingt [8], gefolgt von HPV31, -33, -35, -45, -52 (bzw. -56 in Europa) und -58. Andere HPV-Typen werden mit weniger als 2 % aller Zervixkarzinome in Verbindung gebracht [5].

Generell verläuft eine Infektion der Zervix für Frauen asymptomatisch und transient. Als mögliche Beschwerden können jedoch unregelmäßige Blutungen, Kontaktblutungen bei oder nach dem Geschlechtsverkehr oder vermehrter Scheidenausfluss auftreten [3]. Ungefähr 50 % der Infektionen werden innerhalb von sechs Monaten und 70 %-90 % innerhalb von 12-30 Monaten vom Immunsystem erfolgreich bekämpft [9, 10]. Grundsätzlich ist das Risiko

Zervixkarzinom weltweit an 4. Stelle der Krebsinzidenzen

Insb. in Staaten mit geringem bis mittlerem Einkommen

in westlicher Welt sank Mortalität

auch in Ö Mortalität gesunken

Inzidenz von 26,4 auf 8,5 verringert

Ursache: meist persistierende HPV-Infektion

Klassifizierung in Hochrisiko HP-Viren und Viren mit geringem oder unbekanntem Risiko

Adenokarzinome

Plattenepithelkarzinome

HPV-Infektion: spontane Rückbildung von ca 50 % in 6 & 70 %-90 % in 12-30 Monaten

hochgradige zervikale Läsion/Tumor: viele Jahre andauernde Infektion notwendig

für eine nachfolgende dysplastische Vorstufe bzw. Krebserkrankung äußerst gering [5, 11]. Für die Entstehung einer hochgradigen zervikalen Läsion bzw. eines Tumors ist eine über Jahre bis Jahrzehnte andauernde, persistierende Infektion mit HPV notwendig [12]. Zusätzlich sind dafür jedoch noch andere, nicht vollständig aufgeklärte Mechanismen (z. B. DNA-Methylierungsmuster) nötig [7, 13, 14]. Auch lassen sich abhängig von der Lokalisation der Infektion unterschiedliche Progressionsverläufe unterscheiden, wobei Infektionen in der Transformationszone (dem Übergangsbereich vom mehrschichtigen zum einreihigen Plattenepithel) mit dem höchsten Risiko für eine Tumorentstehung einhergehen [7].

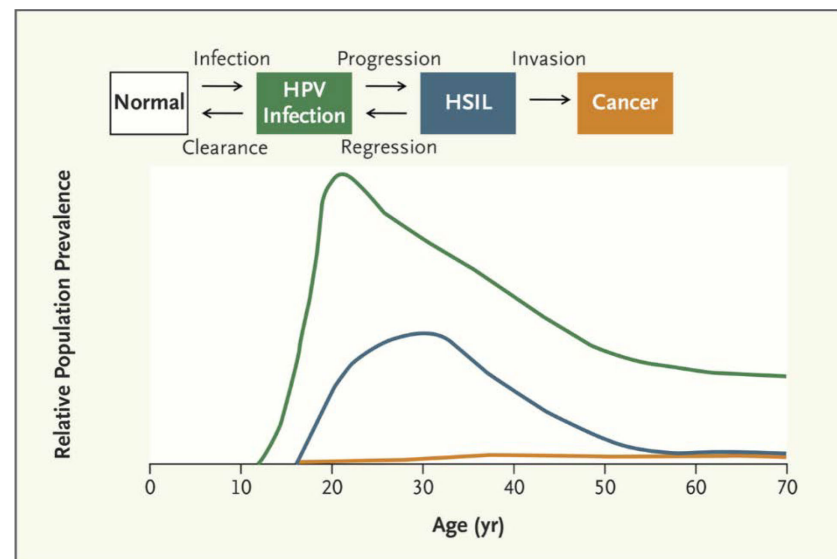
unbehandelte Tumore: Ausbreitung in umliegendes Gewebe

Unbehandelte Tumore können sich über die gesamte Gebärmutter ausbreiten bzw. auch umliegende Gewebe wie Blase oder Rektum betreffen [3]. Die Metastasierung erfolgt über lokale bzw. paraaortale Lymphknoten, wobei Sekundärtumore am häufigsten in Lunge, Leber und Knochen auftreten [15].

ca 75-80 % der sexuell aktiven Bevölkerung: HPV-Infektion zumindest 1x im Leben

Ungefähr 75-80 % der sexuell aktiven Bevölkerung infiziert sich zumindest einmal in ihrem Leben [5], wobei die meisten HPV-Infektionen mit dem ersten Geschlechtsverkehr erfolgen. Die höchste HPV-Prävalenz weisen Frauen unter 25 Jahren auf [5]. Ein zweiter Altersgipfel für eine HPV-Infektionen tritt zwischen 35 und 54 Jahren auf. In diesem Zeitraum werden auch die meisten Krebserkrankungen diagnostiziert. Danach (55 Jahre und älter) fällt sowohl die Inzidenzrate der Infektionen als auch die Anzahl der Krebserkrankungen rapide ab [5]. Abbildung 1.1-1 zeigt die unterschiedlichen Stadien einer Entwicklung von Zervixkarzinomen über eine HPV-Infektion und Krebsvorstadien sowie die entsprechende altersspezifische Prävalenz in der Bevölkerung.

Altergipfel: Frauen <25 Jahre & 35-54 Jahre



Abkürzungen: HPV – humanes Papillomavirus, HSIL – High-grade squamous intraepithelial lesion (hochgradiges Plattenepithelkarzinom), yr – year

Abbildung 1.1-1: Die durchschnittliche Altersverteilung dreier unterschiedlicher Stadien der zervikalen Tumorgenese [16].

Zusätzlich wird eine Vielzahl an weiteren Risikofaktoren beschrieben [3, 5]:

- ✿ Häufig wechselnde Sexualpartner oder Partner mit erhöhtem Risiko für eine HPV-Infektion.
- ✿ Immunsuppression.
- ✿ Langzeitige Einnahme von oralen Kontrazeptiva.
- ✿ Vorhergehende oder bestehende sexuell übertragbare Infektionen.
- ✿ Vorhergehende HPV-Infektionen der Vulva oder vaginale Dysplasien.
- ✿ Chronische Entzündungen.
- ✿ Generelle Nicht-Teilnahme an Screening-Programmen bzw. eine zu seltene Teilnahme (*underscreening*) in Ländern mit bestehenden Screening-Programmen. (Ungefähr zwei Drittel aller Zervixkarzinome werden bei Frauen, welche nicht oder nicht häufig genug an Routineuntersuchungen teilnehmen, diagnostiziert [3, 17].)
- ✿ Rauchen (Raucherinnen weisen ein zweifach höheres Risiko als Nichtraucherinnen auf, an einer hochgradigen Dysplasie (Plattenepithelkarzinom) zu erkranken [3, 18]).

Die Mechanismen, wodurch diese Faktoren das Risiko für Gebärmutterhalskrebs erhöhen, sind jedoch noch nicht vollständig geklärt [19].

Vielzahl an Risikofaktoren:

wechselnde Sexualpartner,

Einnahme von oralen Kontrazeptiva,

Rauchen,

etc.

1.2 Diagnose und Therapie

Plattenepithelkarzinome (squamous cell carcinoma) und Adenokarzinome (adenocarcinoma oder adenomatous carcinoma) stellen mit jeweils 70 % bzw. 25 % die häufigsten Krebszellarten des Gebärmutterhalses dar [3].

häufigste Krebszellarten des Gebärmutterhalses

Zytologie

Bei der Beurteilung der Morphologie von entnommenen (fixierten und gefärbten) Zellen des Muttermundes bzw. der Vagina, im folgenden Pap-Abstrich genannt, erfolgt die Klassifizierung aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer (dem jeweiligen Zellbild zugrundeliegenden) Tumorentwicklung. In Tabelle 1.2-1 wird die in Österreich verwendete Nomenklatur [20] dem Bethesda-System (einer in den USA gebräuchlichen Klassifikation) gegenübergestellt. Letztere ist eng mit dem natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion verbunden [19].

Zytologie: Beurteilung der Morphologie

Tabelle 1.2-1: Vergleich der österreichischen Nomenklatur der gynäkologisch-zytologischen Klassifikation mit dem Bethesda-Äquivalent

Pap-Gruppe	Textliche Befundwiedergabe Zervixzytologie – österreichische Nomenklatur	Äquivalent Bethesda-System, USA
o	Nicht beurteilbar	Unsatisfactory for evaluation
	a. Nicht bearbeitet wegen technischer und/oder administrativer Mängel (Ursache angeben)	a. Rejected specimen (not processed), because ... (specimen not labelled, slide broken, etc.)
	b. Bearbeitet – aber nicht auswertbar wegen (Ursache angeben)	b. Fully evaluated, unsatisfactory specimen: Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of ... (obscuring blood etc.)
I	Normales, altersentsprechendes Zellbild (inkl. Plattenepithelmetaplasie) in gut beurteilbaren und repräsentativen Abstrichen; vermehrte Entzündungszellen ohne Epithelalteration; Atrophie ohne Zytolyse in repräsentativen Abstrichen.	Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)
II	Entzündliche (wenn möglich Organismus angeben: Pilze, Trichomonaden, Herpes Simplex Virus (HSV), bakterielle Mischflora, etc); reaktiv/reparative oder degenerative Veränderungen; Hyper- und Parakeratose; tubare Metaplasie, schwangerschaftsassozierte Zellen; normale Endometriumszellen (nur bei klinischer Angabe postmenopausal oder Frau \geq 45 Jahre); Bestrahlungsassozierte Zellveränderungen; atrophes Zellbild mit Zytolyse. Normales, altersentsprechendes Zellbild, allerdings mit eingeschränkter Abstrichqualität.	Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)
III	Stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (Squamous intraepithelial lesion (SIL) oder invasives Karzinom nicht auszuschließen).	Atypical squamous cells – undetermined significance (ASC-US)
	Stärker ausgeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität; atypische unreife Metaplasie, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) oder invasives Karzinom nicht auszuschließen.	Atypical squamous cells – cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)
IIID	HPV-assozierte Zellveränderungen (Koilozyten, Dyskeratozyten) Zellen einer niedriggradigen squamösen intraepithelialen Läsion/Neoplasie (LSIL). Optional: Entspricht vormals einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) I oder geringgradige Dysplasie.	Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
IIIG	Atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial); eher proliferativ, reaktiv.	Atypical endocervical or endometrial or glandular cells (not otherwise specified (NOS)) or specify in comment (AGC)
	Atypische glanduläre Zellen (wenn möglich angeben: endozervikal oder endometrial) mit Verdacht auf neoplastische Veränderungen.	Atypical endocervical or glandular cells, favour neoplastic (AGC)
IV	Zellen einer hochgradigen squamösen intraepithelialen Läsion/Neoplasie (HSIL). Optional: Entspricht vormals einer CIN II/III oder mäßiggradigen – hochgradigen Dysplasie.	High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
	Zellen eines endozervikalen Adenocarcinoma in situ (AIS).	Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
V	Zellen eines (vermutlich) invasiven Plattenepithelkarzinoms.	Squamous cell carcinoma
	Zellen eines Adenokarzinoms (wenn möglich spezifizieren: endozervikal oder endometrial oder extrauterin).	Adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, not otherwise specified (NOS))
	Zellen anderer maligner Tumoren (wenn möglich Tumorzelltyp gemäß aktueller WHO-Klassifikation angeben).	Other malignant neoplasms (specify)

Quelle: [20]

Zu den Limitationen des Pap-Abstriches (die entnommenen Zellen werden auf einem Objektträger fixiert) werden der jeweilige Aufwand für die Färbung (20-30 min) und die niedrige Reproduzierbarkeit gezählt. Des Weiteren können eine mögliche unzureichende Fixierung oder eine ungleichförmige Verteilung der Zellen sowie ebenfalls im Ausstrich vorhandenes Blut oder Schleim die Beurteilung erschweren bzw. gänzlich verhindern [21]. Die Interpretation von Pap-Abstrichen postmenopausaler Frauen wird zusätzlich durch eine vermehrt vorkommende Atrophie des epithelialen Gewebes beeinträchtigt. Gleichzeitig wandert die zervikale Transformationszone im Laufe des Lebens in Richtung Zervixkanal, wodurch die korrekte Entnahme des Materials erschwert wird [21].

Eine alternative Methode zum konventionellen Pap-Abstrich wäre die sogenannte Dünnschicht-Zytologie (Liquid-based Cytology). Dabei werden die entnommenen Zellen nicht auf einem Objektträger fixiert, sondern in ein Gefäß mit Konservierungsflüssigkeit transferiert. Danach wird ein bestimmtes Volumen entnommen und für den Ausstrich verwendet. Diese Vorgehensweise kann eine gleichmäßigere Verteilung der Zellen gewährleisten. Das restliche Material kann für weitere Untersuchungen (z. B. HPV-Test) herangezogen werden. Mehrere Studien zeigten bei Verwendung dieser Technik eine deutlich reduzierte Anzahl an nicht-auswertbaren Abstrichen im Vergleich zur konventionellen Methode [21].

Kolposkopie – Histologie

Bei auffälligen Befunden in den Vorsorgeuntersuchungen bzw. bei symptomatischen Patientinnen erfolgt eine Differentialkolposkopie (Begutachtung der Zervix unter Vergrößerung) und (wenn erforderlich) eine Biopsie mit anschließender histologischer Klassifizierung des entnommenen Gewebes. Dabei muss die kolposkopische Beurteilung unter der Einschränkung, dass ungefähr ein Drittel bestehender kleiner HPV-positiver CIN3+ Läsionen nicht erkannt wird, betrachtet werden. Auch können unterschiedliche Meinungen zwischen ÄrztInnen bzgl. geeigneter Stellen für die Probennahme auftreten. Grundsätzlich lässt die alleinige visuelle Inspektion nur eine geringe Sensitivität zu [19].

Für die histologische Beurteilung der Biopsie wird international die histopathologische *Cervikale Intraepitheliale Neoplasien* (CIN)-Klassifikation verwendet, welche in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Läsion drei Stadien unterscheidet. CIN1 beschreibt eine Dysplasie, welche sich über ungefähr ein Drittel der Epithelschicht ausbreitet, unter CIN2 versteht man Veränderungen, welche ein bis zwei Drittel der Epithelschicht umfassen und CIN3 beinhaltet jene Läsionen, welche bereits mehr als zwei Drittel der Epithelschicht betreffen[22]. Letztere werden auch als *Carcinoma in situ* bezeichnet.

Eine fehlende Korrelation zwischen einer zytologischen und einer histologischen Beurteilung kann aufgrund von Unterschieden in der Probennahme als auch in der Interpretation der Ergebnisse auftreten [5]. Generell wird der histologische Befund jedoch als Referenz für die Beurteilung der Krankheit herangezogen. Dabei muss jedoch angemerkt werden, dass dieser ausschließlich auf morphologischen Kriterien beruht. Biomarker, welche eine HPV-assoziierte Transformation der Zellen erkennen könnten, werden noch nicht (bzw. nur in speziellen Fällen) berücksichtigt. Als Indikation für eine chirurgische Therapie gilt eine CIN3-Diagnose, wohingegen eine CIN1- oder CIN2-Läsion heterogen behandelt werden kann [19, 20].

konventioneller Pap-Abstrich:
Fixierung der Zellen auf Objektträger

Limitationen: zeitlicher Aufwand und niedrige Reproduzierbarkeit

alternative Methode: Dünnschicht-Zytologie

Transfer in Gefäß mit Konservierungsflüssigkeit

deutlich weniger nicht-auswertbare Abstriche

bei auffälligen Befunden: Kolposkopie dann ev. Biopsie

Limitation: 30 % kleiner HPV-positiver CIN3+ Läsionen bleiben unerkant

histologische Beurteilung: CIN-Klassifikation

CIN1-3 beschreibt Ausbreitung der Läsion

histologischer Befund für die Beurteilung der Krankheit

bei CIN3: chirurgischer Eingriff

Vorgehen bei CIN1 & CIN2	Vorgehen bei CIN1 und CIN2
	Die Vorgehensweise bei Bestehen einer präkanzerösen Läsion erfolgt abhängig von der Ausbreitung der präkanzerösen Läsion.

Tabelle 1.2-2: Vorgangsweise bei histologisch verifizierter CIN1 (LSIL) und CIN2 (HSIL)

Histologische Klassifizierung	Vorgangsweise
LSIL (CIN1)	Kolposkopie, Probeexzision/endozervikale Kürettage im Abstand von 6-12 Monaten*
HSIL (CIN2)	Kolposkopie, Probeexzision/endozervikale Kürettage im Abstand von max. 6 Monaten, Beobachtungszeitraum max. 1 Jahr*

Abkürzungen: CIN – Cervikale Intraepitheliale Neoplasie, HSIL – High-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL – Low-grade squamous intraepithelial lesion

* Die Einhaltung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ist Voraussetzung für ein abwartendes Management oder den Einsatz von konservativ ablativen Verfahren.

Quelle: [20]

Vorgehen bei CIN3 (Carcinoma in situ)	Vorgehen bei CIN3
in gemeinsamer Leitlinie ÖGGG, AGO, AGK, ÖGZ angeführt	Die empfohlenen Vorgangsweisen der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) bei histologisch verifiziertem Carcinoma in situ sind in Tabelle 1.2-3 entsprechend den gemeinsamen Leitlinien der ÖGGG, AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), AGK (Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie) und ÖGZ (Österreichische Gesellschaft für Zytologie) zur Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien angeführt.

Tabelle 1.2-3: Vorgangsweise bei histologisch verifizierten Carcinoma in situ entsprechend der gemeinsamen Leitlinien der ÖGGG, AGO, AGK und ÖGZ

Histologische Klassifizierung	Vorgangsweise
HSIL (CIN3)	Konisation mittels Hochfrequenzschlinge (large loop excision of the transformation zone) und endozervikale Kürettage
AIS	Konisation

Abkürzungen: AIS – Adenocarcinoma in situ, CIN – Cervikale Intraepitheliale Neoplasie, HSIL – High-grade squamous intraepithelial lesion

Quelle: [20]

Vorgehen bei invasivem Zervixkarzinom

Die Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms erfolgt abhängig vom Ausbreitungsstadium des Tumors und ist somit von der Tumorgöße bzw. der Ausdehnung in den Beckenraum abhängig [3]. Die verwendete Klassifikation entspricht den Leitlinien der *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)* und wird in Tabelle 1.2-4 beschrieben.

FIGO Klassifikation

Tabelle 1.2-4: FIGO Klassifikation des Zervixkarzinoms

Stadium I: Das Karzinom ist streng auf die Cervix Uteri beschränkt.	
IA: Invasives Karzinom, welches nur mittels Mikroskopie diagnostiziert werden kann, mit einer maximalen Invasionstiefe <5 mm ^a	IA1: Gemessene Stromainvasion <3 mm Tiefe
	IA2: Gemessene Stromainvasion ≥3 mm und <5 mm in der Tiefe
IB: Invasives Karzinom mit gemessener tiefster Invasion ≥ 5 mm (größer als Stadium IA), Läsion begrenzt auf den Gebärmutterhals ^b	IB1: Invasives Karzinom ≥ 5 mm in der Tiefe der Stromainvasion und <2 mm in der größten Ausdehnung
	IB2: Invasives Karzinom ≥ 2 cm und <4 cm in der größten Ausdehnung
	IB3: Invasives Karzinom ≥ 4 cm in der größten Ausdehnung
Stadium II: Das Karzinom infiltriert das Gewebe über den Uterus hinaus, hat sich jedoch nicht auf das untere Drittel der Vagina oder auf die Beckenwand ausgedehnt.	
IIA: Die Ausdehnung des Karzinoms ist auf zwei Drittel der Vagina ohne parametrische Beteiligung begrenzt.	IIA1: Invasives Karzinom <4 cm in der größten Ausdehnung.
	IIA2: Invasives Karzinom ≥ 4 cm in größter Ausdehnung
IIB: Invasives Karzinom mit parametrischer Beteiligung, jedoch ohne Beteiligung der Beckenwand	
Stadium III: Das Karzinom erstreckt sich bis zum unteren Drittel der Vagina und/oder bis zur Beckenwand und/oder verursacht Hydronephrose oder Nierenversagen und/oder infiltriert Becken- und/oder paraaortale Lymphknoten ^c	
IIIA: Das Karzinom umfasst das untere Drittel der Vagina ohne Extension zur Beckenwand	
IIIB: Das Karzinom erstreckt sich bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder eine nicht funktionsfähige Niere (sofern keine andere Ursache vorliegt)	
IIIC: Befall von Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten, unabhängig von Tumorgöße und -ausmaß (mit r- und p-Notation). ^c	IIIC1: Nur Metastasen in den Beckenlymphknoten
	IIIC2: Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
Stadium IV: Das Karzinom erstreckt sich über den Beckenbereich hinaus oder die Schleimhaut der Blase oder des Enddarms sind befallen (verifiziert durch eine Biopsie). Die alleinige Diagnose eines bullösen Ödems als solches erlaubt es nicht, einen Fall dem Stadium IV zuzuordnen.	
IVA: Ausbreitung des Karzinoms auf benachbarte Organe	
IVB: Ausbreitung des Karzinoms auf entfernte Organe	

^a Bildgebung und Pathologie können, sofern verfügbar, in allen Stadien verwendet werden, um klinische Befunde hinsichtlich Tumorgöße und -ausmaß zu ergänzen.

^b Die Beteiligung von vaskulären/lymphatischen Räumen ändert nichts an der Klassifizierung. Die laterale Ausdehnung der Läsion wird nicht mehr berücksichtigt.

^c Die Notation von r (Bildgebung) und p (Pathologie) sollte hinzugefügt werden, um jene Ergebnisse anzuzeigen, welche für die Zuordnung des Falls zu Stadium IIIC verwendet werden. Zum Beispiel, wenn die Bildgebung auf eine Metastasierung des Beckenlymphknotens hinweist, wäre die entsprechende Allokation Stadium IIIC1r; falls die Klassifizierung durch pathologische Befunde erfolgte, Stadium IIIC1p. Die Art der verwendeten Bildgebungsmodalität oder Pathologietechnik sollte immer dokumentiert werden. Im Zweifelsfall sollte die niedrigere Klassifikation verwendet werden.

Quelle: [23]

In Österreich erfolgt die Behandlung eines Zervixkarzinoms auf Grundlage der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 032-033 OL zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [24]. Eine vereinfachte Darstellung ist in Tabelle 1.2-5 angeführt.

Tabelle 1.2-5: Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms entsprechend den Leitlinien der AWMF (vereinfachte Darstellung)

FIGO-stadium	Behandlung (in Abhängigkeit der Ausbreitung des Tumors)
IA1 mit bis zu einem Risikofaktor*	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Operation (einfache oder sekundäre Hysterektomie; Konisation; Trachelektomie (optional))
IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren* und IA2	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Operation (einfache bis radikale Hysterektomie mit zusätzlicher Entfernung benachbarter befallener Organe) ✦ Entfernung befallener pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten ✦ Radio(chemo)therapie
IB1 und IIA1	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Operation (sekundäre bis radikale Hysterektomie mit zusätzlicher Entfernung benachbarter befallener Organe) ✦ Entfernung befallener pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten ✦ Radio(chemo)therapie
IB2, IIA2 und IIB	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Operation (radikale Hysterektomie mit zusätzlicher Entfernung benachbarter befallener Organe) ✦ Entfernung befallener pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten ✦ Radio(chemo)therapie
III	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Operation (histologische Verifizierung der Ausbreitung) ✦ Operative Entfernung befallener pelviner und/oder paraaortaler Lymphknoten ✦ Radio(chemo)therapie
IV	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Operation (primäre Exenteration; symptomorientierte Therapie) ✦ Radio(chemo)therapie (symptomorientierte Therapie) ✦ Palliative Systemtherapie ✦ Best supportive care ✦ Palliativmedizinische Frühintervention

Abkürzungen: FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

* als histologische Risikofaktoren werden bestimmte Tumoreigenschaften bzw. befallene pelvine Lymphknoten angesehen.

Quelle: [23, 25]

1.3 HPV-Nachweis

**zunehmend
HPV-basierte Assays
im Einsatz**

**höheren Sensitivität
als zytologische
Untersuchung**

**weitere Vorteile:
hohe Durchsatzrate
durch vollautomatisierte
Testgeräte**

International werden zunehmend HPV-basierte Assays zur Detektion von zervikalen Dysplasien bzw. Neoplasien eingesetzt. Diese Entwicklung basiert auf einer Vielzahl von Studien, welche belegen konnten, dass der Nachweis von HPV-DNA mit einer höheren Sensitivität für die Detektion einer präkanzerösen Läsion einhergeht als eine zytologische Untersuchung [5]. Zusätzlich weisen Nachbeobachtungen ebendieser Studien darauf hin, dass Frauen mit einem negativen HPV-Befund weniger häufig an invasiven Zervixkarzinom erkranken als Frauen mit einem unauffälligen (negativen) zytologischem Befund [5] (Siehe auch Kapitel 4.1).

Zu weiteren genannten Vorteilen der HPV-Untersuchung zählt die Möglichkeit der hohen Durchsatzrate durch den Einsatz vollautomatisierter Testgeräte, die größere Objektivität in der Interpretation der Ergebnisse und die höhere Sensitivität im Vergleich zur Zytologie [6, 26]. Zudem besteht eine geringe Variabilität in Bezug auf die Ergebnisse unterschiedlicher Labore [6].

Detektionsmethoden

Der Nachweis von HPV erfolgt ebenfalls über mittels Abstrich entnommener Zellen der Zervix. Grundsätzlich kann entweder das virale Genom (Desoxyribonukleinsäure, DNA) selbst oder die davon transkribierte Messenger – Ribonukleinsäure (mRNA) nachgewiesen werden, wobei die meisten derzeit von der FDA zugelassenen bzw. CE-zertifizierten Tests DNA-basiert sind (vgl. Tabelle 1.4-1).

Zum Nachweis viraler DNA sind zwei Methoden zu unterscheiden:

Bei **Target-amplification Methods** werden einzelne Abschnitte des viralen Genoms mittels Polymerase-Kettenreaktion (engl. PCR) amplifiziert (d. h. vervielfacht) und danach mittels unterschiedlicher Systeme detektiert. Als Beispiel dafür kann die Amplifikation mit dem GP5+/6+ Primerpaar genannt werden [27]. Als Zielregion wird meist das hochkonservierte L1 Gen verwendet, welches genügend Variation aufweist, um die einzelnen HPV-Subtypen unterscheiden zu können [5, 6]. Falsch-negative Ergebnisse können auftreten, wenn es im Zuge der Integration des viralen Genoms¹ zum Verlust des L1 Gens kommt. In solchen Fällen kann versucht werden, die viralen Gene E6 oder E7 nachzuweisen [5, 6].

Im Gegensatz dazu wird bei **Signal-amplification Methods** meist eine Sonde, welche an die virale DNA binden kann, eingesetzt. Im Anschluss daran erfolgt die Sichtbarmachung der Bindungsreaktion. Als Beispiel kann der Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA Test (Digene Corporation, Gaithersburg, MD; marketed by Qiagen, Germantown, MD) angeführt werden, welcher bereits 1999 von der FDA zugelassen wurde und als einer von zwei Referenztests in der Zervixkarzinom-Screening-Diagnostik gilt [5, 6]. Der Test basiert auf der Hybridisierung von synthetischen RNA Sonden mit der jeweils komplementären viralen Genomsequenz von 13 Hochrisiko HP-Viren (HPV16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68) [5, 6]. Die Detektion der Hybride erfolgt mittels monoklonaler Antikörper sowie über eine Enzym-gesteuerte Chemielumineszenz-Reaktion. Das dabei emittierte Licht wird mittels relativer Lichteinheiten (relative light units, RLU) gemessen und entspricht proportional der Menge an Hochrisiko HP-Viren. Der im speziellen Fall vorhandene HPV-Subtyp kann mit diesem Test allerdings nicht bestimmt werden. Die Nachweisgrenze wird mit 0.2 bis 1 pg/ml angegeben, das entspricht 1000 bis 5000 Kopien des viralen Genoms [5]. Da das virale Genom bei dieser Methode nicht amplifiziert wird, ist die Gefahr einer Kontamination der getesteten Proben nicht gegeben [6]. Allerdings kann es zu einer Kreuzreaktion mit nicht untersuchten (jedoch in der Probe vorhandenen) HP-Viren kommen [5].

Im Unterschied zu transienten wird bei persistierenden Infektionen vermehrt mRNA der viralen Onkoproteine E6 bzw. E7 gebildet. Deren Detektion gilt als Indikator für eine hochgradige bzw. maligne Läsion [5, 6].

Die einzigen von der FDA (2012) zugelassenen RNA-basierenden Testsysteme sind der Aptima HPV Assay und der Aptima HPV16 18/45 Genotype Assay (Hologic Gen-Probe, Inc., San Diego, CA) (vgl. Tabelle 1.4-1). Die Tests beruhen auf der Isolierung und einer nachfolgenden (transkriptions-vermittelten) Amplifikation der viralen mRNA [5]. Während der Aptima HPV Assay die Detektion von 14 Hochrisiko HP-Viren (HPV16, -18, -31, -33, -35, -39,

**Nachweis von HPV:
DNA oder mRNA**

**Nachweis viraler DNA
mittels**

**Target-amplification
Methods**

oder

**Signal-amplification
Methods**

**RNA-basierende
Testsysteme**

**2 RNA-basierte
Testsysteme von FDA
zugelassen:**

**1) Aptima HPV Assay &
2) Aptima HPV16 18/45
Genotype Assay**

¹ Unter Integration versteht man den Einbau der viralen DNA in das humane Genom (DNA) infolge einer Infektion (Anm.).

-45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 und -68) ermöglicht, jedoch nicht zwischen den einzelnen Subtypen unterscheidet, kann der Aptima HPV16 18/45 Genotype Assay den Genotyp dieser einzelnen Subtypen identifizieren [5, 6]. Eine Kreuzreaktion mit anderen HP-Viren ist nicht bekannt [5].

1.4 HPV-Testsysteme

<p>Validierung von HPV-Assays</p> <p>Sensitivität vs. Spezifität zur Detektion CIN₂+ sowie</p> <p>Identifikation von Hochrisiko-HPV-Typen</p>	<p>Aufgrund der Vielzahl an kommerziell erhältlichen HPV-Testsystemen (193 Tests sowie mindestens 127 Testvarianten [28]) wurden bereits 2009 von internationalen ExpertInnen Kriterien für die Validierung jener HPV-Assays, welche im primären Screening eingesetzt werden sollen, verfasst [29]. Das Hauptaugenmerk dabei wurde auf eine optimale Balance zwischen Sensitivität (Häufigkeit, mit der ein Test erkrankte Individuen auch als erkrankt erkennt) und Spezifität (Fähigkeit, dass ein Test Nicht-erkrankte Personen durch einen negativen Testbefund als Nicht-erkrankt einstuft) in der Detektion von CIN₂ und höher-gradigen Läsionen gelegt. Des Weiteren sollte die Identifizierung von HPV-Infektionen, die durch Hochrisiko-Subtypen hervorgerufen werden, im Vordergrund stehen.</p>
---	---

Anforderungen an HPV-DNA Tests

<p>klinische Sensitivität</p> <p>Orientierung an Referenztests: HC₂ & GP5+/6+ PCR</p>	<p>Die klinische Sensitivität² des zu validierenden HPV-DNA Tests für die Detektion von CIN₂ und höher-gradigen Läsionen soll sich an den Werten der beiden Referenztests (HC₂ und GP5+/6+ PCR Test) orientieren. Metaanalysen, welche Studien aus Europa und Nordamerika evaluierten, bestimmten die Sensitivität des HC₂-Tests mit 97,9 % (95 % CI: 95,9 %-99,9 %) und jene des GP5+/6+ PCR Tests mit 96,1 % (95 % CI: 94,2 %-97,4 %) [29]. Grundsätzlich sollte ein Test nur dann im primären Screening eingesetzt werden, wenn seine Sensitivitätswerte bei Frauen ab 30 Jahren nicht weniger als 90 % der klinischen Sensitivität des HC₂ betragen.</p>
<p>klinische Spezifität</p> <p>Prävalenzen von HPV-Typen beeinflussen Wert</p>	<p>Der Standardwert für die klinische Spezifität ist aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen der einzelnen HPV-Subtypen in verschiedenen Populationen schwieriger zu definieren. Der entsprechende Wert des zu validierenden HPV-DNA Tests sollte deshalb bei Frauen ab 30 Jahren nicht weniger als 98 % der Spezifität des HC₂ betragen. Metaanalysen, welche Studien aus Europa und Nordamerika evaluierten, bestimmten die Spezifität des HC₂-Tests mit 91,3 % (95 % CI: 89,5-93,1 %). Eine Metaanalyse europäischer Studien ermittelte eine gepoolte Spezifität des HC₂-Tests und des GP5+/6+ PCR Tests von 93,3 % (95 % CI: 92,9 %-93,6 %) für Frauen zwischen 35-49 Jahren bzw. mit 90,7 % (95 % CI: 90,4-91,1 %) für Frauen aller Altersstufen (zwischen 18-87 Jahren) [29]. Wird das obere Intervall der Detektionsgrenze des HC₂ von 1 RU (<i>relative light unit</i>) auf 2-3 RLU erhöht, steigt gleichzeitig (durch Verminderung von Kreuzreaktionen) die klinische Spezifität und erreicht jene des GP5+/6+ PCR.</p>

² Die klinische Sensitivität bezieht sich auf Fähigkeit eines Tests CIN₂+ Vorstufen zu detektieren.

Jene HPV-DNA Tests, welche als primäre Screening-Testverfahren eingesetzt werden sollen, müssen über eine hohe Reproduzierbarkeit (Übereinstimmung im Testresultat bei mehrmaligem Messen derselben Probe) sowohl innerhalb eines Labors als auch zwischen verschiedenen Laboren aufweisen. Diese sollte mindestens 87 % betragen (Limit des unteren Konfidenzintervalls). Zum Vergleich: die beiden Referenztests (HC2 und GP5+/6+ PCR) weisen untereinander eine 92 %ige Übereinstimmung bei Vergleichsmessungen, welche in unterschiedlichen Laboren durchgeführt wurden, auf [29].

Bei der Durchführung der Validierung sollten folgende Kriterien berücksichtigt werden:

- ✧ Die Validierung sollte mit Proben aus einer Screening-Population durchgeführt werden.
- ✧ Die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte sollten durch den Nachweis einer Nichtunterlegenheit (non-inferiority) erfolgen.
- ✧ Die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Labors sollte über eine gewisse Zeitspanne, die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Laboren mit mindestens 500 Proben (davon 30 % durch ein Referenzlabor bereits als positiv bestimmte Analyserate) evaluiert werden.

Eine Weiterentwicklung dieser Kriterien erfolgte in den *Validation of HPV Genotyping Tests (VALGENT)* Protokollen [30]. Diese können sowohl für die Validierung von generellen hrHPV-Tests als auch für HPV Genotypisierungsassays (welche einzelne oder alle Hochrisiko-HPV (hrHPV)-Subtypen voneinander unterscheiden können) verwendet werden und umfassen unterschiedliche Serien von Proben aus dem Routine-Screening-Prozess, welche zusätzlich mit pathologischen Proben angereichert wurden [31]. Im aktuellen VALGENT4 Protokoll wird als Medium (Konservierungsflüssigkeit der abgenommenen zervikalen Zellen, Anm.) SurePath verwendet und es werden nur Proben von Frauen ab 30 Jahren verwendet. Das Testpanel besteht aus 1.297 Routineproben, welche vorab in Bezug auf die DNA-Qualität und -Quantität charakterisiert wurden [32].

Aktuell nach diesen Kriterien validierte Tests sind in Tabelle 1.4-1 angeführt.

**Reproduzierbarkeit:
Übereinstimmung bei
mehrmaligem Messen
derselben Probe**

**Durchführung
einer Validierung**

**Weiterentwicklung
der Kriterien zur
Validierung**

Tabelle 1.4-1: Charakteristika validierter Hochrisiko-HPV-Tests

Test	Hersteller	Virale Zielsequenz	Amplifikationstyp	Virale Zielgene	Genotypisierung möglich (Subtypen)	Zulassung durch FDA	CE-Kennzeichnung
Standard Vergleichstests							
Digene Hybrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test	Digene/Qiagen, Redwood City, CA, USA	DNA	Signal	Gesamtes virales Genom	Nein	Ja	Ja
GP5+/6+ PCR EIA	-----	DNA	Target	L1	Nein	-----	-----
Validierte HPV-Tests nach Meijer [29]							
APTIMA HPV assay/ APTIMA HPV 16 18/45 assay	Hologic, Inc., San Diego, CA, USA	RNA	Target	E6/E7	Ja (HPV16, 18-45)	Ja	Ja
Abbott RealTime High Risk HPV test	Abbott Molecular GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany	DNA	Target	L1	Ja (16, 18 & 12 sowie andere Subtypen)	Nein	Ja
BD Onclarity HPV assay	Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, USA	DNA	Target	E6/E7	Ja (16,18,31,45,51,52;33-58;56-59-66; 35-39-68)	Ja	Ja
Cervista HPV HR Test/Cervisata HOV16/18	Hologic, Inc., San Diego, CA, USA	DNA	Signal	Li/E6/E7	Ja (14 Hochrisiko Subtypen. Ein getrenntes Typisieren von HPV16, -18 möglich)	Ja	Ja
Cobas 4800 HPV test	Roche Molecular Systems, Inc., Pleasanton, CA, USA	DNA	Target	L1	Ja (16,18 &12 sowie andere Hochrisiko-Subtypen)	Ja	Ja
qPCR(E6/E7)	-----	DNA	Target	E6/E7	Ja (Typisierung der Hochrisiko-HPV-Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; sowie der Subtypen 53, 6 & 11)	----	-----
HPV-Risk assay/ QIAScreen HPV PCR Test	Self-screen B.V., Amsterdam, The Netherlands/Qiagen, Redwood City, CA, USA	DNA	Target	E7	Ja (16, 18 und 13 sowie anderer Hochrisiko-Subtypen)	Nein	Ja
PapilloCheck HPV-screening test	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhause, Germany	DNA	Target	E1	Ja (Typisierung der HPV-Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, sowie der Subtypen 70, 73, 82 und 6, 11, 40, 42, 43, 44)	Nein	Ja
In Querschnittstudien bewertete primäre HPV-screening Tests bzw. gemäß den VALGENT Protokollen validierte HPV-Tests							
(GP5+/6+-) LMNX Genotyping kit HPV GP HR	Labo Bio-medical Products B.V.	DNA	Target	L1	Ja (Genotypisieren der Hochrisiko-Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 sowie der HPV-Subtypen 26, 53, 73, 82)	Nein	Nein
careHPV Test	Qiagen, Redwood City, CA, USA	DNA	Signal	gesamtes virales Genom	Nein	Nein	Ja
MALDI-TOF	-----	DNA	Target	L1	Ja (Genotypisieren der Hochrisiko-Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	-----	-----

Test	Hersteller	Virale Zielsequenz	Amplifikationstyp	Virale Zielgene	Genotypisierung möglich (Subtypen)	Zulassung durch FDA	CE-Kennzeichnung
PreTect HPV-Proofer	PreTect AS	RNA	Target	E6/E7 (CHECK)	Ja (16,18,31,33,45)	Nein	Ja
Anyplex II HPV HR Detection Assay	Anyplex, Seegene, Seoul, South Korea	DNA	Target	L1	Ja (Hochrisiko Subtypen 14/28)	Nein	Nein
REALQUALITY RQ-HPV Screen	AB ANALITICA, Italy	DNA	Target	E6/E7	Ja (Unterscheidung von 14 Hochrisiko-HPV-Subtypen)	Nein	Ja
Linear Array HPV Genotyping Test	Roche Molecular Systems, Inc., Pleasanton, CA	DNA	Target	L1	Ja (Unterscheidung von 37 HPV-Subtypen)	Nein	Ja
Xpert HPV assay	Cepheid, Sunnyvale, CA, USA	DNA	Target	E6/E7	Ja (Unterscheidung von 14 Hochrisiko-HPV-Subtypen)	Nein	Ja

Quellen: [5, 33-35]

1.5 Einsatzmöglichkeiten eines HPV-Tests

Integration eines HPV-Tests im Screening

Im Rahmen eines Früherkennungsprogrammes kann der Nachweis einer HPV-Infektion (durch Detektion der viralen DNA oder RNA) folgendermaßen in ein Screening integriert werden:

als alleiniger primärer Screening-Test

- ✦ Verwendung des HPV-Tests als primären Screening-Test
 - ✦ **Verwendung des HPV-Tests als alleinigen primärer Screening-Test:** Alle Frauen der gewählten Zielgruppe werden ausschließlich mit Hilfe eines HPV-Tests untersucht. Der weitere Screening-Verlauf bzw. die weitere Behandlung sind somit nur vom Ergebnis des HPV-Testes abhängig.

in Kombination mit zytologischer Untersuchung (Ko-Testung)

- ✦ **Verwendung des HPV-Tests in Kombination mit einer zytologischen Untersuchung:** Ein HPV-Test wird in Kombination (Ko-Testung) mit einer ebenfalls durchgeführten zytologischen Untersuchung im Primärscreening durchgeführt. Der weitere Screening-Verlauf bzw. die weitere Behandlung sind somit von den Resultaten beider Untersuchungen abhängig.

als Abklärungstest nach auffälligem zytologischem Befund,

- ✦ **Verwendung des HPV-Tests nach auffälligen zytologischen Befunden (Triage bzw. Abklärungstest):** Bei Einsatz des HPV-Tests als Abklärungstest wird zuerst bei allen am Screening teilnehmenden Frauen eine zytologische Untersuchung der entnommenen zervikalen Zellen durchgeführt. Bei Vorliegen eines auffälligen Befundes wird (mit neu entnommenen Zellen) ein HPV-Test veranlasst, um die nachfolgenden Behandlungen auf die Diagnose abstimmen zu können.

nach erfolgter Therapie (nicht Gegenstand dieses Berichts)

- ✦ **Verwendung des HPV-Tests nach erfolgter Therapie:** Bei 5-10 % aller mit Konisation behandelten Patientinnen sind trotz erfolgter Behandlung persistierende bzw. wiederkehrende CIN2+ Läsionen nachzuweisen. Da der HPV-Test im Vergleich zur zytologischen Untersuchung sensitiver ist und über einen höheren negativen prädikativen Wert verfügt, wird sein Einsatz auch für die Zeit der Nachbehandlung empfohlen [6]. Im Falle eines negativen Testergebnisses kann die Patientin wieder in das Routinescreening entlassen werden (Anmerkung: diese Einsatzmöglichkeit wird in diesem Bericht nicht behandelt)

2 Projektziele und Forschungsfragen

2.1 Projektziele

Ziel des vorliegenden Projektes ist es, eine Entscheidungsgrundlage für die Integration des HPV-Tests in die österreichische Zervixkarzinom-Früherkennung zu generieren. Im Vordergrund stehen hierbei die organisatorischen und logistischen Aspekte, sowie Fragen der Qualitätssicherung.

**Entscheidungs-
unterstützung für
Integration des
HPV-Tests in österr.
Zervixkarzinom-
Screening**

2.2 Forschungsfragen

1. Wie ist die internationale Evidenz zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Zervixkarzinom-Screening-Programmen, bei denen ein HPV-Test Bestandteil des Screening-Programms (Einsatz als primärer Screening-Test oder als Abklärungstest/Triage) ist, im Überblick?
2. Wie lauten die internationalen Empfehlungen zur Integration des HPV-Tests und in welcher Weise wird der HPV-Test in ausgewählten EU-Ländern als Screening-Test integriert?
3. Wie sieht die bestehende Zervixkarzinom-Screening-Strategie in Österreich aus (Beschreibung beteiligter Akteure, Prozesse und existierender Qualitätsstandards)?
4. Welche organisatorischen und logistischen Voraussetzungen sind für die Implementierung eines HPV-Tests zu erfüllen?
5. Wie unterscheiden sich vorab ausgewählte Zervixkarzinom-Screening-Strategien, in denen ein HPV-Test in unterschiedlicher Form integriert ist, für Österreich hinsichtlich des Nutzens und der Budgetfolgen?

**Evidenz zur
Wirksamkeit/
Kosteneffektivität**

**Internationale
Empfehlungen, Praxis
in anderen Ländern
derzeitiges Screening
in Ö**

**organisatorische
Voraussetzungen**

**Auswirkung
verschiedener HPV-
Screening-Strategien**

3 Methode

3.1 Beschreibung der Wirksamkeit und Kosteneffektivität

Für die Beantwortung der ersten Forschungsfrage zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität wurde im Juni 2019 eine umfangreiche Literatursuche in fünf Datenbanken (Medline, Embase, CRD, Cochrane, EconLit) durchgeführt. Die systematische Suche ergab 527 Treffer. Bei der Literatursuche wurden ausschließlich Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zur Wirksamkeit (inklusive der diagnostischen Genauigkeit) und zur Kosteneffektivität berücksichtigt. Entsprechend den Einschlusskriterien konnten insgesamt 14 systematische Reviews und Meta-Analysen zur Wirksamkeit und zwei systematische Reviews zur Kosteneffektivität eingeschlossen werden.

Tabelle 3.1-1 bietet einen Überblick über die angewendeten Einschlusskriterien.

Tabelle 3.1-1: Einschlusskriterien zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität

Population	Frauen, die an Zervixkarzinom-Screening-Programmen teilnehmen
Intervention	HPV-basierendes Screening-Programm
Kontrolle	Alternative Screening-Programme
Outcomes	Effektivität Diagnostische Genauigkeit Klinische Wirksamkeit <ul style="list-style-type: none"> ✦ Indikatoren des Screening-Tests (Sensitivität/Spezifität) ✦ Reduktion der Inzidenz von CIN₃ und invasiven Tumoren ✦ Mortalität Kosteneffektivität <ul style="list-style-type: none"> ✦ inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER)
Studiendesign	Systematische Reviews und Meta-Analysen
Publikationszeitraum	2009 bis Mai 2019

Bei der Durchsicht der Titel bzw. Abstracts wurden Publikationen zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- ✦ Mehrfachpublikationen
- ✦ kein HPV-Nachweis
- ✦ nur Abstract verfügbar
- ✦ Effekte unterschiedlicher (anderer) Maßnahmen
- ✦ Hintergrundliteratur/kein Review
- ✦ fehlende Outcomes

Die detaillierte Suchstrategie befindet sich im Anhang.

Wirksamkeit und Kosteffektivität:

sys. Suche in 5 Datenbanken

Einschlusskriterien zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität

Ausschlusskriterien

1 zusätzlicher Review zur Kostenanalyse

Zusätzlich wurde Literatur berücksichtigt, welche von ExpertInnen empfohlen wurde. Dadurch konnte ein weiterer Review zur Kosteneffektivität [36] eingeschlossen werden.

qualitative Synthese zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität

Im Anschluss an die Literaturbeschaffung wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Zervixkarzinom-Screening-Programmen mit HPV-Tests qualitativ zusammengefasst. Tabelle 3.1-1 bietet einen Überblick über die Outcomes, die für die Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Zervixkarzinom-Screening-Programmen, erhoben wurden.

3.2 Internationale Empfehlung und Integration des HPV-Tests in Screening-Programmen in ausgewählten EU-Ländern

Handsuche nach internationalen Empfehlungen und Screening-Praxis

Es erfolgte eine Handsuche nach transnationalen Empfehlungen, sowie nach Übersichtsarbeiten zur länderspezifischen HPV-Screening-Praxis, wobei eine Einschränkung auf westeuropäische Länder erfolgte. In der Übersicht zur Länderpraxis werden die folgenden Kerninformationen beschrieben: Organisiertes vs. Opportunistisches Screening, Methode für das Primärscreening, Screening-Intervall und Abklärungstest bei positivem Primärtest.

Kriterien für Auswahl der Länder:

In weiterer Folge wurden drei EU-Länder für eine detailliertere Beschreibung der Screening-Praxis allgemein, sowie der Integration des HPV-Tests in das Screening-System ausgewählt. Hierfür wurden die folgenden Auswahlkriterien definiert, wovon zumindest eines zutreffen musste:

Zervixkarzinom-Screening-Erfahrung, organisiertes bzw. opportunistisches Screening mit HPV, ähnliche epidemiologische Daten bzw. ähnliches Gesundheitssystem:

Die entsprechenden Staaten sollten

- a. über eine längere Erfahrung mit Zervixkarzinom-Screening-Strategien aufweisen.
- b. über ein HPV-basiertes organisiertes Screeningsystem verfügen.
- c. einen HPV-Test in einem opportunistischen System einsetzen.
- d. über eine ähnliche Zervixkarzinom-Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate wie in Österreich verfügen.
- e. ein ähnliches Gesundheitssystem wie Österreich aufweisen.

Schweden, Deutschland, Portugal

Basierend auf diesen Merkmalen wurden Schweden (a, b, d), Deutschland (a, e) und Portugal (a, c) ausgewählt.

Für die Länderbeschreibungen wurden Publikationen, welche in PubMed oder in der Suchmaschine Google identifiziert wurden, verwendet. Insgesamt konnten drei Studien und Berichte zu Schweden, sieben Studien und Berichte zu Deutschland und drei Studien und Berichte zu Portugal identifiziert werden. Die aus der Literatur gewonnenen Informationen zur Epidemiologie des Zervixkarzinoms, den etablierten Screening-Programmen inklusive dem Einsatz von HPV-Tests wurden anschließend pro Land (Schweden, Deutschland, Portugal) zusammenfassend beschrieben.

3.3 Beschreibung der bestehenden Zervixkarzinom-Screening-Strategie in Österreich

Für die Beschreibung der Situation in Österreich wurden in Anlehnung an die Empfehlungen der europäischen Leitlinien bzgl. der Qualitätssicherung im Zervixkarzinom-Screening [37] folgende Parameter abgefragt: Zielgruppe, Art der Einladung, Protokoll für eine Wiederholung der Zytologie und Protokoll für eine Überweisung zur Kolposkopie. Als Informationsquelle dienten per Handsuche identifizierte Publikationen, Daten der Statistik Austria sowie Auszüge aus dem Bericht der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) über die Ergebnisse der freiwilligen Selbstkontrolle [38].

Beschreibung der Situation in Ö nach Parametern aus europ. Leitlinie

3.4 Beschreibung der organisatorischen und logistischen Voraussetzungen für die Implementierung eines HPV-Tests

Für die Beantwortung der fünften Forschungsfrage wurde eine umfassende Handsuche durchgeführt. Des Weiteren wurden Publikationen (n=2), die von ExpertInnen empfohlen wurden, mitberücksichtigt. Zur Beschreibung der identifizierten organisatorischen und logistischen Voraussetzungen wurde eine narrativ-deskriptive Synthese der Literatur durchgeführt. In Anlehnung an die vom Europäischen Netzwerk für HTA (EUnetHTA) entwickelten Standardfragen zu organisatorischen Bedingungen [39], wurden folgende fünf Fragen adressiert:

Beschreibung nach EUnetHTA CoreModel Fragen zu organisatorischen Aspekten

Ablaufgestaltung Qualitätssicherung Aus- und Weiterbildung Zugang und Inanspruchnahme

- ❖ Wie beeinflusst die Implementierung des HPV-Tests den derzeitigen Ablaufprozess und die Versorgungspfade der Screening-Teilnehmerinnen?
- ❖ Ist für die qualitätsgesicherte Durchführung des HPV-Tests ein spezielles Know-How notwendig und welche Maßnahmen sind nötig, um dieses Know-How bei den involvierten Fachkräften sicherzustellen?
- ❖ Sind konkrete Kommunikations- und Kooperationsinitiativen zu setzen?
- ❖ Wie muss das Qualitätssicherungs- und Monitoringsystem aussehen?
- ❖ Wie können Zugang und Inanspruchnahme bei jenen Frauen, die für eine HPV-Testung in Frage kommen, sichergestellt werden?

3.5 Berechnung von Nutzen und Budgetfolgen selektierter Szenarien für die Verwendung eines HPV-Tests im Zervixkarzinom-Screening in Österreich

Modellierung des langfristigen, natürlichen Verlaufs von Zervixkarzinomen

Screening-Strategien laut HVB-Vorgaben und Leitlinien

Das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) beauftragte die UMIT (Hall in Tirol), vorab ausgewählte Szenarien einer Integration des HPV-Tests in das Zervixkarzinom-Screening in Österreich unter Verwendung eines bereits vorhandenen entscheidungsanalytischen Markov-Modells zu analysieren. Die für die Modellierung ausgewählten Screening-Strategien wurden vorab gemeinsam mit dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger definiert und repräsentieren eine Kombination aus der in Österreich bestehenden Zervixkarzinom-Screening-Situation, derzeitigen Rahmenbedingungen sowie internationale Evidenz zur Ausgestaltung eines Programms hinsichtlich der Integration eines HPV-Tests.

Modelltyp und Simulationstechnik

Modell für österreichischen Gesundheitskontext

Das Modell basiert auf einem publizierten und validierten Modell für den österreichischen Gesundheitskontext [40] und simuliert den langfristigen natürlichen Verlauf der Zervixkarzinomentwicklung über eine HPV-Infektion zu präinvasiven Krebsvorstadien und invasiven Zervixkarzinomen. Es umfasst unterschiedliche Zervixkarzinom-Screening-Strategien, Follow-up-Strategien und Therapialgorithmen (siehe nachfolgend).

Modell unterliegt internationalen Standards

Dieses Modell wurde nach internationalen Standards für Health Technology Assessment (HTA) und entscheidungsanalytischen Modellierungen entwickelt [41-43].

Schätzung von Budgetfolgen und Nutzen der Zervixkarzinom-Screening-Strategien

Das Modell wurde an die Forschungsfrage dieses Auftrages (siehe Kapitel 2.2) angepasst und zur Schätzung der Budgetfolgen einer Implementierung der vorab definierten unterschiedlichen Zervixkarzinom-Screening-Strategien (siehe Tabelle 3.5-1) in Österreich sowie hinsichtlich ihres gesundheitsbezogenen Nutzens verwendet.

Zeithorizont der Analyse

Zeithorizont: 2019-2021

Der Zeithorizont der Budgetfolgenanalyse umfasst die Jahre 2019-2021.

Modellperspektive

Perspektive des österreichischen Gesundheitssystems

Die Konsequenzen der evaluierten Screening-Strategien wurden aus der Perspektive des österreichischen Gesundheitssystems analysiert.

Outcomes

4 Modell-Endpunkte

Für die vordefinierten Zervixkarzinom-Screening-Strategien wurden die folgenden Outcomes präzisiert:

- ✿ Zervixkarzinom-Inzidenz (Nutzen: Reduktion der Inzidenz)
- ✿ Zervixkarzinom-Mortalität (Nutzen: Reduktion der Zervixkarzinomtodesfälle)
- ✿ Anzahl der Kolposkopien
- ✿ Netto-Kosten über den Zeithorizont der Analyse

Modellstruktur – Simulation der natürlichen Zervixkarzinomentwicklung

Das Markov-Modell simuliert den natürlichen Verlauf der Entwicklung von Zervixkarzinomen über verschiedene Vorstadien einschließlich einer HPV-Infektion und CIN unterschiedlicher Schweregrade (CIN1, CIN2, CIN3). Es wird eine Kohorte von Frauen, die nicht gegen HPV-16/18 geimpft wurden, simuliert. Diese können im zeitlichen Verlauf in unterschiedliche Gesundheitszustände übertreten, die auf der natürlichen Entwicklung von Zervixkarzinomen und den entsprechenden Übergangswahrscheinlichkeiten hierfür basieren.

Die Frauen können mit einem Hochrisiko HP-Virus infiziert werden, der regredieren oder persistieren kann. Im Modell wurde die Heterogenität der Population bezüglich einer HPV-Infektion mit unterschiedlichen Hochrisiko-HPV-Typen nicht berücksichtigt. Es wurden auch keine Infektionen mit Niedrigrisiko HP-Viren berücksichtigt, da für diese HPV-Typen keine signifikante Assoziation mit der Entwicklung eines Zervixkarzinoms nachgewiesen wurde. Frauen mit einer (persistierenden) HPV-Infektion können im zeitlichen Verlauf über mögliche nicht-invasive Vorstadien (CIN1 bis CIN3) zu einem invasiven Zervixkarzinomen (FIGO Stadium 1 bis FIGO 4) progredieren.

Für das Markov-Modell wurde angenommen, dass eine Regression von einem invasiven Zervixkarzinom zu einem nicht invasiven Vorstadium (CIN) nicht möglich ist, da hierfür keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Für entdeckte mögliche nicht-invasive Vorstadien und invasive Karzinome wurde im Modell eine Behandlung nach den österreichischen Diagnose- und Therapieleitlinien angenommen [44, 45]. Für Frauen mit diagnostizierten und therapierten Krebsvorstufen wurde angenommen, dass sie zu einem Gesundheitszustand ohne HPV-Infektion und ohne Vorstadium zurückkehren und ein normales Risiko für eine zukünftige HPV-Infektion haben. Zudem wurde im Modell angenommen, dass Frauen, die wegen eines invasiven Zervixkarzinoms therapiert wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko haben, als Frauen ohne die Diagnose eines Zervixkarzinoms (laut den FIGO-spezifischen Überlebensraten (siehe Tabelle 8.2-1)). Für Langzeitüberlebende eines Zervixkarzinoms wurde kein Unterschied in dem Mortalitätsrisiko im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen, die nicht an Zervixkarzinom erkrankten, angenommen.

Alle Frauen können im Modell auch durch andere Gründe als dem Zervixkarzinom basierend auf der altersspezifischen Sterberate von Frauen in Österreich versterben. Zusätzlich wurde angenommen, dass Frauen, die einer Hysterektomie aus anderen Gründen als einem Zervixkarzinom unterzogen werden, kein Risiko mehr haben, an einem Zervixkarzinom zu erkranken und deshalb nicht mehr an dem Routine-Screening-Programm teilnehmen.

Screening-Strategien und Abklärungsdiagnostik

Basierend auf Literaturdurchsichten und ExpertInnen-Informationen wurden in Abstimmung mit dem Entscheidungsträger vorab sieben Zervixkarzinom-Primärscreening-Strategien identifiziert, die sowohl die derzeitige Situation als auch Screening-Strategien laut internationalen Empfehlungen abbilden.

Simulation des natürlichen Verlaufs der Zervixkarzinomentwicklung

Modell unterliegt transparent dargelegten Annahmen, z. B.: Heterogenität von Hochrisiko-HPV-Typen nicht berücksichtigt; kein Rückgang von invasivem Karzinom zu Krebsvorläufern

höheres Mortalitätsrisiko für Frauen mit invasivem Zervixkarzinom

keine höhere Mortalität bei Langzeitüberlebenden

alle Frauen können auch durch andere Gründe versterben

für Analyse sieben Strategien vorab ausgewählt

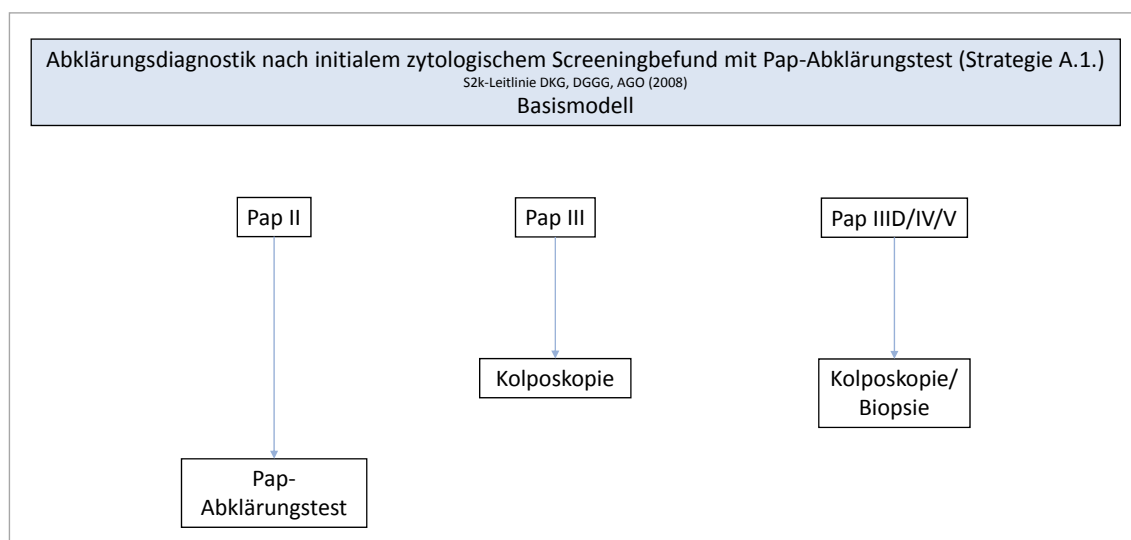
Strategie A.1. – Basis: Pap-Testung alleine	Die erste Screening-Strategie (A.1.) ist ein opportunistisches Screening mit dem Pap-Test als Primärtestung bei Frauen ab dem Alter von 18 Jahren ³ einmal jährlich und einem Algorithmus für die Abklärungsdiagnostik positiver Ergebnisse, die der österreichischen Leitlinie zur Diagnose und Therapie sowie Vorgangsweise bei zytologischen Befunden von 2008 [46] entspricht. Abbildung 3.5-1 veranschaulicht die Abklärungsdiagnostik nach initialem zytologischem Screening-Befund mit Pap-Abklärungstest.
Strategie A.2. – Ö: Pap-Primärtestung und HPV-Abklärungstest ab Pap-II-Befund	Die zweite Screening-Strategie (A.2.) ist ein jährliches opportunistisches Screening mit dem Pap-Test als Primärtestung bei Frauen ab dem Alter von 18 Jahren und einem Algorithmus für die Abklärungsdiagnostik positiver Ergebnisse/Befunde, die der neuen österreichischen Leitlinie zur Diagnose und Therapie sowie Vorgangsweise bei zytologischen Befunden von 2018 [20] entspricht. Diese wurde zur Repräsentation der österreichischen „Ist-Situation“ ausgewählt. In Abbildung 3.5-2 wird die Abklärungsdiagnostik nach zytologischem Screening-Befund mit einem HPV-Abklärungstest dargestellt.
Strategie B: jährliche HPV-Pap Ko-Testung	Die dritte Strategie (B) ist ein opportunistisches Screening mit einer jährlichen HPV-Pap Ko-Testung als Primärscreening ab dem Alter von 18 Jahren. Diese Strategie wurde unter der Annahme inkludiert, dass sowohl die zytologische Primärtestung als auch die Bedingungen und Kriterien der aktuellen Ausgestaltung in Österreich, wie zum Beispiel das jährliche Screening-Intervall und das Alter bei Screening-Start (18 Jahre) bestehen bleiben muss, jedoch um den HPV-Test als Primärverfahren ergänzt wird.
Strategien C.1.+C.2.: bis 29 Jahre Strategie A.2., dann jährliche bzw. jedes zweite Jahre HPV- Pap Ko-Testung ab 30	Bei der vierten und fünften Screening Strategie (C.1. und C.2.) wurde die IST-Strategie (A.2.) bis zum Alter von 29 Jahren herangezogen, da bis zum Alter von 30 Jahren häufig transiente HPV-Infektionen bestehen, die vom Immunsystem erfolgreich bekämpft werden und daher keine Diagnose bzw. Therapie benötigen. Bei der Strategie C.1. erfolgt ab dem 30. Lebensjahr eine jährliche HPV-Pap Ko-Testung als Primärscreening, wohingegen in der Strategie C.2. das Intervall für die Ko-Testung auf zwei Jahre ausgedehnt wurde. Beide Strategien sind opportunistische Screening-Programme.
Strategie D.1.-D.2.- internationale Empfehlungen: ab Alter 20 J bzw. 25 J bis 29 J Pap jedes 3. Jahr, ab Alter 30J HPV jedes 3. Jahr	Die sechste und siebte Screening Strategie (D.1. und D.2.) basieren beide auf internationaler Literatur [47, 48]. Demzufolge sollte ein organisiertes Screening mittels Einladung der Frauen zum Screening durchgeführt werden. In diesen beiden Screening-Strategien wurden Frauen unter 30 Jahre ebenfalls mit der Pap-Primärtestung gescreent, jedoch ab dem Alter von 20 (D.1.) bzw. 25 (D.2.) Jahren und in einem Intervall von einmal in drei Jahren. Bei Frauen ab 30 Jahren erfolgte im gleichen Intervall eine HPV-Primärtestung jedes dritte Jahr.
Unterschiede hinsichtlich Screening- Settings, -Intervalle, Primärtestung, Altersgruppen, Follow-up	In der vorliegenden Modellierung werden also Screening-Strategien verglichen, die sich hinsichtlich des Screening-Settings (opportunistisch, organisiert), des Screening-Intervalls, der primären Testung (Pap, HPV-Pap Ko-Testung oder HPV), der Altersgruppen und der Follow-up-Algorithmen unterscheiden. Tabelle 3.5-1 stellt die vorab definierten Primärscreening-Strategien zusammenfassend dar. Darüber hinaus stellen die Abbildung 3.5-1 bis Abbildung 3.5-4 die Abklärungsdiagnostik für die jeweiligen Ergebnisse der Primärtestung dar.

³ Da im österreichischen Screening-Programm der Vorsorgeuntersuchung_NEU das Eintrittsalter 18 Jahre alt war, wurde für die Modellierung dieses Eintrittsalter übernommen.

Tabelle 3.5-1: Ausgewählte Screening-Strategien für die Modellierung des Zervixkarzinom-Screenings in Österreich

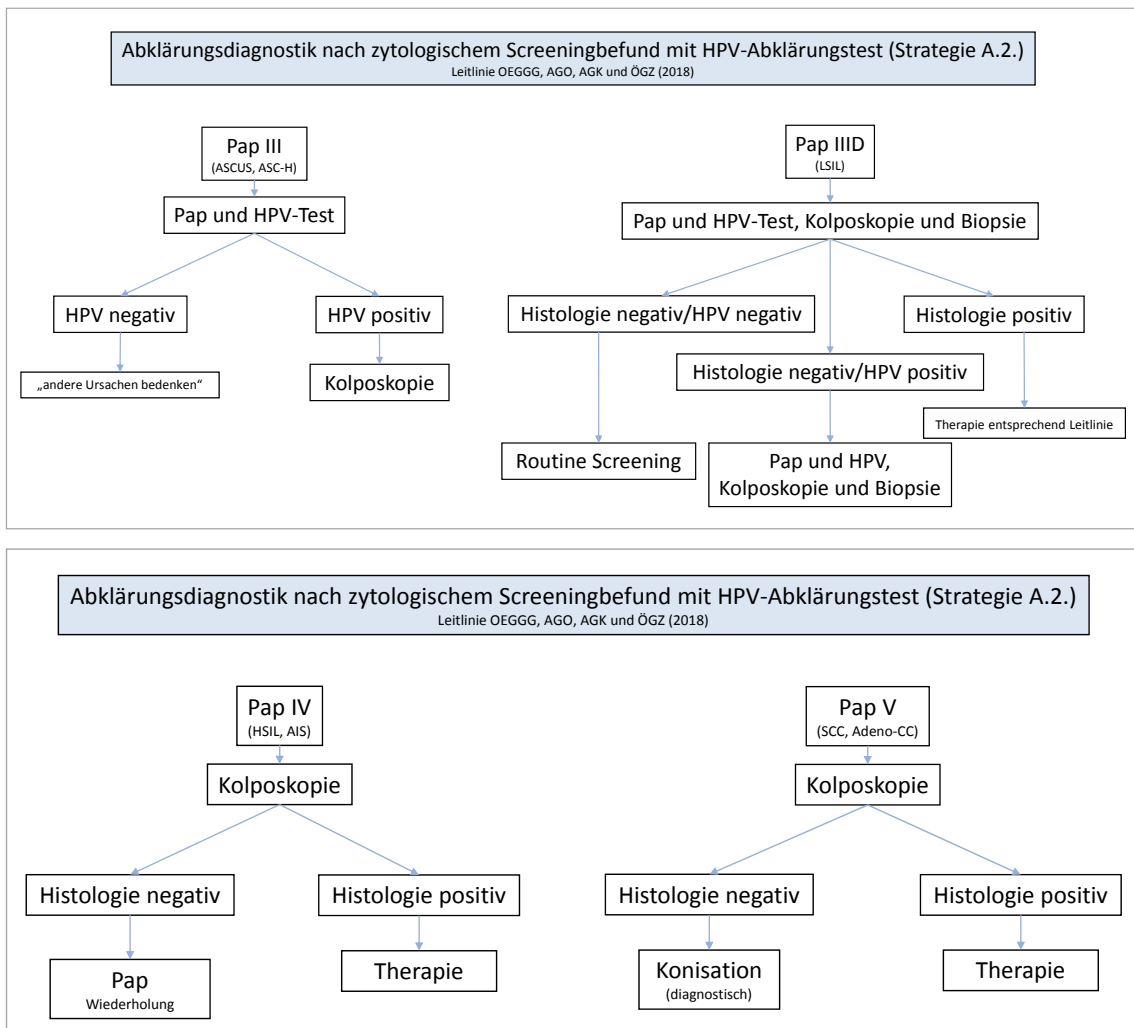
Screening-Strategie	Primäres Screening-Setting	Abklärungsdiagnostik	Referenz
A.1.	Opportunistisches Screening; Pap-Testung (alleine); Alter ab 18 Jahre; Intervall 1x jährlich;	Abbildung 3.5-1	[46]
A.2.	Opportunistisches Screening; Pap-Primärttest mit HPV-Abklärungstest; Alter ab 18 Jahre; Intervall 1x jährlich;	Abbildung 3.5-2	[20]
B	Opportunistisches Screening; HPV-Pap Ko-Testung; Alter ab 18 Jahre, Intervall 1x jährlich;	Abbildung 3.5-3	[48]
C.1	Opportunistisches Screening; Pap-Testung (alleine) für Alter 18-29 Jahre im Intervall 1x jährlich; HPV-Pap Ko-Testung für Alter ab 30 Jahre im Intervall 1x jährlich;	Abbildung 3.5-1 Abbildung 3.5-3	[20, 48]
C.2	Opportunistisches Screening; Pap-Testung (alleine) für Alter zwischen 18-29 Jahre im Intervall 1x jährlich; HPV-Pap Ko-Testung für Alter ab 30 Jahre im Intervall 1x alle 2 Jahre;	Abbildung 3.5-1 Abbildung 3.5-3	[20, 48]
D.1	Organisiertes Screening mit Einladung; Pap-Testung (alleine) für Alter zwischen 20-29 Jahre im Intervall 1x alle 3 Jahre; HPV-Testung (alleine) ab Alter 30 Jahre im Intervall 1x alle 3 Jahre;	Abbildung 3.5-1 Abbildung 3.5-4	[20, 48]
D.2	Organisiertes Screening mit Einladung; Pap-Testung (alleine) für Alter zwischen 25-29 Jahre im Intervall 1x alle 3 Jahre; HPV-Testung (alleine) ab Alter 30 Jahre im Intervall 1x alle 3 Jahre;	Abbildung 3.5-1 Abbildung 3.5-4	[20, 48]

Abkürzungen: Pap-Papanicolaou, HPV-Humanes Papillomavirus



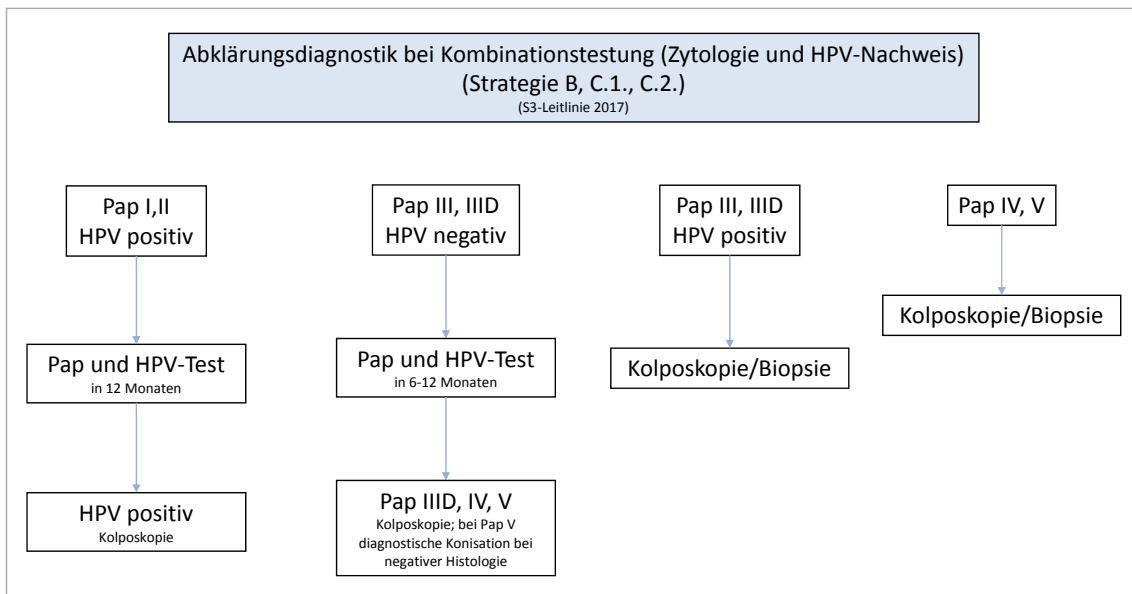
Die Abbildung präsentiert lediglich die abklärungsbedürftigen Primärtestergebnisse und die dazugehörigen Abklärungslogarithmen. Die nicht abgebildeten Testergebnisse (z. B. Pap I) gehen in das Routinescreening über.
 Abkürzungen: Pap – Papanicolaou

Abbildung 3.5-1: Abklärungsdiagnostik für ein Zytologie-basiertes primäres Screening-Modell (Strategie A.1.)



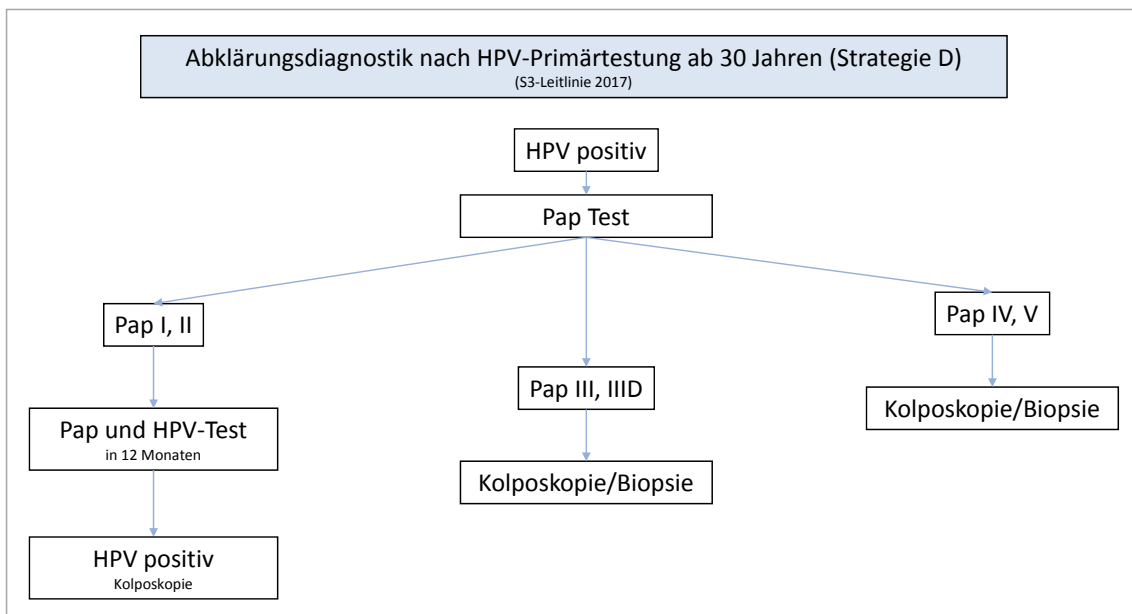
Die Abbildung präsentiert lediglich die abklärungsbedürftigen Primärtestergebnisse und die dazugehörigen Abklärungslogarithmen. Die nicht abgebildeten Testergebnisse (z. B. Pap I) gehen in das Routinescreening über.
Abkürzungen: HPV – Humanes Papillomavirus, Pap-Papanicolaou

Abbildung 3.5-2: Abklärungsdagnostik für ein Zytologie-basiertes primäres Screening-Modell unter Verwendung eines HPV-Abklärungstests (Strategie A.2.)



Die Abbildung präsentiert lediglich die abklärungsbedürftigen Primärtestergebnisse und die dazugehörigen Abklärungslogarithmen. Die nicht abgebildeten Testergebnisse (z. B. Pap I) gehen in das Routinescreening über. Abkürzungen: HPV – Humanes Papillomavirus, Pap-Papanicolaou

Abbildung 3.5-3: Abklärungsdiagnostik für eine Kombinationstestung bestehend aus Zytologie und HPV-Testung (Strategie B, C.1. und C.2.)



Die Abbildung präsentiert lediglich die abklärungsbedürftigen Primärtestergebnisse und die dazugehörigen Abklärungs-logarithmen. Die nicht abgebildeten Testergebnisse (z. B. Pap I) gehen in das Routinescreening über. Abkürzungen: HPV – Humanes Papillomavirus, Pap-Papanicolaou

Abbildung 3.5-4: Abklärungsdiagnostik für ein HPV-basiertes primäres Screening-Modell für Frauen ab 30 Jahre (Strategie D.1. und D.2.)

Modell-Inputparameterdaten

Krankheitsverlauf

Modell simuliert Zervixkarzinom- entwicklung

Mit Hilfe des Markov-Modells wird der natürliche Verlauf der Entwicklung eines Zervixkarzinoms basierend auf jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten für die Progression bzw. Regression von einem spezifischen Gesundheitszustand zu einem anderen simuliert. Alle Parameterwerte für diesen natürlichen Verlauf wurden aus der publizierten Literatur [49, 50] entnommen. In einem zweiten Schritt wurde die natürliche Erkrankungsprogression und -regression anhand von österreichischen epidemiologischen Daten (z. B. altersspezifische Prävalenz der HPV-Infektion, altersspezifische Zervixkarzinomprävalenz, Verteilung der Zervixkarzinomstadien, durchschnittliche jährliche Zervixkarzinominzidenz) für eine ungescreente Population an den österreichischen epidemiologischen Kontext angepasst (kalibriert).

originale österreichische Daten:

Hysterektomie-Raten, Zervixkarzinom- überlebensraten, altersspezifische Sterberaten für Frauen

In das Modell gingen folgende österreichische Originaldaten ein (siehe Kapitel 8.2 im Anhang):

- ✦ Altersspezifische jährliche Raten von Hysterektomien aus anderer Ursache als Krebs (Statistik Austria)
- ✦ FIGO-Stadium-spezifische jährliche Zervixkarzinom-Überlebensraten (Krebsregister in Tirol)
- ✦ Altersspezifische Sterberate für Frauen in Österreich im Jahr 2018 (Statistik Austria)

Charakteristika der Population

nicht geimpfte Frauen als Population

In den Analysen wurden Frauen in Österreich ab einem Alter von 18 Jahren, die nicht gegen Hochrisiko HP-Viren (16/18) geimpft wurden, berücksichtigt. Für die Budgetfolgenanalysen wurde die demografische Altersverteilung in Österreich (Statistik Austria) berücksichtigt. Hierfür wurde jeweils für das Jahr 2019 und für die Jahre 2020-2021 die Anzahl der Frauen in einem bestimmten Alter (jährlich von Alter 18 bis Alter 99+) den demografischen Hochrechnungen von Statistik Austria entnommen.

Screening-Teilnahme

österreichische Daten zur Screening- Teilnahme

In die Analysen gingen altersspezifische Screening-Teilnahmeraten basierend auf publizierten österreichischen Daten für eine regelmäßige jährliche Teilnahme am zytologischen Pap-Screening ein [51]. Für alle opportunistischen Screening-Strategien wurde diese Screening-Teilnahmerate (siehe Tabelle 3.5-2) unabhängig vom Screening-Intervall verwendet. Für alle organisierten Screening-Strategien wurde angenommen, dass sich durch das Einladungssystem die Screening-Teilnahmerate erhöht so wie es in Ländern mit organisiertem Zervixkarzinom-Screening in der Literatur berichtet wird. Hierfür wurden die altersspezifischen Teilnahmeraten für die Teilnahme am zytologischen Pap-Screening in Österreich innerhalb von 3 Jahren aus derselben Studie [51] herangezogen, da die Annahme getroffen wurde, dass im organisierten Screening mindestens so viele Frauen teilnehmen wie in dem dreijährigen Screening-Intervall des derzeitigen österreichischen Screenings.

Annahme in der Budgetfolgenanalyse: über die Zeit konstante altersspezifische Teilnahmerate

In den Budgetfolgenanalysen wurde die Annahme getroffen, dass die altersspezifischen Teilnahmeraten über die Zeit konstant bleiben, d. h. es wurden keine Erhöhungen oder Reduktionen in der altersspezifischen Teilnahmerate für die einzelnen Jahre der Budgetfolgenanalyse (2019-2021) berücksichtigt. Außerdem werden in den modellbasierten Analysen keine Muster in der Teil-

nahme (z. B. regelmäßige, unregelmäßige bzw. gar keine Teilnahme), sondern ausschließlich eine durchschnittliche altersspezifische Teilnahmerate bei jedem Screening berücksichtigt.

Tabelle 3.5-2: Altersspezifische Screening-Teilnahme

Alter (Jahre)	1-Jahres Screening-Teilnahme (%)	3-Jahres Screening-Teilnahme (%)	Quelle
18-19	13,81	20,85	[51]
20-29	43,19	74,41	
30-39	42,18	71,50	
40-49	36,93	66,75	
50-59	31,09	57,37	
60-69	24,98	47,16	
70-79	13,39	28,11	
80-89	4,68	12,31	
90+	0,99	2,98	

Charakteristika der Screening-Tests und Abklärungsverfahren

Die Testcharakteristika (Sensitivitäten und Spezifitäten) der Primärscreening-Tests (Pap alleine, HPV alleine oder HPV-Pap Ko-Testung) wurden aus internationalen Meta-Analysen entnommen (siehe Tabelle 3.5-3).

Daten zur Sensitivität und Spezifität der Primärscreening-Tests aus Meta-Analysen

Tabelle 3.5-3: Basisfallanalyse: Sensitivitäten und Spezifitäten der Primärtestverfahren

Test	Zustand	Sensitivität	Spezifität	Referenz
Pap	CIN ₁	0,471		[52, 53]
	CIN ₂	0,6587	0,9667	[26]
	CIN ₃₊	0,7072		[26]
HPV	CIN ₁	0,806		
	CIN ₂	0,926	0,892	[26]
	CIN ₃₊	0,965		[26]
HPV-Pap Ko-Testung	CIN ₁	0,815		
	CIN ₂	0,998	0,888	[54]
	CIN ₃₊	0,471		[54]

Abkürzungen: HPV – Humanes Papillomavirus, Pap – Papanicolaou

Die Daten zur Testgenauigkeit für die Abklärungsdiagnostik (z. B. Triage nach positivem HPV-Primärtest) stammten ebenfalls aus internationalen Metaanalysen [55, 56]. Für die zytologische Triage von HPV-positiven Primärbefunden wurde eine Sensitivität von 85,6 % für CIN₁ und CIN₂ und 88,1 % für CIN₃₊ sowie eine Spezifität von 65,9 % angenommen [55]. Für die zytologische Triage von Pap-Primärscreening-Befunden wurde eine Sensitivität von 77,1 % für CIN₁ und CIN₂ und 84,6 % für CIN₃₊ sowie eine Spezifität von 51,2 % angenommen [56]. Für Kolposkopien wurde eine Spezifität von 56,6 %, und eine Sensitivität von 76,0 % für CIN₁/CIN₂ und von 98,3 % für CIN₃₊ und höher verwendet [55]. Im Modell wurde angenommen, dass eine Konisation immer den wahren Gesundheitszustand diagnostiziert.

Daten zur Testgenauigkeit der Abklärungsdiagnostik aus internationaler Literatur

Nachfolgend werden in Tabelle 3.5-4 die bedingten Wahrscheinlichkeiten einen bestimmten Biopsiebefund zu erhalten bei gegebenem wahren Gesundheitszustand (basierend auf der Histologie) dargestellt, die auf den gepoolten Daten von drei Studien zur Übereinstimmung von Biopsie-Befunden mit den Konisatbefunden basieren.

Tabelle 3.5-4: Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Biopsieergebnis bei gegebener Histologie

Biopsie	Histologie					Referenz
	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Krebs	
normal	0,9000	0,5449	0,3083	0,2593	0,0755	[57-59]
CIN1	0,0609	0,4157	0,3534	0,1077	0,1890	
CIN2	0,0087	0,0169	0,3158	0,1852	0,2170	
CIN3	0,0304	0,0225	0,0226	0,4478	0,2170	
Krebs	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4717	

Abkürzung: CIN – cervical intraepithelial neoplasia

Kostendaten

direkte medizinische
Kosten aus der
Perspektive des
Gesundheitssystems

alle Kosten auf
Indexjahr 2018 mit
Verbraucherpreisindex
angepasst

Im Modell wurden die direkten medizinischen Kosten aus der Perspektive des österreichischen Gesundheitssystems berücksichtigt. Die direkten Kosten des niedergelassenen Bereichs, die durch das Screening und weiterer Diagnostik zur Abklärung von auffälligen Befunden sowie die Nachsorge entstehen, basierten hauptsächlich auf originalen Daten aus dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB, Expert/innen Informationen) zu durchschnittlichen Erstattungsleistungen. Hier wurden die Mittelwerte der in den Honorarordnungen vereinbarten Tarife (im Jahr 2017) für die Einzelleistungen erhoben. Stationäre Kosten für die Therapie von Zervixkarzinomen und präinvasiven Läsionen inklusive prätherapeutische Diagnostik basierten auf den originalen Daten (im Jahr 2014) der Medizinischen Universität Innsbruck (MUI, Expert/innen Informationen). Hier wurden die in Tabelle 3.5-6 und Tabelle 3.5-7 dargelegten stadienspezifischen medizinischen Einzelleistungen (MEL) zugrunde gelegt.

Die HPV-Testung wird in Österreich nicht als primärer Screening-Test, jedoch für die Abklärungsdiagnostik zumindest teilweise refundiert. Aus diesem Grund wurden in der Basisfallanalyse die durchschnittlichen Refundierungskosten für eine Abklärungsdiagnostik mittels HPV-Test auch für eine HPV-Primärtestung angenommen. In Sensitivitätsanalysen wurden die Kosten des HPV-Tests im Screening um 30 % reduziert, um der Annahme Rechnung zu tragen, dass bei Einsatz des HPV-Tests als Primärtest im Screening geringere Testkosten zu erwarten sind.

Alle Kosten wurden mit dem Verbraucherpreisindex an das Indexjahr 2018 (Statistik Austria) angepasst (siehe Tabelle 3.5-5).

Tabelle 3.5-5: Überblick zu Kosten für Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Indexjahr 2018)

Screening und diagnostische Verfahren	Kosten (Euro)	Quelle
Gynäkologische Untersuchung (pro Einheit)	23,02	HVB
Zervixabstrich: für Pap (pro Einheit) für HPV (pro Einheit)	5,08 6,84	HVB
Pap-Test* (pro Einheit)	7,86	HVB
HPV-Test* (pro Einheit)	47,45	HVB
Kolposkopie (pro Einheit)	10,54	HVB
Biopsie (pro Einheit)	31,86	HVB
Histologie (pro Einheit)	28,26	HVB
Therapeutische Verfahren und Nachsorge	Kosten (Euro)	Quelle
Konisation einer präinvasiven Läsion (pro Einheit)	1.589,08	MUI
Follow-up nach Konisation (pro Einheit)	90,23	HVB
Therapie FIGO I (pro Einheit)	16.784,52	MUI
Therapie FIGO II (pro Einheit)	62.409,74	MUI
Therapie FIGO III (pro Einheit)	75.024,63	MUI
Therapie FIGO IV (pro Einheit)	46.677,96	MUI
Jährliches Follow-up 1.-3. Jahr nach Krebstherapie (jährliche Kosten)	343,67	HVB
Jährliches Follow-up 4.-5. Jahr nach Krebstherapie (jährliche Kosten)	202,54	HVB
Jährliches Follow-up 6.-10. Jahr nach Krebstherapie (jährliche Kosten)	131,97	HVB
Organisiertes Screening	Kosten (Euro)	Quelle
Kosten pro eingeladene Frau	2,06	HVB

Abkürzungen: CIN – cervical intraepithelial neoplasia, FIGO – Krebsstadien nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, HVB – Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, HPV – humanes Papillomavirus, Pap – Papanicolaou, MUI – Medizinische Universität Innsbruck, Pat. – Patient/in

* Die Screening-Kosten umfassen die Refundierung für die Evaluation im Labor.

Tabelle 3.5-6: Zervixkarzinom-Therapie im Detail

Therapie FIGO I	<p>Diagnostik FIGO Stadium Ia1 und Ia2: Narkoseuntersuchung, Zystoskopie, Rektoskopie</p> <p>Diagnostik ab FIGO Stadium Ib: Narkoseuntersuchung, Zystoskopie, Rektoskopie, paraaortale Lymphadenektomie (laparoskopisch)</p> <p>FIGO Ia1: Konisation oder Hysterektomie</p> <p>FIGO Ia2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☼ Hysterektomie ☼ Hysterektomie und pelvine Lymphonodektomie (bei Lymphgefäßeinbruch) <p>FIGO Ib1: OP nach Wertheim</p> <p>FIGO Ib2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☼ OP nach Wertheim ☼ bei großem Tumor: neoadjuvante Chemotherapie dann OP nach Wertheim ☼ min. 3 Zyklen Carboplatin/Taxol/Avastin
------------------------	--

Therapie FIGO II, III	FIGO IIa: ☼ OP nach Wertheim ☼ bei großem Tumor: neoadjuvante Chemotherapie dann OP nach Wertheim FIGO IIb, IIIa, IIIb: ☼ Radiochemotherapie: ☼ 5-6 Zyklen Cisplatin, 5-mal High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie ☼ ≥8 perkutane Bestrahlungen
Therapie FIGO IV	FIGO IVa: Radiochemotherapie FIGO IVb: Chemotherapie (Carboplatin/Taxol/Avastin) 6 Zyklen

Abkürzungen: FIGO – Krebsstadien nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Quelle: Medizinische Universität Innsbruck

Tabelle 3.5-7: Follow-up nach Krebsbehandlungen im Detail

Gynäkologische Untersuchungen	1.-3. Jahr: 4x/Jahr 4.-5. Jahr: 2x/Jahr 6.-10. Jahr: 1x/Jahr
Kontroll-Pap-Test	1.-3. Jahr: 4x/Jahr 4.-5. Jahr: 2x/Jahr 6.-10. Jahr: 1x/Jahr
Ultraschall	1.-3. Jahr: 4x/Jahr 4.-5. Jahr: 2x/Jahr 6.-10. Jahr: 1x/Jahr
Brustdiagnostik	1.-10. Jahr: 1x/Jahr
Labor-Parameter	1.-3. Jahr: 4x/Jahr
Tumormarker (SCC)	4.-5. Jahr: 2x/Jahr
Blutkontrolle	6.-10. Jahr: 1x/Jahr

Quellen: [20, 24, 25] & ExpertInnen-Informationen]

Modellapplikation und Analysen

Markov Modell, Programm TreeAge Pro 2018

Das entscheidungsanalytische Markov Modell wurde mit der entscheidungsanalytischen Software TreeAge Pro 2018 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) programmiert und analysiert. Die prädiagnostischen Ergebnisse des entscheidungsanalytischen Modells gingen als Inputparameter in die Folgenanalysen für das Budget und den gesundheitsbezogenen Nutzen für die Jahre 2019-2021 ein, welche in der Software Microsoft Excel berechnet wurden.

Kalibrierung

Modell-Kalibrierung anhand epidemiologischer Daten vor Screening- Einführung für eine Population, die nicht am Screening teilnimmt

Das entscheidungsanalytische Modell wurde in einer systematischen und hierarchischen Form so kalibriert, dass die Modellprädiktionen mit spezifischen epidemiologischen Beobachtungsdaten einer österreichischen Population, die nicht am Screening-Programm teilnahmen, gut übereinstimmen. Hierzu wurden epidemiologische Daten zur Zervixkarzinominzidenz vom österreichischen Krebsregister aus den Jahren 1971-1975 aus einer Publikation von Kucera & Michalica im Jahr 1979 [60], als auch originale Daten zur Verteilung der FIGO-Stadien aus den Jahren 1988-1990 [61] herangezogen. Für die Kalibrierung von altersspezifischen HPV-Inzidenzen wurden Originaldaten zur altersspezifischen HPV-Prävalenz aus einer Studie in West-Tirol herangezogen [62].

Validierung

Das Modell wurde intern und extern auf mehreren Ebenen validiert:

- ✦ Technische Verifikation und Plausibilität
- ✦ Interne Validierung
- ✦ Externe Validierung anhand von Beobachtungsdaten aus der Literatur (z. B. Modellschätzungen waren konsistent mit externen epidemiologischen Daten aus Studien und Krebsregistern, die nicht als Inputparameter in das Modell eingingen).

**externe und interne
Validierung des Modells**

Basisfallanalysen

Bei den Basisfallanalysen wurden für alle Modell-Parameter die Durchschnittswerte verwendet. Die Erwartungswerte wurden unter Verwendung der wahrscheinlichsten Modellannahmen und Parameterkonstellationen berechnet und drücken somit das Ergebnis aus, das man bei Verfolgung einer Strategie im Durchschnitt erwarten kann.

Sensitivitätsanalysen

Zur Evaluierung der Robustheit der Resultate der Basisfallanalyse wurden unterschiedliche deterministische Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Es wurden die Auswirkungen einer Reduktion der HPV-Testkosten auf die Gesamtnekkosten pro Jahr untersucht (Sensitivitätsanalyse 1). Die HPV-Testkosten wurden in dieser Analyse um 30 Prozent, d. h. auf € 33,22 pro Test anstatt € 47,45 pro Test (Basisfallanalyse), reduziert.

In weiteren Sensitivitätsanalysen (Sensitivitätsanalyse 2 und 3) wurden die Effekte einer jährlichen Diskontierung auf die Gesamtnekkosten pro Jahr (mit Diskontraten von 3,0 % und 5,0 %) untersucht.

Darüber hinaus wurden die Auswirkungen niedrigerer Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der unterschiedlichen Screening-Testverfahren auf die Gesamtnekkosten, die Anzahl der Kolposkopien sowie die Zervixkarzinomneuerkrankungen und -todesfälle in einer Mehrweg-Sensitivitätsanalyse untersucht (Sensitivitätsanalyse 4). Dabei wurden die Werte des jeweiligen unteren 95-Prozent Konfidenzintervalls für die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für ein Screening mit dem Pap- bzw. HPV-Test oder eine HPV-Pap Ko-Testung aus den Metaanalysen herangezogen. Tabelle 3.5-8 bietet einen Überblick über die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der Screening-Testverfahren, die für die Sensitivitätsanalyse herangezogen wurden.

**Sensitivitätsanalysen:
HPV-Testkosten,
Diskontraten,
Sensitivitäts- und
Spezifitätswerte variiert**

Tabelle 3.5-8: Sensitivitätsanalyse 4: Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für die Primärscreeningverfahren (Werte des unteren 95 %-Konfidenzintervalls aus den Meta-Analysen)

Test	CIN-Stadium	Sensitivität	Spezifität	Referenz
Pap	CIN ₁	0,448		[52, 53]
	CIN ₂	0,549	0.947	[26]
	CIN ₃₊	0,579		[26]
HPV	CIN ₁	0,763		
	CIN ₂	0,896	0.870	[26]
	CIN ₃₊	0,940		[26]
HPV-Pap Ko-Testung	CIN ₁	0,768		
	CIN ₂	0,990	0.855	[54]
	CIN ₃₊	0,990		[54]

Abkürzungen: CIN – cervical intraepithelial neoplasia, HPV – Humanes Papillomavirus, Pap – Papanicolaou

Budgetfolgenanalysen und Analyse gesundheitsbezogener Nutzenparameter

**Budgetfolgenanalyse:
Berechnung der
jährlichen Nettokosten
bei Implementation
der vorab definierten
7 Screening-Strategien,
basierend auf Annahme
des vollständigen
Nutzens der jeweiligen
Screening-Strategie**

Für die Budgetfolgenanalysen wurde wie folgt vorgegangen. Mit dem entscheidungsanalytischen Markov-Modell wurden deterministische Kohorten-Simulationen für Frauen ab einem Alter von 15 Jahren bis zu ihrem Tod durchgeführt. Die Markovspur für jede einzelne Screening-Strategie gibt für jedes Lebensalter einer Frau die durchschnittlichen Nettogesamtkosten, Zervixkarzinominzidenz und -mortalität sowie die Anzahl der Kolposkopien pro Jahr an. Diese Werte wurden in der Budgetfolgenabschätzung mit den demografischen Daten (Anzahl der Frauen in dem bestimmten Lebensalter) für die Jahre 2019 bis 2021 multipliziert (gewichtet), um die Gesamtnettokosten sowie Nutzenparameter für die österreichische Screening-berechtigte weibliche Population für diese Jahre als gewichteter Mittelwert zu berechnen. Es wurde für jedes Lebensalter ab 18 Jahren bis 99+ die gewichteten Erwartungswerte in Bezug auf die jeweiligen Endpunkte berechnet und aufsummiert.

Diese Kohortensimulation bedingt die Annahme, dass innerhalb einer Strategie der vollständige Nutzen dieser Screening-Strategie für alle Frauen besteht. Die Konsequenz daraus ist, dass auch die Nettokosten, die auch Einsparungen zum Beispiel in der Therapie durch verhinderte Zervixkarzinomfälle beinhaltet, auf dieser Annahme beruhen.

4 Ergebnisse

4.1 Internationale Evidenz zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität von HPV-Test basierten Zervixkarzinom-Screening-Strategien

4.1.1 Diagnostische Genauigkeit

Ein Überblick zu den hierfür verwendeten sechs Arbeiten findet sich in der Tabelle 8.1-1 im Anhang.

HPV-basierte Testsysteme: HC2

Eine Metaanalyse, welche die diagnostische Genauigkeit verschiedener HPV-Testsysteme im primären Screening untersuchte, bewertete die Sensitivität des HC2 im europäischen Kontext für die Detektion von CIN2+ mit 96 % (95 % CI: 95-98 %; 18 Studien) und die Spezifität mit 91 % (95 % CI: 89-92 %; 10 Studien). Das bedeutet, dass 96 von 100 positiven Proben mit dem HC2 Test auch als richtig positiv befundet wurden, während 4 falsch-negativ waren und 91 von 100 negativen Proben als richtig negativ befundet wurden, während 9 falsch-positiv waren. Ähnliche Werte zeigten sich bei der Detektion von CIN3+ (Sensitivität 98 % [95 % CI: 97-99 %]; Spezifität 91 % [95 % CI: 88-93 %]). Insgesamt waren 11 % (95 % CI 9-12 %) der Studienpopulation hrHPV positiv [63].

Ein kürzlich erschienener Cochrane Review, der die Ergebnisse von 40 Studien (davon neun Studien aus europäischen Ländern) zusammenfasste, berechnete die Sensitivität des HC2 für die Detektion von CIN2+ bei einer Nachweisgrenze von 1 pg/ml (19 Studien) mit 92,6 % (95 % CI: 89,6-95,3 %), die entsprechende Spezifität lag bei 89,3 % (95 % CI: 87-91,2 %). Wurde die Nachweisgrenze auf 2 pg/ml (zwei Studien) erhöht, lagen die entsprechenden Werte der Sensitivität bei 96 %, jener der Spezifität bei 94 % bzw. 95 %. Für die Detektion von CIN3+ wurde die Sensitivität des HC2 mit 96,5 % (95 % CI: 94-97,9 %) und die Spezifität mit 89,2 % (95 % CI: 86,7-91,3 %) angegeben [26].

HPV-basierte Testsysteme: andere Testsysteme

Die Sensitivität für die Detektion von CIN2+ bzw. CIN3+ anderer untersuchter Testsysteme (GP5+/6+ PCR; Cervista; Abbott RT hrHPV PCR, PapilloCheck; APTIMA; Cobas 4800; careHPV; MALDI-TOF) war ähnlich hoch und betrug im Allgemeinen mehr als 94 %, mit Ausnahme des careHPV-Test, der eine Sensitivität von 87 % hatte. Die Spezifität dieses Tests variierte zwischen 86 % und 91 % [63].

Eine Metaanalyse, welche 13 Studien umfasste und ebenfalls die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher HPV-Testsysteme (GP5+/6+ PCR, PapilloCheck, Abbott RT hrHPV PCR, Cobas 4800, qPCR [E6/E7], APTIMA, Cervista, BD Onclarity, HPV-Risk assay) untersuchte, kam bzgl. der Detektion von CIN2+ zu ähnlichen Ergebnissen. Die Sensitivität der jeweiligen Assays im Vergleich zum HC2 war konstant höher als 90 %, jene der Spezifität betrug mindestens 98 %. Damit gelten alle diese Testsysteme als validiert und können im primären Screening eingesetzt werden [33].

Metaanalyse zu HC2

CIN2+:
Sensitivität 96 %
Spezifität 91 %
CIN3+:
Sensitivität 98 %
Spezifität 91 %

Cochrane Review zu HC2

CIN2+ (1 pg/ml/2 pg/ml)
Sensitivität
92,6 %/96 %
Spezifität 89,3 %/94 %
CIN3+
Sensitivität 96,5 %
Spezifität 89,2 %

GP5+/6+ PCR etc.

Sensitivität 87-94 %
Spezifität 86-91 %

Metaanalyse

CIN2+
Sensitivität >90 %
Spezifität mind. 98 %

**mRNA HPV-Tests
APTIMA HPV Assay
am besten**

Zwei systematische Reviews (insgesamt 72 Studien) untersuchten explizit die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher mRNA HPV-Tests. Beide stimmten in ihrem Ergebnis darüber überein, dass der APTIMA HPV Assay in der diagnostischen Genauigkeit den Werten von HPV-DNA Tests am nächsten kam [64, 65].

HPV-basierte Testsysteme im Vergleich zur Zytologie

HPV als alleiniger primärer Screening-Test

**Metaanalyse 1 HC2 vs.
Zytologie:
Sensitivität CIN2/3:
+34-47 %
Spezifität: – 3 bis -10 %**

Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die Sensitivität des HC2 (abhängig von der gewählten Nachweisgrenze) für die Detektion von CIN2+ um 34-43 % und für die Detektion von CIN3+ um 45-47 % höher war als ein (konventionelles) zytologisches Verfahren (Pap-Test). Im Gegensatz dazu lag die Spezifität des HC2 deutlich (3-10 %) unter der zytologischen Spezifität [63].

**Metaanalyse 2:
CIN2+
Sensitivität: +52 %
Spezifität: – 6 %
CIN3+
Sensitivität: +46 %
Spezifität: – 5 %**

Eine weitere Metaanalyse, welche 40 Studien inkludierte, ermittelte eine um 52 % (95 % CI: 24-86 %) höhere Sensitivität des HC2 in der Detektion von CIN2+. Die Spezifität des HC2 war im Vergleich zur Zytologie um 6 % (95 % CI: 4-8 %) niedriger. Ähnliche Werte ergaben sich für die Detektion von CIN3+: Die Sensitivität des HC2 war um 46 % (95 % CI: 12-91 %) höher als der zytologische Test, die Spezifität jedoch um 5 % (95 % CI: 3-7 %) niedriger. Das bedeutet, in Relation zur Zytologie kann der HPV-Test bestehende Läsionen häufiger korrekt identifizieren, führt aber gleichzeitig zu mehr falsch-positiven Ergebnissen [26].

Ko-Testung mit Zytologie

**Ko-Testung vs. Zytologie:
CIN2+:
Sensitivität: +41 %
Spezifität: -6 %
CIN3+:
Sensitivität +33 %
Spezifität: -7 %**

Die Ko-Testung (gleichzeitige Durchführung eines Pap-Tests und eines HPV-Tests) zeigte durchschnittlich eine um 41 % (95 % CI: 36-47 %) höhere Sensitivität für die Detektion von CIN2+ als ein alleiniger zytologischer Test. Die Sensitivität für die Detektion von CIN3+ war durchschnittlich um 33 % (95 % CI: 29-37 %) höher. Gleichzeitig verringerte sich die Spezifität um 6 % (95 % CI: 6-7 %) bzw. 7 % (95 % CI: 7-8 %) [63].

HPV als Abklärungs-Test zytologisch auffälliger Befunde

**HPV-Test als
Abklärungstest:
CIN2+/CIN3+
Sensitivität: +23-27 %
Spezifität: bis zu
34 % niedriger**

Ein 2013 publizierter Cochrane Review verglich die Sensitivität und Spezifität in der Detektion von CIN2+ und CIN3+, wenn der HPV-Test (HC2) als Abklärungstest eingesetzt wird, im Vergleich zu einer Wiederholung der zytologischen Untersuchung. Bei Proben, welche im primären Screening als ASCUS klassifiziert wurden, war die Sensitivität in der Detektion von CIN2+ bei Einsatz des HPV-Tests um 27 % (95 % CI: 16-39 %) höher als bei einer Wiederholung der zytologischen Untersuchung. Die Spezifität war hingegen nahezu identisch, unabhängig ob der HPV-Test oder die zytologische Untersuchung als Abklärungstest verwendet wurden. In der Triagierung von Proben, welche im primären Screening als LSIL klassifiziert wurden, zeigte der HC2 eine um 23 % (95 % CI: 6-43 %) höhere Sensitivität. Die Spezifität des HC2 war jedoch um 34 % (95 % CI: 25-42 %) niedriger als eine Wiederholung der Zytologie. Die Analyse ergab für CIN3+ ähnliche Werte [56].

Ko-Testung im Vergleich zu alleinigem HPV-Test

Im Vergleich zu einer alleinigen HPV-DNA Bestimmung mittels HC2 war die Ko-Testung mittels HC2 und Zytologie bei der Detektion von CIN2+ mit einer um durchschnittlich 7 % (95 % CI: 5-8 %) höheren Sensitivität verbunden. Bei der Detektion von CIN3+ war die Sensitivität um 4 % (95 % CI: 3-6 %) höher. Die entsprechende Spezifität verringerte sich um 5 % (95 % CI: 4-6 %) bzw. 6 % (95 % CI: 5-8 %) [63]. Das bedeutet, dass ein zusätzlicher zytologischer Nachweis in Verbindung mit einem HPV-DNA Nachweis (mittels HC2) eine statistisch signifikante geringfügige Erhöhung der Sensitivität, jedoch auch eine Verringerung der Spezifität mit sich bringt als der alleinige HPV-Test.

Ko-Testung vs. nur HPV-Test:
Sensitivität: +4-7 %
Spezifität: -5 bis -6 %

4.1.2 Klinische Wirksamkeit

Ein Überblick zu den hierfür verwendeten systematischen Reviews und Metaanalysen findet sich in der Tabelle 8.1-2 im Anhang. Die Reviews für die Frage, ob der Einsatz von HPV-basierenden Screenings die Inzidenz des Zervixkarzinoms durch eine erhöhte Detektionsrate von präkanzerösen Läsionen verringert, inkludieren mehrere randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) bzw. Kohortenstudien.

mehrere RCTs bzw. Kohortenstudien zur klinischen Wirksamkeit

HPV als primärer Screening-Test

Ein systematischer Review (USPSTF), welcher die Effektivität eines HPV-basierten primären Screenings im Vergleich zu einem Zytologie-basierten Nachweis analysierte, ermittelte die Detektionsraten von CIN3+ in den Interventions- und Kontrollgruppen [66]. In zwei dieser Studien (RCTs) wurden auch die Ergebnisse der zweiten Screening-Runde publiziert (siehe Tabelle 4.1-1)

1 SR zu HPV-basiertem vs. Pap-basiertem Primärscreening

Tabelle 4.1-1: Detektionsraten eines primären hrHPV-Screening-Test in Abhängigkeit von der Screening-Runde

Studie	Vergleich	CIN3+ – Round 1 (RR, 95 % CI)	CIN3+ Round 2 (RR, 95 % CI)
NTCCS Phase II	hrHPV vs. Conventional cytology	2,92 (1,97-4,34)	0,22 (0,08-0,58) ^a
HPV FOCAL	hrHPV with LBC triage vs. LBC	1,61 (1,09-2,37)	0,42 (0,25-0,69)

^a In Runde 2 wurden alle Proben mittels konventioneller Zytologie untersucht.

Quelle: [66]

In den beiden Studien wurden insgesamt rund 68.000 Frauen von 25-60 bzw. von 25-65 Jahren inkludiert. Das Screening-Intervall betrug drei Jahre (NTCC Phase II) bzw. vier Jahre (HPV FOCAL). Beide Studien zeigen in der ersten Screening-Runde eine Erhöhung der Detektionsrate von CIN3+ in den Interventionsgruppen. In der zweiten Screening-Runde jedoch eine eindeutige Reduktion der Detektionsrate.

2 Studien:
1. Runde → mehr CIN3+ entdeckt,
2. Runde → Reduktion der Detektionsrate

Eine Meta-Analyse [54] verglich die Detektionsraten von CIN3+ und Zervixkarzinomen in Frauen mit einem HPV-negativen Testergebnis im Vergleich zu Frauen mit einem Zytologie-negativen Testergebnis. Vier RCTs (NTCC, ARTISTIC, POBASCAM, SWEDSCREEN) konnten für die Bestimmung der Detektionsrate von CIN3+ zusammengefasst werden; drei RCTs (NTCC, POBASCAM, SWEDSCREEN) für die Detektionsrate von Zervixkarzino-

1 MA:
2. Runde → Reduktion der Inzidenz CIN3+- und Zervixkarzinomen

men. Die Analyse zeigte, dass bei allen inkludierten Studien in der zweiten Screening-Runde eine Reduktion der Inzidenz von CIN3+ (RR 0,43 [95 % CI: 0,33-0,56]) sowie eine Reduktion von Zervixkarzinomen (RR 0,13 [95 % CI: 0,04-0,44]) auftrat.

1 Studie: HPV-basierte Primärscreening → signifikante Reduktion von invasiven Zervixkarzinomen vs. konventioneller Zytologie

Eine Studie [67], welche dieselben RCTs inkludierte, führte eine gepoolte Meta-Analyse der individuellen Daten der einzelnen Studienteilnehmerinnen (n=176.464) durch. Bis zu 2,5 Jahre nach Studienbeginn zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (RR 0,79 [95 % CI: 0,46-1,36]). Nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6,5 Jahren zeigte sich bei den Zervixkarzinomen eine signifikant geringere Inzidenz (RR 0,45 [95 % CI: 0,25-0,81]).

1 MA: HPV-basiertes Screening → geringeres Risiko an invasiven Karzinomen zu erkranken vs. alleiniger zytologischer Abklärung

In einer vom IQWiG durchgeführten Meta-Analyse [68] wurde eine zusätzliche Studie (FINNSIH) miteinbezogen. Das Risiko an invasiven Karzinomen zu erkranken war statistisch signifikant reduziert (RR 0,24 [95 % CI: 0,10-0,60]). Das bedeutet, dass bei Anwendung eines HPV-Tests als alleiniger primärer Screeningtest in der zweiten Screening-Runde eine signifikante Reduktion an invasiven Zervixkarzinomen im Vergleich zur Gruppe mit alleinigem Zytologie-basiertem Verfahren beobachtet wurde.

HPV-Pap Ko-Testung

1 SR: HPV-Pap Ko-Testung vs. Pap-Test alleine

Ein systematischer Review, der die Effektivität einer Ko-Testung im Vergleich zu einem Zytologie-basierten Nachweis analysierte, ermittelte die Detektionsraten von CIN3+ in den Interventions- und Kontrollgruppen [66]. In vier Studien wurden die Ergebnisse der 2. Screening-Runde publiziert (siehe Tabelle 4.1-2)

Tabelle 4.1-2: Ko-Testung (HPV plus Zytologie) im Vergleich zur zytologischen Testung

Studie	Vergleich	CIN3+ – Round 1 (RR, 95 % CI)	CIN3+ Round 2 (RR, 95 % CI)
NTCC Phase I	Cotesting vs. conventional cytology	1,28 (0,91-1,80)	0,96 (0,34-1,40)*
POBASCAM	Cotesting vs. conventional cytology	1,15 (0,92-1,43)	0,73 (0,55-0,96)
Swedenscreen	Cotesting vs. conventional cytology	1,31 (0,92-1,87)	0,53 (0,29-0,98)
ARTISTIC	Cotesting vs. LBC	0,96 (0,74-1,23)	0,76 (0,43-1,34)

* In Runde 2 wurden alle Proben mittels konventioneller Zytologie untersucht.

Quelle: [66]

2 Studien: signifikante Reduktion der CIN3+-Inzidenz (nach 3-5J)

Während in der ersten Screening-Runde in keiner der inkludierten vier RCTs eine statistisch signifikante Veränderung der CIN3+ Detektionsraten beobachtet wurde, zeigte sich in der zweiten Screening-Runde (drei bzw. fünf Jahre später) bei zwei Studien eine statistisch signifikante Reduktion der CIN3+Inzidenz [66].

1 MA: signifikante Reduktion an CIN2+ & CIN3+ durch HPV-Pap Ko-Testung

Eine Meta-Analyse derselben Studien [69] stellte für die 1. Screening-Runde bei einer Ko-Testung eine statistisch signifikante Erhöhung der Detektionsraten von CIN2+ fest (RR 1,41 [95 % CI: 1,12-1,76]). Die Detektionsraten von CIN3+ waren ebenfalls erhöht, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR 1,15 [95 % CI: 0,99-1,33]). In der 2. Screening-Runde zeigte sich bei Ko-Testung sowohl eine signifikante Reduktion der Detektionsraten von CIN2+ (RR 0,77 [95 % CI: 0,63-0,93]) als auch von CIN3+ (RR 0,68 [95 % CI: 0,55-0,85]). Es besteht daher ein deutlicher Anhaltspunkt dafür,

dass die Kombination eines HPV-Tests mit einem zytologischen Nachweisverfahren im Vergleich zum alleinigen zytologischen Nachweis zu einer Reduktion der Inzidenz CIN3+ ab der zweiten Screening-Runde führt.

Screening-Intervall

Eine Meta-Analyse [63] bestimmte anhand von sieben Kohortenstudien das kumulative Risiko an CIN3+ zu erkranken, fünf Jahre nachdem initial ein HPV-Test und ein zytologischer Test durchgeführt wurden. Dabei wurde das geringste Risiko für HPV-negative und Zytologie-negative Frauen mit 0,2 % ermittelt. Bei Frauen mit einem HPV-negativen sowie Zytologie-positiven Befund betrug das kumulative Risiko 1,2 %. Das Risiko für HPV-positive Frauen war hingegen unabhängig vom zytologischen Befund deutlich erhöht (6 % für HPV-positive und Zytologie-negative Frauen bzw. 12 % für HPV-positive Frauen mit ASCUS+).

Eine detaillierte Analyse einer dieser Kohorten (Kaiser-Permanente Kohorte) über einen Zeitraum von fünf Jahren ergab für Frauen mit zweifach positivem Testresultat eine kumulative Inzidenz für CIN3+ von 0,90 % (180 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen). Bei HPV-positiven, Zytologie-negativen Frauen wurde das Risiko an CIN3+ zu erkranken mit 0,54 % (108 pro 100.000) bestimmt. Das Risiko von HPV-negativen, Zytologie-positiven Frauen für CIN3+ betrug 0,16 % (32 pro 100.000 Frauen) und jenes von Frauen mit zwei negativen Testergebnissen 0,016 % (3,2 pro 100.000) [63].

Ein negativer HPV-Test ist mit einem deutlich geringeren Risiko, an CIN3+ Läsionen bzw. invasiven Karzinomen zu erkranken, assoziiert als ein negatives zytologisches Ergebnis. Daher kann das entsprechende Screening-Intervall bei einer negativen HPV-Testung auf fünf bis zehn Jahre ausgedehnt werden [63].

1 MA:
höheres Risiko an CIN3+ zu erkranken für HPV-positive Frauen als für HPV-negative Frauen

Ausweitung des Screening-Intervalls auf 5-10 J nach negativem HPV-Befund

4.1.3 Kosteneffektivität unterschiedlicher Screening-Strategien

Exkurs: Kosteneffektivität

Generell werden bei vollständigen gesundheitsökonomischen Evaluationen die inkrementellen Nettokosten zweier alternativer Handlungsstrategien in Relation zu den jeweiligen inkrementellen Effekten dieser dargestellt. Bei der Kosteneffektivitätsanalyse (CEA) werden klinische Effekte in einer natürlichen Einheit (z. B. gewonnene Lebensjahre) den Kosten gegenübergestellt. Bei der Kostennutzwertanalyse (CUA) werden die klinischen Effekte in einen Nutzwert konvertiert, d. h. die Lebenszeit wird mit der Lebensqualität gewichtet. Diesbezüglich werden Messinstrumente zur Erfassung von Nutzwerten, wie beispielsweise das SF-6D oder das EuroQoL (EQ-5D) verwendet. Basierend auf diesen Nutzwerten werden in Folge generische Nutzwerte (wie z. B. die qualitätsadjustierten Lebensjahre (engl. quality-adjusted life-years [QALYs])) ermittelt. Der Vorteil der CUA liegt darin, die Gesundheitseffekte von verschiedenen Indikationen miteinander vergleichen zu können [70].

gesundheitsökonomische Evaluation → Kosten im Verhältnis zu Effekten: Kosteneffektivitätsanalyse = Effekte in einer natürlichen Einheit

Kostennutzwertanalyse = klinischen Effekte in Nutzwerte konvertiert

<p>SR (n=153 Studien)</p> <p>in 17 Studien</p> <p>Umstellung von Pap zu HPV-DNA Tests: in 88 % HPV-DNA Test als Primärtest vs. Pap kosteneffektiv,</p> <p>59 % HPV-DNA Test vs. HPV-Pap Ko-Testung bzw. Pap alleine kosteneffektiv</p>	<p>Ein systematischer Review, welcher 153 internationale Studien einschloss, verglich die Kosteneffektivität unterschiedlicher Screening-Strategien in der Zervixkarzinom-Früherkennung [36]. Inkludiert wurden Studien, die mithilfe von entscheidungsanalytischen Modellen die gesundheitsökonomischen Auswirkungen unterschiedlicher Zervixkarzinom-Screening-Strategien evaluierten. Ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Studien (72/153) untersuchte dabei die Auswirkung alternativer Technologien zur reinen zytologischen Untersuchung [36]. In 69 der 72 Studien wurden die Effekte einer HPV-DNA Testung mit jenen der Zytologie verglichen. In jenen Studien (n=17), welche die Umstellung von zytologischen Untersuchungen hin zu HPV-DNA Tests untersuchten, zeigten 15 Studien (88 %), dass der Einsatz eines HPV-DNA Tests im primären Screening kosteneffektiv ist. HPV-Pap-Ko-Testung wurde in 24 Kosteneffektivitätsstudien untersucht. In 17 dieser Studien wurde HPV-Pap-Ko-Testung, HPV Testung allein und Zytologie als Primärscreening verglichen. In 10 (59 %) dieser Studien wurde der HPV-DNA Test gegenüber einer Ko-Testung bzw. einer alleinigen zytologischen Untersuchung (Pap) favorisiert [36].</p>
<p>Review der UMIT zur Kosteneffektivität einer HPV-Testung (n=14): Unterscheidung zwischen organisiertem und opportunistischem HPV-Screening</p>	<p>Darüber hinaus untersuchte ein bislang unveröffentlichter Review der Privaten Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH (UMIT), Hall (Tirol), die Evidenz zur Kosteneffektivität von HPV-basiertem und zytologischem Zervixkarzinom-Primärscreening im europäischen Kontext [71]. In diesem Review wurden modellbasierte gesundheitsökonomische Studien (n=14) aus 11 Ländern mit organisiertem HPV-Screening, einem Land mit opportunistischem HPV-Screening und zwei Ländern mit – abhängig von der Region – organisiertem oder opportunistischem HPV-Screening eingeschlossen. Eine HPV-Impfung wurde in sieben Studien mitberücksichtigt. Die Studien wurden von 2005 bis 2016 durchgeführt und führten zu folgenden Ergebnissen:</p>
<p>organisiertes HPV-Screening: für (nicht) immunisierte und teilweise immunisierte Population</p>	<p>Kosteneffektivität organisierter HPV-Screening-Programme</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Nicht immunisierte Frauen: Sieben Studien in einer nicht immunisierten Bevölkerung zu fünf Ländern (Niederlande, United Kingdom, Italien, Schweden und Norwegen) berichteten, dass ein HPV-basiertes organisiertes Primärscreening im Vergleich zu einer zytologischen Untersuchung (Pap-Abstrich) mit einem Screening-Intervall von mindestens drei oder fünf Jahren kosteneffektiv sein kann.
<p>HPV-Primärtestung in min. 5-Jahresintervall</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Immunisierte Frauen: Vier Analysen in einer immunisierten Population zu drei Ländern (Niederlande, Italien und Norwegen) berichteten, dass ein HPV-basiertes organisiertes Primärscreening in Verbindung mit einer zytologischen Triage HPV-positiver Befunde mit einem Screening-Intervall von mindestens fünf Jahren kosteneffektiv sein kann.
<p>kosteneffektiv im Vergleich zu Pap-Primärtestung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Teilweise immunisierte Frauen: Nur eine niederländische Studie evaluierte unterschiedliche Screening-Strategien im organisierten Screening-Programm in einer teilweise immunisierten Bevölkerung. Ein HPV-basiertes Screening mit einem Screening-Intervall von sechs Jahren für nicht-immunisierte Frauen im Alter von 30-72 Jahren und im Screening-Intervall von 12 Jahren für immunisierte Frauen im Alter von 35-59 Jahren wurde als kosteneffektiv berichtet.

Kosteneffektivität opportunistischer HPV-Screening-Programme

- ❖ **Nicht immunisierte Frauen:** Basierend auf einer eingeschlossenen Studie (Deutschland) ist ein HPV-basiertes opportunistisches Primärscreening im Intervall von mindestens drei Jahren im Vergleich zur zytologischen Untersuchung für eine nicht immunisierte Population ab einem Alter von 30 Jahren kosteneffektiv.
- ❖ **Immunisierte Frauen:** Keine Analyse bezüglich einem opportunistischen HPV-Screening bei immunisierten Frauen konnte identifiziert werden.
- ❖ **Teilweise immunisierte Frauen:** Keine Analyse bezüglich einem opportunistischen HPV-Screening bei teilweise immunisierten Frauen konnte identifiziert werden.

opportunistisches HPV-Screening: für nicht immunisierte Population HPV ab 30 Jahre und alle 3 Jahre kosteneffektiv

Kosteneffektivität organisierter und opportunistischer HPV-Screening-Programme

- ❖ **Nicht immunisierte Frauen:** Zwei Analysen zu zwei Ländern (Frankreich und Spanien), sowie eine EU-länderübergreifende Analyse analysierten die Kosteneffektivität HPV-basierter Screening-Programme **in nicht gegen HPV16/18-geimpften Populationen**. Zwei dieser Studien sahen ein HPV-Primärscreening in Verbindung mit einem zytologischen Abklärungstest (Triage) in Intervallen von mindestens drei Jahren als kosteneffektiv, während eine andere Studie eine primär auf zytologischen Untersuchungen (Pap-Abstrich) basierende Strategie in Verbindung mit einem HPV-Abklärungstest als kosteneffektiv empfahl.
- ❖ **Immunisierte Frauen:** In einer Analyse zu Spanien, welche eine immunisierte Population in einem regional organisierten oder opportunistischen Setting untersuchte, erwies sich die zytologische Untersuchung mit einem HPV-basierten Abklärungstest positiver Befunde im Intervall von fünf Jahren für Frauen ab 30 Jahren als kosteneffektiv.
- ❖ **Teilweise immunisierte Frauen:** Eine EU-länderübergreifende Studie untersuchte unterschiedliche Strategien, darunter die HPV-Impfung ohne Screening und die HPV-Impfung gefolgt von Screening mit Zytologie oder HPV-Pap Ko-Testung. Eine Impfung gefolgt von einer zytologischen Untersuchung (Pap-Abstrich) mit einer HPV-basierten Triagierung im 5-Jahresintervall erwies sich als die kosteneffektive Strategie für Frauen im Alter von 30 bis 65 Jahren.

HPV-Screening für (nicht) immunisierte Frauen: HPV mit Pap-Abklärungstest alle 3 bzw. 5 Jahre kosteneffektiv; Pap mit HPV-Abklärungstest alle 5 Jahre ab 30 kosteneffektiv

Zusammenfassend ergab der UMIT-Review, dass sowohl ein organisiertes als auch opportunistisches HPV-basiertes Screening ab einem Screening-Intervall von drei Jahren bei nicht-immunisierten und ab fünf Jahren bei immunisierten Frauen kosteneffektiv sein kann. Darüber hinaus wurde in den meisten der eingeschlossenen Studien ein Screening-Eintrittsalter von 25 Jahren und für HPV-basiertes Screening 30 Jahre empfohlen [71].

organisiertes oder opportunistisches HPV-basiertes Screening mit mind. 3-5 Jahresintervall kosteneffektiv bei (nicht) immunisierten Frauen

Ähnliche Kosteneffektivitätsergebnisse zu HPV-basierten Screening-Strategien präsentierte ein weiterer systematischer Review [72]. Insgesamt wurden in dem Review 18 Publikationen zu zehn außereuropäischen und acht europäischen Ländern zusammenfassend beurteilt. Dabei wurden lediglich immunisierte Frauen berücksichtigt.

SR zur Kosteneffektivität von HPV-basierten Screening-Strategien Fokus auf immunisierte Frauen

Der Review zeigte auf, dass durch die Kombination einer Impfung mit einem Screening-Programm die Ausweitung des Screening-Intervalls zu einer Reduktion der Kosten führt bei gleichzeitig bestehendem klinischen Nutzen. Zusätzlich können durch die Verschiebung des Eintrittsalters von 21 auf 25 Jahre Kosten eingespart werden. Es zeigte sich auch, dass eine HPV-Pap Ko-

Kostenreduktion durch Kombination von Impfung & Screening, Eintrittsalter auf 25 J & Ausweitung Intervall

primärer HPV-Test + Pap-Abklärungstest kosteneffektiver als Pap-Primärtestung	Testung in Verbindung mit einem Impfprogramm mit großen klinischen Vorteilen und gleichzeitig geringen zusätzlichen Kosten im Vergleich zum alleinigen Impfprogramm verbunden ist. Darüber hinaus galten Strategien mit primärem HPV-DNA Test und anschließendem Pap-Abklärungstest als klinisch effektiver und kosteneffektiver im Vergleich zu Screening-Strategien mit einer alleinigen Pap-Primärtestung.
Extraktionstabellen im Anhang	Die Charakteristika der drei inkludierten systematischen Reviews zur Kosteneffektivität der Zervixkarzinom-Screening-Strategien werden in der Tabelle 8.1-3 im Anhang dargestellt.

4.2 Internationale Empfehlungen und Integration des HPV-Tests in Screening-Programme in ausgewählten EU-Ländern

4.2.1 EU-Empfehlung

2003: Einigung der EU-Mitgliedstaaten Screening für Brust-, Zervix- & Dickdarmkrebs	Im Jahr 2003 einigten sich alle EU-Mitgliedsstaaten darauf, ein bevölkerungsbezogenes, organisiertes Screening für Tumoren der Brust, der Zervix und des Dickdarms einzuführen bzw. auszubauen. Gleichzeitig wurden Empfehlungen zur praktischen Umsetzung ausgearbeitet und veröffentlicht [73]. Ein opportunistisches Screening, welches auf der Eigeninitiative der Screening-Teilnehmerinnen bzw. der behandelten ÄrztInnen hin stattfindet, wurde nicht empfohlen, da diese Variante häufig damit verbunden ist, dass bestimmte Teile der Bevölkerung zu oft untersucht werden, während andere Bevölkerungsgruppen (meist jene mit niedrigerem sozioökonomischen Hintergrund) selten bzw. nie untersucht werden [74].
Empfehlungen für organisiertes Screening	
European guidelines for quality assurance	In den European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening wurden bzgl. der Einführung eines Zervixkarzinom-Screenings u. a. folgende generelle Empfehlungen ausgesprochen [37]:
Definition der Zielpopulation	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Identifizierung der Zielpopulation sowie Aufbau einer Datenbank, die die gesamte Zielpopulation enthält. ✦ Ermöglichung einer Identifizierung individueller Personen (Unterscheidung in nicht untersuchte bzw. bereits untersuchte Frauen, sowie Angehörige spezieller Risikogruppen).
Einladungen	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Verfassen von Briefen (Einladungen und/oder Erinnerungen zum Screening etc.).
Dokumentation	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Dokumentation der Ergebnisse des Screenings bzw. Identifikation jener Frauen, die weiterer Untersuchungen oder Behandlung bedürfen. ✦ Dokumentation über weitere Untersuchungen/Behandlungen. ✦ Langzeitbeobachtung von Patientinnen. ✦ Ermittlung der Anzahl von Zervixkarzinomen und damit verbundenen Todesfällen in der Gesamtbevölkerung. ✦ Vernetzung individueller Daten zu Screening-Häufigkeit, präkanzerösen Läsionen und Tumoren zum Zweck der Qualitätssicherung sowie Rückmeldung (Feedback) an Labore und ÄrztInnen.
etc.	

Im Jahr 2015 wurde die letzte Aktualisierung der **European Guidelines** publiziert. Diese enthält zahlreiche Empfehlungen zum HPV-Test. Die qualitätssichernden Maßnahmen für das Zervixkarzinom-Screening-Programm wurden u. a. um folgende Empfehlungen erweitert [75]:

- ❖ HPV als primärer Screening-Test kann in organisierten, die gesamte Bevölkerung umfassenden Programmen verwendet werden, wird jedoch in anderen Settings (opportunistisch) nicht empfohlen.
- ❖ Nur *ein* primärer Screening-Test (entweder Zytologie oder hrHPV Tests) soll verwendet werden.
- ❖ Das routinemäßige Screening mittels HPV-Test soll bei Frauen erst ab 35 Jahren eingesetzt werden.
- ❖ Das routinemäßige Screening mittels HPV-Test soll nicht bei Frauen unter 30 Jahren verwendet werden.
- ❖ Für die Altersgruppe zwischen 30 und 34 Jahren liegt unzureichende Evidenz vor, weshalb keine Empfehlungen für diese Altersgruppe ausgesprochen werden können.
- ❖ Ebenso gibt es keine ausreichende Evidenz bzgl. einer oberen Altersgrenze. Aus diesem Grund soll ein HPV-basierendes Screening (in Anlehnung an eine zytologische Untersuchung) im 60. bzw. 65. Lebensjahr enden, sofern ein rezentes negatives Testergebnis vorliegt.
- ❖ Jede zytologische Untersuchung, die außerhalb der empfohlenen Altersgruppen für das primäre HPV-Screening stattfindet, soll den Richtlinien des Zytologie-basierten Screenings entsprechend der 2. Edition der **European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening** folgen [75].
- ❖ Das Screening-Intervall für Frauen mit einem negativen HPV-Testresultat im primären Screening soll mindestens fünf Jahre betragen.

Zusätzlich sollte die Teilnehmerinnenrate des gesamten Screening-Programmes regelmäßig nach folgenden Maßstäben überprüft werden:

- ❖ Das Programm sollte mittels Einladung 95 % (wünschenswert > 95 %) der Zielbevölkerung erreichen.
- ❖ Eine Teilnehmerate von 70 % (wünschenswert > 85 %) der Zielbevölkerung am Screening-Programm sollte erreicht werden.
- ❖ Mit Hilfe des Programms sollten mindestens 70 % (wünschenswert > 85 %) der Zielbevölkerung untersucht werden.

4.2.2 Screening-Programme und Integration des HPV-Tests in ausgewählten EU-Ländern

Tabelle 4.2-1 zeigt eine Übersicht über zentrale Merkmale der Screening-Programme und die Verwendung des HPV-Tests in ausgewählten westeuropäischen Ländern. In fast allen Ländern ist ein organisiertes Screening-Programm vorhanden oder in Umsetzung bzw. in Testung (in Form regionaler Pilotprojekte). Das Eintrittsalter wird überwiegend mit 25 Jahren definiert. Das Screening-Intervall wurde mit drei bis fünf Jahren festgelegt (zumeist altersabhängig). Eine Ausnahme stellt Deutschland dar, wo für die Gruppe der 20-34-Jährigen für eine Übergangsphase ein einjähriges Intervall festgelegt wurde.

2015 Aktualisierung der Guideline zu Zervix

HPV als primärer Test nur in organisiertem Screening

nur ein primärer Test (Zytologie oder HPV)

Routine-Screening mit HPV erst >30 Jahre

bei negativem Testresultat 5-jähriges Intervall

etc.

hohe Teilnehmerinnen-Raten wünschenswert

Westeuropa: fast überall organisiertes Screening

Eintrittsalter: 25 J
Intervall: 3-5 J
(Ausnahme Deutschland)

Tabelle 4.2-1: Screening-Programme und Nutzung des HPV-Tests in ausgewählten europäischen Ländern

Land	Setting (opportunistisch vs. organisiert)	Methode für Primärscreening	Screening-Intervall (Jahre)	Triage (Methode zur Abklärung bei positivem Primärtest)	Stand Umsetzung
Dänemark	Ja	23-59 Jahre: Pap (LBC) 60-64 Jahre: HPV	3 (23-59); 5 (60-64)	HPV	seit 2006
Deutschland	Organisiertes Programm in Umsetzung	20-34 Jahre: Pap Ab 35 Jahre: Pap-HPV Ko-Testung	1* 3	bis 29 Jahre: Pap, ab 30 Jahre: HPV -	2020
Finnland	Ja	Ab 35 Jahre: Pap-HPV Ko-Testung 30-35: Pap	5	Pap	Im Prozess der Implementierung
Frankreich	Ja	25-64 Jahre: Pap 30-64 Jahre: HPV (regionale Pilotprojekte)	3	Pap, HPV	Regionale Pilotprojekte
Irland	Ja	25-60 Jahre: Pap	3 (25-44) 5 (55-60)	HPV	Seit 2015
Italien	ja	Ab 30 Jahre: HPV (Pilotprojekte in 9/20 Regionen)	5	Pap	Läuft (regional) seit 2013
Niederlande	ja	Ab 30 Jahre: HPV	5-10	Pap	Seit 2017 implementiert [76]
Portugal	teilweise	Organisiertes Screening (empfohlen) 25-29 Jahre: Pap Ab 30 Jahre: HPV	3 5	HPV HPV16/18	Noch offen
Schweden	ja	Ab 30 Jahre: HPV (Pilotprojekt)	3 bzw. (ab 50 Jahren) 7	Pap	Seit 2015 [77]
Spanien	teilweise	25-29 Jahre: Pap Ab 30 Jahre: HPV	3 5	? HPV16/18 oder p16/Ki67 oder mRNA	Noch offen
UK	ja	Ab 25 Jahre: HPV	3-5	Pap	Seit 2017

Abkürzungen: HPV – Nachweis humaner Papillomaviren, LL – Leitlinien, mRNA – Messenger-Ribonukleinsäure, Pap – Test nach Papanicolaou, UK – Großbritannien

* in Übergangsphase

Quelle: [21, 25, 76-78]

Der HPV-Test kommt überall zum Einsatz, allerdings in unterschiedlicher Form. In zehn der elf Länder wird er in definierten Altersgruppen im Primärscreening bereits bevölkerungsweltweit verwendet (z. B. Niederlande) oder zumindest pilotiert, während er in Irland ausschließlich als Abklärungstest eingesetzt wird. Beim Einsatz des HPV-Tests im Primärscreening wird er überwiegend als alleiniger Test eingesetzt, in Deutschland und Finnland hingegen in Form einer Pap-HPV Ko-Testung. Der HPV-Test kommt als Primärtest frühestens ab dem Alter von 30 Jahren zum Einsatz, mit Ausnahme von Großbritannien, wo er bereits ab 25 Jahren durchgeführt wird. In Dänemark steht er lediglich Frauen zwischen 60 und 65 Jahren zur Verfügung. Als Abklärungstest steht er teilweise bereits jüngeren Frauen zur Verfügung (z. B. Dänemark).

Schweden

Als beispielgebendes Land mit einer langjährigen HPV-Screening-Erfahrung sowie einer niedrigen Zervixkarzinom-Inzidenzrate (7,5 pro 100.000 Personenjahre) dient Schweden (7,4 Millionen EinwohnerInnen). Ein bevölkerungsbezogenes, organisiertes Zervixkarzinom-Screening-Programm wurde bereits 1973 eingeführt [79].

Seit 2015 wird in Schweden der HPV-Test als primärer Screening-Test für Frauen ab einem Alter von 30 Jahren innerhalb eines organisierten Vorsorgeprogramms eingesetzt [80]. Grundsätzlich sollen dabei alle Frauen zwischen 23 und 64 Jahren untersucht werden, wobei zumindest ein unauffälliger Befund für die Entlassung aus dem Programm nach dem 65. Lebensjahr notwendig ist. Frauen, welche die entsprechenden Screening-Untersuchungen nicht oder in unregelmäßigen Abständen wahrnehmen, werden erst mit 70 Jahren aus dem Screening-Programm entlassen. Grundsätzlich haben alle ansässigen Frauen Anspruch auf die Untersuchung, außer sie haben sich aktiv gegen die Teilnahme ausgesprochen (opt-out). Frauen nach einer Hysterektomie sind ebenfalls von der Teilnahme am Screening-Programm ausgenommen. Als primärer Test für Frauen von 23-29 Jahren wird die Zytologie angewendet. Das Screening-Intervall beträgt drei Jahre für Frauen von 23-50 Jahren und sieben Jahre für Frauen von 51-64 Jahren [77].

Jährlich werden in Schweden die Berichte des National Quality Register for Cervical Cancer Prevention veröffentlicht, welche auch als wissenschaftliche Grundlage für mögliche Verbesserungen im Screening-Programm dienen. Die Registerdaten stammen von den Laboren, die eine Kopie jedes zytologischen oder histopathologischen Befundes an das Register schicken. Die Erfassung der Befunde liegt dabei bei 100 %. Mögliche Teilnehmerinnen für das Screening-Programm werden über das Bevölkerungsregister identifiziert, welches wiederum mit dem Screening-Register verbunden wird. Die Einladung zum Screening erfolgt mittels eines Briefes mit einem fixen (jedoch individuell verschiebbaren und damit planbaren) Termin in einer vorgegebenen Einrichtung. Die Probenabnahme erfolgt durch Hebammen in sogenannten *maternity care centres* [80].

Eine Analyse von 2013 zeigte, dass 93 % aller Abstriche von der Zielbevölkerung (Frauen zwischen 23 und 60 Jahren) stammten. Von den 93 % entfielen 69 % auf Teilnehmerinnen des organisierten Programms. Die restlichen 31 % wurden opportunistisch, d. h. auf Eigeninitiative der Frauen hin, durchgeführt bzw. stammen aus Follow-up Untersuchungen [81]. Des Weiteren ergab die Analyse, dass 75 % aller zytologischen Befunde mit CIN2+ innerhalb von drei Monaten und 97 % innerhalb eines Jahres mittels Biopsie weiter abge-

alle Länder verwenden HPV-Test am häufigsten als Primärtest

Ko-Testung eher Ausnahme

Eintrittsalter HPV-Test üblicherweise 30 J

Zervixkarzinom-Inzidenzrate 7,5 pro 100.000

organisiertes Zervixkarzinom-Screening-Programm seit 1973

HPV-Test seit 2015

23-29 Jahre: Zytologie ab 30 Jahre HPV-Test

Screening-Intervall: 23-50 Jahre: 3 Jahre 51-64 Jahre: 7 Jahre

Quality Register:

Befunddokumentation Einladungsmanagement

93 % aller Abstriche von Frauen 23-60 Jahre; 69 % aus organisiertem Screening; 31 % opportunistisch; Prozessqualitätsindikatoren

klärt wurden. 74 % der Frauen zwischen 23 und 50 Jahren sowie 79 % der Frauen zwischen 51 und 60 Jahren nahmen den Termin innerhalb des empfohlenen Screening-Intervalls wahr [81]. Insgesamt waren zirka 91 % der Proben diagnostisch unauffällig.

Deutschland

**Zervixkarzinom-
Inzidenzrate:
9,2 pro 100.000**

**seit 1971
opportunistisches
Screening: jährlicher
Pap-Abstrich ab
20 Jahren**

**2013: organisiertes
Screening-Programm
rechtlich verankert,
ab 2020**

**Definition der
Zielgruppe,
Untersuchungs-
methoden, Intervalle,
Abklärung, QS**

**Einladung mit
umfassender
Information**

Dokumentation

**HPV-basierte Strategie
20-60 Jahre
Intervall: alle 5 Jahre**

**ab 35 Jahre:
Ko-Testung alle 3 Jahre**

**114 zertifizierte
gynäkologische
Krebszentren:
Abklärungen und
Behandlungen**

Als Land mit einem ähnlichen Gesundheitssystem wie in Österreich wurde Deutschland (82 Millionen EinwohnerInnen) ausgewählt. Die Zervixkarzinom-Inzidenzrate beträgt 9,2 pro 100.000 Frauen [82].

Seit 1971 wird für alle krankenversicherten Frauen ab 20 Jahren einmal jährlich der Pap-Abstrich empfohlen [83]. Die Teilnehmerate in diesem opportunistischen Screening beträgt ca. 50 % [84]. In Deutschland findet jedoch gerade eine Umstellung von einem opportunistischen hin zu einem organisierten Screening-Programm statt. Der rechtliche Rahmen dazu wurde mit dem Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz 2013 geschaffen und umfasst folgende Punkte [85]:

- ✦ Die inhaltliche Bestimmung der Zielgruppen, die Untersuchungsmethoden, die Abstände zwischen den Untersuchungen, die Altersgrenzen, das Vorgehen zur Abklärung auffälliger Befunde und Maßnahmen zur Qualitätssicherung.
- ✦ Die regelmäßige Einladung der Versicherten zur Früherkennungsuntersuchung.
- ✦ Die mit der Einladung erfolgende umfassende und verständliche Information der Versicherten über Nutzen und Risiken der jeweiligen Untersuchung, über die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten, die zum Schutz dieser Daten getroffenen Maßnahmen, die verantwortliche Stelle und bestehende Widerspruchsrechte.
- ✦ Die systematische Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Krebsfrüherkennungsprogramms unter besonderer Berücksichtigung der Teilnehmerinnenraten, des Auftretens von Intervallkarzinomen, falsch positiver Diagnosen und der Krebssterblichkeit unter den Programmteilnehmerinnen.

Das primäre Screening wird entsprechend der S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms [47, 48] auf eine HPV-basierte Strategie umgestellt. Innerhalb des organisierten Zervixkarzinom-Screening-Programms werden zukünftig alle Frauen zwischen 20 und 60 Jahren alle fünf Jahre von den zuständigen Krankenkassen angeschrieben und über das Screening informiert, wobei das Eintrittsalter auf 20 Jahre festgesetzt wurde. In der 6-jährigen Übergangsphase haben Frauen von 20-34 Jahren weiterhin einen Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung. Frauen ab 35 Jahren wird künftig alle drei Jahre eine Kombinationsuntersuchung bestehend aus HPV-Test und Zytologie angeboten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 15. September 2016 [86]). Das organisierte Screening-Programm tritt ab 1.1.2020 in Kraft.

Die Krebsfrüherkennungsuntersuchung wird vom/von der niedergelassenen Frauenarzt/-ärztin durchgeführt. Bei Vorliegen eines auffälligen Befundes erfolgt die weitere histologische Abklärung entweder vor Ort (bei entsprechender Expertise) oder in zertifizierten gynäkologischen Einheiten. Bei Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms erfolgt die Weiterbehandlung in einem von insgesamt 114 zertifizierten gynäkologischen Krebszentren.

Der gesamte Screening-Prozess wird von qualitätssichernden Maßnahmen begleitet. Ein Konzept der gestuften Evaluation wurde vom IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) im November 2017 entwickelt [87]. Anspruchsberechtigte versicherte Frauen sollen ab dem Jahr 2020 eine altersspezifische Informationsbroschüre und eine Einladung erhalten, eine erste Evaluation ist ebenfalls für 2020 geplant [85].

**IQTIG 2017:
Qualitätssicherung**

Portugal

In Portugal (10,6 Millionen EinwohnerInnen) verzeichnete die Zervixkarzinom-Inzidenzrate im Zeitraum von 1998 bis 2010 einen Anstieg von 11,6 auf 14,3 pro 100.000 Frauen [88]. Gleichzeitig zeigte sich jedoch eine Verbesserung im 5-Jahres Überleben von 54 % (1998) auf 62 % (2010). Die Prävalenz von Hochrisiko-HPV-Subtypen in nicht immunisierten Frauen mit unauffälligem zytologischen Befund lag bei 5,5 % (95 % CI 3,6-8,9 %), wobei die häufigsten Infektionen bei Frauen zwischen 20 und 24 Jahren beobachtet wurde [88].

**Zervixkarzinom-
Inzidenzrate:
14,3 pro 100.000**

1978 wurde ein Zervixkarzinom-Screening auf opportunistischer Basis eingeführt. Der verwendete primäre Screening-Test ist die zytologische Untersuchung (Pap-Abstrich) im 3-Jahres Intervall. Als Triagetest (ab ASCUS, zytologische Nachweisgrenze, Anm.) dient ein HPV-DNA Test.

**seit 1978
opportunistisches
Screening, Pap-Abstrich
alle 3 Jahre, Abklärung
bei positivem Befund
mit HPV-Test**

2017 wurde aufgrund der publizierten Evidenz ein Dekret veröffentlicht, welches den HPV-Test als primären Screening-Test und einen HPV16/18 Genotypisierungstest als Triage vorsieht. Im Falle eines positiven Testergebnisses erfolgt eine direkte Überweisung zur Kolposkopie, im Falle des Nachweises anderer hrHPV-Subtypen wird eine zytologische Untersuchung (Pap-Abstrich) angefordert [89]. Es wurden jedoch nur vereinzelt regionale organisierte Programme installiert, in denen der HPV-Test als alleiniger primärer Screening-Test oder in Verbindung mit zytologischen Untersuchungen (Kotestung) verwendet wird [89].

**2017:
HPV als Primärtest**

**Organisiertes Screening
nur in wenigen
Regionen**

Zusätzlich zeigte eine rezente Analyse eine niedrige Teilnehmerate am (opportunistischen) Screening mit einer drei-Jahresrate (2012-2014) von 55 % aller Einwohnerinnen auf. Regionale organisierte Programme schienen ungefähr 40 % aller Einwohnerinnen im Alter von 25 bis 64 Jahren abzudecken, wobei ein Anteil von 6-60 % der Zielbevölkerung eine Einladung erhielt [88]. [Im Vergleich dazu erhalten beispielsweise in England 94 % aller Einwohnerinnen eine Einladung; 91 % davon nehmen eine Untersuchung in Anspruch [88]]. Die Daten zeigen zwar eine eindeutige Reduktion der Mortalität auf, vorhandene Unsicherheiten im Registrierungsprozess verhindern allerdings verlässliche Trendanalysen und die Mortalitätsraten können folglich nur als (möglicherweise zu niedrige) Schätzwerte interpretiert werden [88].

**niedrige
Teilnehmerinnenrate**

**keine
Datendokumentation**

4.3 Beschreibung der bestehenden Situation in Österreich

4.3.1 Charakteristika des Screening-Programms

Beschreibung nach
Europ. Guideline

Basierend auf den **European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening** [37] sollen für die Beschreibung eines Zervixkarzinom-Screening-Programmes folgende Parameter verwendet werden:

- ✿ Zielgruppe
- ✿ Art der Einladung
- ✿ Protokoll für eine Wiederholung der Zytologie
- ✿ Protokoll für eine Überweisung zur Kolposkopie

Zielgruppe

zwei parallele
Programme

In Österreich existieren für Frauen ab 18 Jahren zwei parallele Programme, um eine Zervixkarzinom-Vorsorge in Anspruch nehmen zu können.

Gynäkologische Untersuchung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung_Neu

VU_Neu:
1 x jährlich Pap-Abstrich
ab 18 Jahren

bei 2-3 unauffälligen
Befunden:
3 Jahre Intervall

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung_Neu (VU_Neu) besteht in Österreich für alle Frauen die Möglichkeit einmal jährlich bei ÄrztInnen für Allgemeinmedizin bzw. bei FachärztInnen für Gynäkologie einen Pap-Abstrich durchführen zu lassen [90]. In Österreich wird dabei die zytologische Befundung mittels konventionellem Pap-Abstrich empfohlen. Laut VU_Neu gelten drei Jahre als geeignetes Routine-Intervall, wenn zwei bis drei initiale Abstriche im Ein-Jahres-Abstand unauffällige Befunde zeigten [91]. Das Screening-Ende wird mit 70 Jahren erreicht, wobei ebenfalls drei vorangegangene, konsekutive Tests ein unauffälliges Ergebnis aufweisen sollten. Die VU_Neu hat zum Ziel, Frauen, die nicht oder unzureichend oft am Zervixkarzinom-Vorsorgeprogramm teilnehmen, zu dieser Untersuchung zu motivieren [91].

Gynäkologisches Untersuchungsprogramm

gynäkologisches
Untersuchungs-
programm:
1 x jährlich Pap-Abstrich

Unabhängig von VU_Neu besteht zusätzlich die (bundesländerweit unterschiedlich geregelte) Möglichkeit für alle Frauen, einen Pap-Abstrich bzw. eine zytologische Befundung als Teil des gynäkologischen Untersuchungsprogrammes einmal jährlich in Anspruch zu nehmen. Die Materialentnahme kann sowohl von FachärztInnen für Gynäkologie als auch von praktischen ÄrztInnen durchgeführt werden [91].

Einladung

opportunistisch,
keine Einladungen

Aktuell wird in Österreich im Bereich des Gebärmutterhalskrebsscreenings ein opportunistisches Model angewendet, d. h. die Teilnahme beruht auf Eigeninitiative der Frau bzw. der praktischen ÄrztInnen bzw. FachärztInnen. Es werden dementsprechend keine Einladungen versandt.

Protokoll für Wiederholung der Zytologie

Die Vorgehensweise für eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung sind in Tabelle 4.3-1 wiedergegeben.

Tabelle 4.3-1: Protokoll für eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung

Testergebnis (Screening)	Zeitintervall
Pap II (NILM) mit Qualitätseinschränkungen	innerhalb von 6-12 Monaten
Pap III (ASCUS, ASC-H)	innerhalb von 3 Monaten
Pap III D (LSIL)	innerhalb von 3-6 Monaten
Pap III G (AGC-NOS, AGC)	innerhalb von 3 Monaten
Pap IV (HSIL, AIS)	bei negativer bzw. nicht vorhandener Histologie Wiederholung in 3 Monaten
bei CIN II/III (HSIL), AIS in der Schwangerschaft	Pap in 12-wöchigen Abständen bis zur Geburt, sowie 6-8 Wochen post partum

Abkürzungen: AGC-NOS – atypical endocervical or glandular cells-not otherwise specified, AGC=atypical endocervical or glandular cells, AIS – adenocarcinoma in situ, ASC-H – atypical endocervical or glandular cells, ASCUS – atypical squamous cells-undetermined significance, CIN – cervikale intraepitheliale Neoplasie, HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion, NILM – negative for intraepithelial lesion or malignancy, Pap – Test nach Papanicolaou

Quelle [20]

Protokoll für eine Überweisung zur Kolposkopie

Eine kolposkopische Untersuchung wird nach folgenden Screening-Ergebnissen empfohlen (siehe Tabelle 4.3-2):

Tabelle 4.3-2: Protokoll für eine Überweisung zur Kolposkopie

Testergebnis (Screening)	Zeitintervall
HPV-16/18 positive	k.A.
hr-HPV-Test positive	k.A.
Pap III (ASCUS, ASC-H), HPV-positiv	innerhalb von 3 Monaten
Pap III D (LSIL)	innerhalb von 3-6 Monaten
Pap III G (AGC-NOS, AGC)	innerhalb von 3 Monaten
Pap IV (HSIL, AIS)	k.A.
Pap V	k.A.
bei CIN II/III (HSIL), AIS in der Schwangerschaft	in 12-wöchigen Abständen bis zur Geburt, sowie 6-8 Wochen post partum

Abkürzungen: AGC-NOS – atypical endocervical or glandular cells-not otherwise specified, AGC – atypical endocervical or glandular cells, AIS – adenocarcinoma in situ, ASC-H – atypical endocervical or glandular cells, ASCUS – atypical squamous cells-undetermined significance, CIN – cervikale intraepitheliale Neoplasie, HPV – humanes Papillomavirus, HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion, k.A. – keine Angaben, LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion, Pap – Test nach Papanicolaou

Quelle [20]

Die gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie (ÖGGG), der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie (AGK) und der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) formuliert explizit keine Vorgaben bzgl. der Wahl der Nachweismethode im Zervixkarzinom-Screening (Kohlberger, persönl. Kommunikation). Sie bezieht sich ausschließlich auf die Vorgehensweise bei auffälligen zytologischen Befunden bzw. positiven HPV-Testergebnissen [20].

**gemeinsame Leitlinie
ÖGGG, AGO, AGK
und ÖGZ:**

**keine Vorgaben
zur Primärmethode**

4.3.2 Qualitätsmerkmale des derzeitigen Zervixkarzinom-Vorsorgeprogramms

Programmqualität

<p>Europ. Guideline Leistungsparameter: Prozess- & Ergebnisqualitäts- indikatoren</p> <p>Anzahl an Überweisungen, Befundergebnisse, Anzahl an bestätigten invasiven Karzinomen, Anzahl Behandlungen</p>	<p>Zur Beschreibung der Qualität des bestehenden Screening-Programms werden die in der European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening [37] genannten Parameter herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Status der Zielbevölkerung (Anzahl der Frauen in der Bevölkerung, Anzahl der berechtigten Frauen (%)), ✦ Anzahl der durchgeführten primären Screening-Untersuchungen (z. B. Pap-Abstrich) sowie der Anteil der weiblichen Bevölkerung, welcher die entsprechenden Tests in Anspruch nahm (Abdeckung), ✦ Ergebnisse aller Abstriche nach dem zytologischen Resultat, ✦ Anzahl der Frauen, welchen eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung empfohlen wurde, ✦ Anzahl der Frauen, welche zur Kolposkopie überwiesen wurden, ✦ Anteil jener Frauen, welche tatsächlich eine Kolposkopie in Anspruch nahmen, ✦ Ergebnisse der zytologischen und histologischen Befunde nach erfolgter Kolposkopie, ✦ Anzahl der Frauen mit histologisch bestätigtem CIN oder invasivem Zervixkarzinom, ✦ Behandlungen, welche bei CIN oder invasivem Zervixkarzinom durchgeführt wurden.
<p>in Ö keine zentrale Informationsstelle</p> <p>keine Daten</p> <p>wenige retrospektive Studien</p>	<p>Aufgrund des opportunistischen Charakters des Screenings bzw. dem Vorhandensein zweier unabhängiger Programmschienen ist in Österreich keine zentrale Informationsstelle vorhanden, um – entsprechend den europäischen Richtlinien – wesentliche Leistungsparameter abfragen zu können [74]. Rückschlüsse über die Teilnahme der weiblichen Bevölkerung sowie der Anzahl an zytologischen Befunden stammen aus vereinzelt retrospektiven Studien bzw. dem freiwilligen Qualitätssicherungsprogramm der ÖGZ.</p>
<p>Zielpopulation nicht genau festgelegt</p>	<p>Status der Zielbevölkerung</p> <p>Die genaue Anzahl der weiblichen Bevölkerung kann mithilfe von Daten der Statistik Austria ermittelt werden. Die Berechnung der Anzahl der zur Teilnahme an der Zervixkarzinom-Früherkennung berechtigten Frauen hängt jedoch davon ab, welche Zielpopulation – in Abhängigkeit der beiden bestehenden Vorsorgeprogramme (bis 70 Jahre bei der VU_Neu bzw. ohne obere Altersgrenze im gynäkologisches Untersuchungsprogramm) – gewählt wird.</p>
<p>VU_Neu: Teilnahme von 6 % der weiblichen Bevölkerung</p>	<p>Anzahl der durchgeführten primären Screeninguntersuchungen (z. B. Pap-Abstrich) sowie der Anteil der weiblichen Bevölkerung, welcher die entsprechenden Tests in Anspruch nahm (Abdeckung)</p> <p>Teilnehmerinnen VU_Neu</p> <p>Die Evaluation der VU_Neu (§ 447h (4) ASVG) für das Jahr 2017 ergab, dass insgesamt 222.303 Frauen (6 % der weiblichen Wohnbevölkerung ab 18 Jahren) am gynäkologischen Untersuchungsprogramm im Rahmen der VU_Neu teilnahmen. In Tabelle 4.3-3 ist die Anzahl der Teilnehmerinnen pro Altersgruppe aufgeführt.</p>

Tabelle 4.3-3: TeilnehmerInnenrate am gynäkologischen Untersuchungsprogramm nach Altersgruppe im Jahr 2017

Altersgruppe	Teilnehmerinnen (absolute Zahl)	In Prozent der Wohnbevölkerung > 18
18-24	23.143	6,5
25-29	25.252	8,6
30-34	23.414	7,9
35-39	21.741	7,6
40-44	20.684	7,1
45-49	23.650	7,0
50-54	22.827	6,4
55-59	18.060	5,7
60-64	14.251	5,4
65-69	11.862	5,0
70-74	8.640	4,2
75 und älter	8.779	1,8

Quelle: [92]

Die Teilnehmerinnenrate (in Prozent der Wohnbevölkerung) ist je nach Altersgruppe sehr unterschiedlich und liegt zwischen 4,2 % und 8,6 %. Die höchste Teilnehmerinnenrate wies die Altersgruppe der 25-29-Jährigen auf, dahinter folgen mit sinkender Rate je Altersgruppe Frauen mit 30-49 Jahren, gefolgt von der Gruppe der 18-24-Jährigen. Eine abnehmende Teilnehmerinnenrate ist ebenfalls bei Frauen ab 50 Jahren zu beobachten [92].

25-29-Jährige: 8,6 %
70+ Jahre 4,2 %

Daten einer Folgekosten (FOKO)-Analyse aus dem Jahr 2007 zeigten, dass innerhalb von neun Monaten ab Inanspruchnahme der VU_Neu von 47.395 Teilnehmerinnen ungefähr 40 % einen Zellabstrich (Pap-Abstrich) durchführen ließen. (Es ist davon auszugehen, dass die Vorsorgeuntersuchung selbst bei praktischen ÄrztInnen, die Zellentnahme für den Pap-Abstrich jedoch von FachärztInnen durchgeführt wurde, Anm.). In 0,1 % der Fälle wurde ein VU-Pap, in 36,9 % ein „kurativer Pap-Abstrich“ (dient zur Beurteilung des Behandlungsverlaufs, Anm.) und in 4,3 % ein Abstrich im Rahmen eines gynäkologischen Programms verrechnet. In 60,2 % lagen keine Abrechnungsdaten vor, d. h. im Rahmen der VU_Neu bzw. im Anschluss daran wurde kein Screening auf Gebärmutterhalskrebs durchgeführt [93].

keine Abrechnungsdaten: 60,2 %
kurativer Abstrich: 36,9 %

Des Weiteren weist die Evaluation auf eine hohe Prävalenz jährlicher Untersuchungen hin. 58,1 % der Frauen, welche im Zeitraum von 12 Monaten vor der VU_Neu einen Abstrich durchführen ließen, wiesen auch danach einen durchgeführten (i.e. verrechneten) Pap-Abstrich auf. 53,7 % wurden dabei als „kurative“ Verrechnungsposition ausgewiesen. Dieser hohe Anteil an kurativ-abgerechneten Pap-Abstrichen deutet auf eine mögliche Vermischung mit der Position des Pap-Abstrichs im Rahmen der VU_Neu hin. Als möglicher Grund hierfür wird die höhere Dotierung der kurativen Leistungsposition angenommen [93]. Im Gegensatz dazu weisen nur 30,1 % der Teilnehmerinnen, bei denen kein Abstrich im vorangegangenen Jahr durchgeführt wurde, einen Pap-Abstrich in den Folgemonaten auf [93].

hohe Prävalenz von jährlichen Untersuchungen: 58,1 %

davon die Hälfte kurativ abgerechnet (höhere Tarifierung als VU_Neu)

Teilnehmerinnenrate gynäkologisches Untersuchungsprogramm

**Teilnehmerinnenrate:
keine Daten verfügbar**

In Österreich sind keine Daten zur Teilnehmerinnenrate des gynäkologischen Untersuchungsprogramms verfügbar.

Eine in Tirol durchgeführte Studie zur Re-Evaluation des Zervixkarzinom-Screenings spricht von einer allgemeinen Einjahresteilnehmerinnenrate (Frauen von 18-64 Jahren) des Früherkennungsprogrammes von rund 50 %. (Die Zweijahresteilnehmerinnenrate wurde mit rund 70 % angegeben). Die AutorInnen gehen jedoch von einer Überschätzung der tatsächlichen Zahl aus, da für die Berechnung alle Befunde gezählt wurden, unabhängig davon ob es sich um Pap-Abstriche im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung oder um „kurative“ Pap-Abstriche handelte [94].

Ergebnisse aller Abstriche nach dem zytologischen Resultat

**Anzahl aller Abstriche:
keine Daten verfügbar**

Die Anzahl aller in Österreich durchgeführten Pap-Abstriche lässt sich aufgrund einer fehlender zentralen Dokumentation nicht ermitteln.

**freiwilliges
Qualitätssicherungs-
programm der ÖGZ:**

**35/51 Labore
nehmen teil**

Im Zeitraum 2000 bis 2017 wurden von jenen zytologischen Laboren, welche am freiwilligen Qualitätssicherungsprogramm der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) teilnahmen (35 von österreichweit 51 Laboren (68,6 %), rund 24 Millionen Abstriche befundet. Davon entfielen ungefähr 19 Millionen auf Abstriche aus den Vorsorgeprogrammen; 0,2 Millionen wurden in Krankenhausambulanzen durchgeführt. Die restlichen 5,3 Millionen Abstriche können nicht genauer spezifiziert werden, da sie von Laboren gemeldet wurden, welche keine Dokumentation bzw. Trennung der ein-sendenden Stellen durchführen. Eine Auflistung des langjährigen Gesamtergebnisses ist in Tabelle 4.3-4 ersichtlich.

Tabelle 4.3-4: Gesamtergebnis der einzelnen Pap-Gruppen aller am freiwilligen Qualitätssicherungsprogramm teilnehmenden zytologischen Labore über den Zeitraum 2000-2017 (in Prozent)

Herkunft	Pap I-II	Pap III	Pap IIID	Pap IIIG	Pap IV	Pap V	Gesamt
Vorsorge	97,72	0,81	1,23	0,04	0,19	0,01	100 %
Krankenhausambulanz	86,39	3,64	5,86	0,46	3,25	0,40	100 %
Labore ohne Trennung	97,72	0,82	1,17	0,04	0,23	0,02	100 %

Abkürzung: Pap – Test nach Papanicolaou

Quelle: [38]

**13,21 % der
zytologischen
Untersuchungen sind
Doppel- bzw.
Mehrfachabstriche**

Im Erhebungsjahr 2017 wurden insgesamt 1.759.113 zytologische Untersuchungen mithilfe des freiwilligen Qualitätsprogrammes dokumentiert. Die Altersverteilung der Patientinnen wird dabei nicht erfasst. In durchschnittlich 13,21 % der Fälle sind Doppel- bzw. Mehrfachabstriche vorhanden (Regitnig, persönliche Kommunikation).

Abstrich- und Befundungsqualität

**Qualität der Abstriche
kategorisiert in**

**ausreichend
ausreichend – jedoch
limitierend,
nicht ausreichend**

In den *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening* [37] werden folgende Empfehlungen die Qualität eines zervikalen Abstriches betreffend angeführt:

- ✳ Die Qualität der Proben sollte angeführt werden. Dabei soll eine von drei Kategorien (ausreichend, ausreichend – jedoch limitierend, nicht ausreichend) angegeben werden.
- ✳ Ein Minimum von 8.000-12.000 Epithelzellen soll im Abstrich vorhanden sein. Die Zahl kann auf Schätzung beruhen.

- ❖ Die Qualität von Proben mit Einschränkungen in der Beurteilung (durch Blut, Entzündung, Artefakte, o. ä.) muss als „nicht ausreichend“ beurteilt werden. Eine Wiederholung des Abstriches sollte zeitnah erfolgen.
- ❖ Der Nachweis von Zellen aus der Transformationszone soll dokumentiert werden, dient jedoch nicht als ausreichendes Kriterium für die Beurteilung der Qualität der Probe.

Eine österreichweite Longitudinalanalyse zur Qualität der eingesendeten Pap-Abstriche über einen fünf-Jahreszeitraum (2004-2008) hinweg wurde 2013 publiziert [95]. Die AutorInnen werteten die Daten von 15 am freiwilligen Qualitätsprogramm des ÖGZ teilnehmenden Laboren aus. Insgesamt wurde in diesen Labors pro Jahr ungefähr ein Drittel aller Pap-Abstriche in Österreich beurteilt (in absoluten Zahlen 730.000 von 2,0-2,3 Millionen). Die Analyse zeigte Mängel bei der Durchführung auf.

Die nationalen Richtlinien der ÖGZ [96] sehen vor, dass weniger als 2 % aller Abstriche eines Labors mit Pap 0/a (nicht beurteilbar wegen technischer und/oder administrativer Mängel) und weniger als 10 % der Abstriche mit Pap 0/b (bearbeitet – aber nicht auswertbar) beurteilt werden dürfen. Jedoch lagen (in der jährlichen Auswertung) nur zwei bzw. vier aller teilnehmenden Laboren unter diesen Werten [95]. Ein weiteres Kriterium ist die Pap IIID/IV Ratio, die einen Indikator für das Vorhandensein von LSIL im Verhältnis zu HSIL bzw. AIS darstellt. Die Ratio sollte mindestens 2:1 (für jeden Pap IV sollten mehr als doppelt so viele Pap IIID vorhanden sein) betragen. Dieser Wert wurde nur von fünf Laboren erreicht.

Generell zeigte die Studie eine große Variabilität in der Interpretation und Beurteilung eingesandter Proben zwischen den 15 Laboren auf. Laut ÖGZ lag im Jahr 2017 der Grad der histologischen Abklärung aller gynäkologischen Abstriche ab Pap III (10.636 Fälle) bei 23,53 % (Median) [38]. Eine fehlende Korrelation bei IIID (histologisch gutartige Fälle bei als pathologisch diagnostizierten Abstrichen) lag in 46,43 % der Fälle vor (insg. 4713 Abstriche). Eine fehlende Korrelation bei IIIG (Nichtanwesenheit eines Adenokarzinom, einer Hyperplasie oder eines Polypen bei pathologischem Abstrich) wurde in 27,27 % (von insg. 323 Fällen) festgestellt, d. h. in mehr als einem Viertel aller als IIIG beurteilten Abstriche konnte histologisch kein Adenokarzinom bestätigt werden. Die falsch positive Rate bei Pap IV und V (Prozentanteil der histologisch benignen Fälle und der CIN1-Fälle bei pathologischen Pap-Befunden) betrug 5,88 % (von insg. 2704 Fällen) [38].

Anzahl der Frauen, welchen eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung empfohlen wurde

Es sind keine österreichischen Daten zur Anzahl jener Frauen, die aufgrund des Screening-Ergebnisses eine Empfehlung zur Wiederholung des Tests bekamen, bekannt. Als möglicher Schätzwert dafür könnte der Anteil der Doppelt- bzw. Mehrfachabstriche (welcher laut ÖGZ für das Jahr 2017 13,21 % betrug [38]) angesehen werden.

Anzahl der Frauen, welche zur Kolposkopie überwiesen wurden

Es konnten keine Daten zur Überweisungsrate für kolposkopische Untersuchungen bestimmt werden.

österr. Studie zur Qualität von 730.000 Abstrichen in 15 Laboren

**nationale Richtlinie der ÖGZ:
<2 % nicht beurteilbar,
< 10 % bearbeitet, aber nicht auswertbar**

wenige Labore erfüllten Standards

große Variabilität in der Interpretation und Beurteilung eingesandter Proben

keine Daten zur Wiederholung des Tests

keine Daten zur Überweisungsrate

keine Daten zu Inanspruchnahme von Kolposkopien	Anteil jener Frauen, welche tatsächlich eine Kolposkopie in Anspruch nahmen	Der Anteil jener Frauen, welche tatsächlich eine Kolposkopie in Anspruch nahmen, lässt sich aufgrund der nicht bestimmbar Anzahl der an der Zervixkarzinom-Früherkennung teilnehmenden Frauen nicht ermitteln.
keine Daten zu Befunden	Ergebnisse der zytologischen und histologischen Befunde nach erfolgter Kolposkopie	Die Ergebnisse der zytologischen und histologischen Befunde nach erfolgter Kolposkopie können österreichweit aufgrund fehlender Schnittstellen nicht abgefragt werden.
Daten zu Abklärungen von Abklärung von Pap III: 23,53 %	Anzahl der Frauen mit histologisch bestätigtem CIN oder invasivem Zervixkarzinom	Die Anzahl aller in Österreich histologisch bestätigten <i>Carcinoma in situ</i> (CIN) kann über das Österreichische Krebsregister ermittelt werden und betrug in den Jahren 2014-2016 durchschnittlich 108 Frauen pro Jahr [4]. Laut freiwilligem Qualitätskontrollprogramm der ÖGZ lag im Jahr 2017 der Grad der histologischen Abklärung aller gynäkologischen Abstriche ab Pap III (10.636 Fälle) bei 23,53 % (Median) [38].
keine Daten zu Behandlungen	Behandlungen, welche bei CIN oder invasivem Zervixkarzinom durchgeführt wurden	In Österreich sind keine Daten zur tatsächlich erfolgten Behandlung aller Patientinnen bekannt. Allerdings konnte mit Hilfe einer retrospektiven Studie für das Bundesland Tirol im Rahmen einer Evaluierung des Pap-Tests das weitere Vorgehen bei Patientinnen ab Pap III (n=1406) für den Zeitraum 2012-2013 dokumentiert werden [94].
90,2 % der Pap IV Befunde & bei allen Pap V Befunden → Histologie		Bei 14,2 % der Befunde mit Pap III und 24,4 % der Befunde mit Pap IIID lag ein histologischer Befund im Dokumentationszeitraum vor. Des Weiteren wurde bei 58,6 % der Befunde mit Pap IIIG eine Histologie durchgeführt; zusätzlich erfolgte bei 31 % der Fälle eine Wiederholung der Zytologie. In 90,2 % der Befunde mit Pap IV und bei allen Befunden mit Pap V lag eine Histologie vor.
Pap IV: 68 % der Fälle Konisation, Pap V: 65 % der Fälle Biopsie		Bei Pap IIIG Befunden (n=82) erfolgte in 54 % der Fälle (n=44) eine Kürettage, in 12 % (n=10) eine Biopsie und in 13 % (n=11) eine Konisation bzw. eine Hysterektomie. Bei Pap IV (n=341) erfolgte in 68 % der Fälle (n=232) eine Konisation, in 13 % (n=45) eine Biopsie, in 14 % (n=47) eine Kürettage und in 4 % (n=12) eine Hysterektomie. Bei Vorliegen von Pap V Befunden (n=20) wurde in 65 % (n=13) eine Biopsie, zweimal eine Konisation, dreimal eine Kürettage und dreimal eine Hysterektomie durchgeführt (In der Behandlung einer Patientin können mehrere Prozeduren durchgeführt werden, die Summe der Prozentsätze kann daher über 100 % liegen.)

4.4 Organisatorische und logistische Voraussetzungen für die Implementierung eines HPV-Tests in Österreich

Ablauf der HPV-Testung und Veränderungen im Arbeitsablauf

Der HPV-Test wird in der Implementierungsliteratur als disruptive Technologie beschrieben. Das bedeutet, dass die Implementierung eines HPV-Tests mit einer erheblichen organisatorischen und „kulturellen“ Veränderung einhergeht [97], die den gesamten Prozess von der Information der Frauen bis zur Abklärung positiver Befunde betrifft. Nachfolgend werden in der Literatur zu erwartende Veränderungen, Hindernisse und nötige Maßnahmen für eine erfolgreiche Implementierung beschrieben.

HPV-Test = disruptive Technologie → erhebliche organisatorische und kulturelle Veränderungen

Kommunikation und Information für Screening-Teilnehmerinnen

Unabhängig davon, ob ein HPV-Test als Abklärungstest oder primärer Screening-Test verwendet wird, sind in einem ersten Schritt die Frauen über die für das Screening relevante Erkrankung, die Art des Tests, den Untersuchungsablauf sowie die Interpretation des Ergebnisses in verständlicher Form aufzuklären. Die wichtigsten Botschaften, die in der Kommunikation mit den Screening-Teilnehmerinnen enthalten sein sollten, werden im Folgenden pro Themenbereich aufgelistet [98]:

zuerst: Aufklärung Informationen zum Screening, zu möglichen Testmethoden, Interpretation von Ergebnissen

Gebärmutterhals (Zervix-)krebs

- ✧ Gebärmutterhalskrebs tritt auf, wenn ein abnormales Wachstum von Gebärmutterhalszellen vorliegt.
- ✧ Gebärmutterhalskrebs wird durch eine anhaltende Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen verursacht.

Kommunikation zum Zervixkarzinom

Humaner Papillomavirus

- ✧ HPV ist ein sehr verbreitetes Virus, das durch sexuellen Kontakt übertragen wird.
- ✧ Die Mehrheit der Menschen wird im Laufe ihres Lebens von humanen Papillomaviren infiziert.
- ✧ In den meisten Fällen wird die HPV-Infektion von der körpereigenen Immunabwehr erfolgreich bekämpft.
- ✧ Einige HPV-Infektionen bleiben bestehen. Dies kann zu Veränderungen am Gebärmutterhals führen.

zum Humanen Papillomavirus (HPV)

Zusammenhang zwischen HPV und Gebärmutterhals (Zervix-)krebs

- ✧ Eine anhaltende Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen ist die Ursache für Gebärmutterhalskrebs.
- ✧ Wenn HPV-Infektionen nicht erkannt und behandelt werden, können sie Präkanzerosen im Gebärmutterhals verursachen, welche sich zu Gebärmutterhalskrebs entwickeln können. Es wird geschätzt, dass dieser Prozess 10 bis 15 Jahre benötigt.
- ✧ Eine HPV-Infektion bedeutet nicht, an Krebs erkrankt zu sein.

zum Zusammenhang zwischen HPV & Gebärmutterhalskrebs

HPV-Test

- ✧ Ein HPV-Test kann ermitteln, ob eine HPV-Infektion im Gebärmutterhals vorliegt.
- ✧ Der HPV-Test wird bei einer gynäkologischen Untersuchung durchgeführt. Die Zellprobe aus der Umgebung des Gebärmutterhalses wird mit

zum HPV-Test

einer kleineren Bürste entnommen. Danach wird das Material in einen Transportbehälter überführt und in das Labor zur Analyse geschickt.

HPV-Testergebnisse

HPV-Testergebnisse

- ✦ Die Testergebnisse werden im Allgemeinen als HPV-positiv oder HPV-negativ angegeben.
- ✦ Ein negatives Ergebnis bedeutet, dass keine HPV-Infektion im Gebärmutterhals gefunden wurde.
- ✦ Ein positives Ergebnis bedeutet, dass eine HPV-Infektion festgestellt wurde und dass andere Tests oder Untersuchungen nötig sind.

Kritik an Ausweitung des Screening-Intervalls zu erwarten → Aufklärung vor Implementierung wichtig

Da die Implementierung eines HPV-Tests, wenn sie den EU-Empfehlungen folgt, mit einer Ausweitung des Screening-Intervalls einhergehen sollte, wurden in anderen Ländern Unsicherheiten und Kritik von Frauen beschrieben, die kürzere Intervalle gewohnt waren. Daraus wurde abgeleitet, dass die Information für die Frauen eine gut verständliche Erklärung für die Änderungen beinhalten muss, um dem zu erwartenden Argument zu begegnen, dass ihnen eine Leistung vorenthalten wird. Diese Aufklärung und die geplante Neuerung sollten bereits deutlich vor dem Start eines geänderten Programms erfolgen. Es wird außerdem vorgeschlagen, mehrere Disseminationskanäle (schriftlich, online, verbal) zu nutzen [97, 99].

Abstrichabnahme

dann: Abstriche durch FachärztInnen für Gynäkologie und praktische ÄrztInnen

Zur Abnahme des Zellmaterials sind in Österreich die praktischen ÄrztInnen bzw. die FachärztInnen für Gynäkologie berechtigt. Internationale Erfahrungen haben gezeigt, dass die von Seiten der Ärzteschaft notwendige Bereitschaft zu Veränderung mit Fortbildungen und Informationsmaterialien unterstützt werden soll [97]. Es wurde beobachtet, dass die ÄrztInnen sehr rasch neue Tests anwenden, während die weiteren Vorgaben in den Screening-Programmen und Leitlinien häufig ignoriert werden (z. B. wurden jüngere Frauen in kürzeren Intervallen, als empfohlen, gescreent) [97]. Dem wurde etwa in den Niederlanden damit begegnet, dass Abstriche, die außerhalb des definierten Rahmens abgenommen werden, nicht öffentlich bezahlt werden [100]. Zudem wurden konkrete Kommunikationsstrategien eingesetzt [97].

Anreize zur Umsetzung größerer Screening-Intervalle nötig

weitere: Bedingungen für den Transport des Zellmaterials

Im Gegensatz zum Pap-Abstrich, bei dem das Zellmaterial sofort auf einen Objektträger aufgebracht und fixiert wird, muss im Falle eines nachfolgenden HPV-DNA Tests, das Material in ein Gefäß mit Konservierungsflüssigkeit (Transportmedium) übergeführt werden. Dieses Transportmedium sollte entsprechend den Empfehlungen des Herstellers für den verwendeten HPV-Test optimiert sein. Des Weiteren sollte der Transport in das Labor unter den vom Hersteller geforderten Bedingungen durchgeführt werden, um eine Degradation der DNA (enzymatischer Abbau, welcher nachfolgende Untersuchungen beeinträchtigen würde bzw. zu falsch-negativen Ergebnissen führen könnte, Anm.) zu verhindern.

Schulungen zur korrekten Abnahme und Transport

Generell sollte bei der Abstrichabnahme folgendes beachtet werden (Auszug aus [98]):

- ✦ Die Materialentnahme sollte mit geeigneten (von den entsprechenden Herstellern empfohlenen) zervikalen Bürsten (cervical brush) durchgeführt werden.
- ✦ Vaginale Cremes (Anti-Mykotika), Mittel zur Kontrazeption bzw. Hygieneprodukte können das Ergebnis verfälschen (falsch positive Ergebnisse) und sollten daher vor der Materialentnahme nicht angewendet werden.

- ✱ Die Bürsten sollten bei schwangeren Frauen nicht verwendet werden.
- ✱ Eine Kreuzreaktion mit dem Plasmid pBR322⁴ kann auftreten und zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Labordiagnostik und Laborkapazität

Im Labor, wo die Isolation der DNA sowie die nachfolgende Analyse stattfinden, können die Proben entweder gleich verarbeitet werden oder eine bestimmte Zeit (entsprechend den Vorgaben des Herstellers) im Kühlschrank gelagert werden. Im Gegensatz zur zytologischen Begutachtung können alle Schritte der Probenverarbeitung (Extraktion der DNA, das Testverfahren selbst, Ablesung/Interpretation der Resultate) automatisiert durchgeführt werden, d. h. in Abhängigkeit der verwendeten Geräte können mehrere Proben parallel verarbeitet werden. Dadurch kann zum einen eine hohe Durchsatzrate garantiert werden, zum anderen verringert sich dadurch die Variabilität der Testresultate – nicht nur innerhalb eines Labors, sondern auch von verschiedenen Laboren untereinander – entscheidend [6].

Bei den für den Nachweis notwendigen Geräten handelt es sich zum einen um ein DNA-Extraktionsgerät, zum anderen um ein Analysegerät in Abhängigkeit vom verwendeten Testsystem, sowie (abhängig von der Durchsatzrate) um zusätzliche Pipettierroboter. Da österreichweit einheitliche Regelungen fehlen, liegt die Auswahl der entsprechenden Geräte als auch des verwendeten HPV-DNA Tests in der Entscheidung der einzelnen Labore bzw. den Krankenanstalten selbst.

In diesem Zusammenhang wurde in Implementierungsstudien darauf hingewiesen, dass bei der Umstellung auf HPV-basiertes Primärscreening Kosten für die Anschaffung neuer Geräte und Reagenzien anfallen. Bei Implementierung des HPV-Tests als Primärtest sind aufgrund deutlich größerer Volumina sinkende Durchschnittskosten zu erwarten [97]. Ebenso wurde beschrieben, dass die Verringerung der zytologischen Proben und die gleichzeitige Automatisierung, die der HPV-Test mit sich bringt, eine verstärkte Zentralisierung (inkl. Mindestmengen pro Jahr) zur Folge haben können. Diese kann wiederum eine logistische Herausforderung (zeitgerechte Probenablieferung) beim Probentransport mit sich bringen [97].

Die Durchführung der Labordiagnostik obliegt in beiden Fällen (zytologische Untersuchung der Zellen mittels Pap-Färbung oder HPV Nachweis mittels HPV-DNA Test), da es sich um humanes Material handelt, Biomedizinischen AnalytikerInnen (BMA). Deren Ausbildung ist in Österreich im Bundesgesetz über die Regelung der gehobenen medizinisch-technischen Dienste (MTD-Gesetz) festgeschrieben und umfasst sowohl zytologische als auch molekularbiologische Inhalte. Fortbildungen werden sowohl von *biomed austria*, dem österreichischen Berufsverband der Biomedizinischen AnalytikerInnen, als auch von Seiten der ÖGZ angeboten. Aus anderen Ländern wurde berichtet, dass es durch die Umstellung zu einem geringeren Personalbedarf im Bereich der Zytologie kommen kann. Hier sind konkrete Berechnungen und gegebenenfalls zeitgerecht Umschulungen nötig oder andere Einsatzgebiete zu identifizieren [97].

**Analyse im Labor:
Probenverarbeitung**

**hohe Durchsatzrate,
geringere Variabilität
der Testresultate**

**Entscheidung
zur Auswahl der
Analysegeräte bzw.
HPV-DNA Tests liegt
bei einzelnen Labors**

**sinkende
durchschnittliche
Kosten durch größere
Anzahl an HPV-Tests
durch Primärtestung
zu erwarten**

**Analyse des Materials:
Biomedizinische
AnalytikerInnen**

⁴ Vor allem in molekularbiologischen Laboren kann es zur Verwendung einer Vielzahl von Plasmiden (modifizierte, ringförmige DNA aus Bakterien) kommen. Möglicher Kontamination kann bzw. muss durch entsprechende räumliche Trennung der Arbeitsplätze sowie einer sorgfältigen Arbeitsweise entgegengewirkt werden (Anm.)

**Anzahl der nötigen HPV-Testzentren bis dato noch unklar
→ Informationen zur genauen Zielbevölkerung, Screening-Intervall, Testsystem notwendig**

Die Frage zur Anzahl an HPV-Testzentren in Österreich kann zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht beantwortet werden, da vorab grundsätzliche Entscheidungen (z. B. organisiertes System und Verwendung eines HPV-DNA Tests als primären Screening-Test oder Beibehaltung des opportunistischen Screenings mit unterschiedlichen Optionen einer Integration eines HPV-Tests), und konkrete Parameter des Screening-Programms definiert werden müssen. Diese umfassen u. a. die genaue Definition der Zielbevölkerung, des gewählten Screening-Intervalls sowie die Auswahl eines geeigneten Testsystems (Assay). Zusätzlich müsste noch der Grad der Automatisierung in der DNA-Extraktion als auch in der anschließenden Nachweismethode in Betracht gezogen werden. Zwei Beispiele europäischer Länder (Schweden, Deutschland) zeigen, dass spezialisierte HPV-Labore zwischen 800.000 und 1.000.000 Proben pro Jahr abarbeiten können [101].

keine Richtlinien für Qualitätssicherung in Laboren für HPV-Tests

Im Gegensatz zur zytologischen Untersuchung (siehe Qualitätskriterien der ÖGZ [96]), konnten für Labore, welche HPV-Tests durchführen, keine österreichischen Richtlinien in Bezug auf qualitätssichernde Maßnahmen identifiziert werden. Grundsätzlich gelten jedoch die Bestimmungen gemäß der Verordnung für die Verwendung von biologischen Arbeitsstoffen [102].

Interpretation der Befunde

Die Bestätigung der Analyse bzw. der Interpretation der Befunde ist Aufgabe des entsprechenden Facharztes/der Fachärztin. Die Zytologie ist dabei dem medizinischen Fach der Pathologie zugeordnet, der molekularbiologische Nachweis ist meist einem Facharzt/einer Fachärztin für Labormedizin unterstellt.

möglicher Anstieg an Kolposkopien bei Nichteinhaltung der Leitlinien

Kolposkopie

Die niedrigere Spezifität und die korrespondierende höhere Sensitivität eines HPV-Tests lassen einen Anstieg an Kolposkopien erwarten (siehe auch Kapitel 4.5) und wurden in anderen Ländern bereits beobachtet. Teilweise war der Anstieg wesentlich höher, als prognostiziert wurde [99]. Als Gründe für einen überdurchschnittlichen Anstieg wurden genannt, dass sich die FachärztInnen nicht an die Leitlinien gehalten haben und bei wesentlich jüngeren Frauen in kürzeren Intervallen ein HPV-Test durchgeführt wurde, als die Programme vorsahen; oder dass statt alleinigem HPV-Test eine Ko-Testung durchgeführt wurde. Dies wurde unter Umständen dadurch forciert, dass die Software in den medizinischen Praxen inkonsistent mit den Leitlinien war oder vorab ungenügende Information erfolgte [99]. Bei der Triage kann die Spezifität zusätzlich beeinträchtigt werden, wenn die Laborfachkräfte den HPV-Status einer Probe kennen und daher bei der zytologischen Beurteilung beeinflusst sind. Es wurde festgestellt, dass es hierbei häufiger zu falsch-positiven Befunden kam [97]. Die Folge sind häufigere Fehlbehandlungen und höhere Kosten.

Notwendig: Definition der Intervalle & Eintrittsalter, Qualitätssicherung, Refundierung, Register, etc.

Strategien, um dem entgegenzuwirken sind: das Screening-Intervall und – Alter entsprechend der Evidenz zu definieren (werden zu junge Frauen gescreent, bei denen eine HPV-Infektion sehr häufig auftritt, besteht das Risiko viele transiente Infektionen zu detektieren); qualitätsgesicherte Durchführung eines Abklärungstest nach einem positiven HPV-Test vor einer weiteren Behandlung; Refundierungsmodelle, bei denen HPV-Tests außerhalb der Programme nicht bezahlt werden; Register; Aufklärung/Weiterbildung [97].

gestaffelte Einführung des HPV-Tests

Um allfällige Engpässe und Wartezeiten durch einen vorübergehenden Anstieg der Kolposkopien zu vermeiden, wurde in einigen Ländern (z. B. Italien) der HPV-Test für unterschiedliche Altersgruppen gestaffelt eingeführt [97].

Ausbildung und Training der beteiligten GesundheitsdienstleisterInnen

Unabhängig davon, ob der HPV-Test als Abklärungstest oder im primären Screening verwendet wird, sollte das Abnahmepersonal (in Österreich: die FachärztInnen für Gynäkologie, Anm.) bzgl. der HPV-Diagnostik und der Interpretation der Resultate aufgeklärt und entsprechend geschult werden. Da eine HPV-Infektion grundsätzlich als sexuell übertragbare Krankheit gilt und damit eine mögliche Stigmatisierung betroffener Patientinnen nicht ausgeschlossen werden kann, sollten zusätzlich Aspekte der Gesprächsführung Teil der Fort- und Weiterbildung sein [98].

Des Weiteren sollte dieselbe Personengruppe regelmäßig an Schulungen bzgl. der korrekten Abnahme bzw. des Transports der Proben inklusive der Verwendung eines geeigneten Transportmediums [103] teilnehmen, da die Qualität des Testergebnisses eng mit der Qualität der Probe verbunden ist [95]⁵.

Eine Umfrage in Großbritannien bzgl. des Wissens und der Einstellung zu HPV unter professionellen GesundheitsdienstleisterInnenausreichend gutes Verständnis, allerdings gab es Nachholbedarf zu HPV-Infektionen von Männern. Die erreichte Punktezahl war eng mit dem zeitlichen Abstand zur Schulung verknüpft, wobei das Pflegepersonal und die FachärztInnen von Abteilungen, welche Kolposkopien durchführen, über den höchsten Wissensstand verfügten. Rund ein Drittel der TeilnehmerInnen schlug Verbesserungen (erhöhte Frequenz, Themen) für Schulungs- bzw. Fortbildungsmaßnahmen vor [104].

Qualitätskriterien

Unabhängig davon, ob der HPV-Test als Abklärungstest oder als primärer Screening-Test eingesetzt wird, sind die Empfehlungen gemäß den **European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening** (siehe Empfehlung 1.35 in [75]) zu befolgen:

- ✿ Wie auch bei zytologischen Untersuchungen sollte der HPV-Nachweis nur an Proben durchgeführt werden, welche in qualifizierten Laboren prozessiert und analysiert wurden.
- ✿ Die Akkreditierung der Labore sollte durch eine autorisierte Stelle und nach internationalen Standards erfolgen.
- ✿ Das Labor sollte ein Minimum von 10.000 Tests pro Jahr durchführen.

Wird der HPV-Test als primärer Screening-Test eingesetzt, sind zusätzlich die bereits in Kapitel 4.2.1 beschriebenen Empfehlungen bezüglich Eintrittsalter und Screening-Intervall zu beachten.

Schulungen für Abnahme und Interpretation

Gesprächsführung wichtig, da HPV-Infektion sexuell übertragbare Krankheit ist

Wissen und Verständnis um HPV-Infektionen

Europ. Leitlinie: Qualitätsstandards

Akkreditierung von Laboren

Mindestmengen

⁵ Bei zytologischen Untersuchungen ermöglicht die regelmäßige Evaluation (im Rahmen des freiwilligen Qualitätsprogramms der ÖGZ) den teilnehmenden Labors das Ausmaß an nicht-korrekt abgenommenen Proben zu ermitteln. Ein Feedback an die einsendenden ÄrztInnen ist dadurch möglich, wird aber nur in geringem Ausmaß angenommen.

Änderungen im Patientinnenfluss bzw. Gesamtprozess

Einsatz des HPV-Tests als Abklärungstest

Zur Abklärung:
bei Verwendung
des konventionellen
Pap-Tests zur Abklärung
neue Probe notwendig

Bei Einsatz des HPV-Tests als Abklärungstest müssen alle Frauen mit einem auffälligen Pap-Befund den/die behandelnde/n Gynäkologen/in ein zweites Mal für eine wiederholte Materialentnahme aufsuchen. Im Rahmen des derzeit bestehenden opportunistischen Vorgehens ist es Aufgabe des/der behandelnden Arztes/Ärztin, die Patientin vom Ergebnis der Untersuchung in Kenntnis zu setzen und über die weitere Vorgehensweise zu informieren.

bei Dünnschicht-
zytologie neue
Probenentnahme
nicht notwendig

Würde anstatt einer konventionellen Zytologie die Methode der Dünnschichtzytologie (LBC) angewendet werden, könnten für den HPV-Abklärungstest Teile des bereits vorhandenen (in der Zwischenzeit aufbewahrten) Materials verwendet werden. Eine erneute Einladung der Frau inkl. Probenentnahme sowie eine erneute Wartezeit bis zum Vorliegen des Ergebnisses könnten dadurch verhindert werden.

Einsatz des HPV-Tests als primärer Screening-Test

bei HPV-Test als
primärer Test
Umgestaltung auf ein
organisiertes Screening
notwendig

Bei Einsatz des HPV-Tests als primärer Screening-Test müsste (entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Richtlinien) eine Umgestaltung des gesamten Screening-Prozesses auf ein organisiertes, die gesamte Bevölkerung umfassendes Screening [37, 75] erfolgen. Ein davon abweichender Einsatz kann aufgrund der Charakteristika des HPV-DNA Tests nicht befürwortet werden, da die Einhaltung der Screening-Intervalle und die geforderten Maßnahmen zur Qualitätskontrolle nicht eingehalten werden können [74].

organisiertes Screening:

Gemäß den Empfehlungen der **European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening** sind vor der Einführung eines organisierten Screening-Programms folgende Punkte zu beachten:

ausführliche Planung,
Machbarkeitsstudien,
Pilotierungen,

✦ Vor der konkreten Umsetzung sollte eine ausführliche Planung, sowie Machbarkeitsstudien und Pilotprogramme durchgeführt werden (Supplement 2, Empfehlung 2.4 [75]).

Ressourcen
...
notwendig

✦ Eine besondere Aufmerksamkeit ist sowohl bei der Auswahl der primären Testmethode als auch bei der Entwicklung und Überprüfung der erforderlichen Kapazitäten einschließlich des Aufbaus einer umfassenden Qualitätssicherung erforderlich (Supplement 2, Empfehlung 2.5 [75]).

✦ Die Einführung eines neuen, bevölkerungsbezogenen Zervixkarzinom-Screening-Programms sollte von einer Stelle, welche mit einer umfassenden Autonomie und den entsprechenden Ressourcen ausgestattet ist, koordiniert werden (Supplement 2, Empfehlung 2.6 [75]).

Monitoring entlang
der in Europ. Richtlinie
definierten
Leistungsparameter

✦ Die Überwachung (Monitoring) des bevölkerungsbezogenen Zervixkarzinom-Screening-Programms sollte die in den europäischen Richtlinien definierten Leistungsparameter umfassen (Supplement 2, Empfehlung 2.14 [75]). Darüber hinaus ist der Aufbau und die Etablierung eines Informationssystems für das Monitoring und die Evaluation der verschiedenen Ebenen (Einladungssystem, Beratung/Information, Abnahme, Befundung, zeitnahe Abklärung, Nachsorge, vollständige Dokumentation etc.) wichtig [85, 98]. Dieses zentrale Datenregister würde es ermöglichen, Patientinnen-relevante Endpunkte zu analysieren sowie die Leistung des Vorsorgeprogramms durch Abfrage der entsprechenden Parameter zu evaluieren und darauf basierend regelmäßige Berichte zu erstellen [98].

Um die patientenbezogenen Endpunkte sowie die definierten Leistungsparameter des Screening-Programms analysieren zu können, ist der Aufbau eines entsprechenden Informationssystems notwendig. Dieses kann entweder in dezentralisierter Form in den verschiedenen Gesundheitsdienstleistungsbetrieben aufgebaut oder an einer zentralen Stelle etabliert werden.

Faktoren, welche dabei berücksichtigt werden sollten, sind beispielsweise die folgenden [85, 98]:

- ❖ Erstellen geeigneter Formulare zur Dateneingabe.
- ❖ Schulung aller beteiligten Personen in der Verwendung des datenverarbeitenden Systems.
- ❖ Für jeden Prozessschritt: Bestellung eines Verantwortlichen/einer Verantwortlichen, welche/r für die Verwaltung des Systems, die Sammlung der Daten und die Berichterstellung zuständig ist.
- ❖ Eine Verknüpfung der Daten über alle beteiligten Ebenen hinweg ist zu gewährleisten.

Aufbau eines Informationssystems

systematische Sammlung der patientenbezogenen Daten,

Dokumentation

Auf der Ebene der einzelnen Gesundheitsdienstleister sollten folgende Informationen gesammelt werden (siehe Tabelle 4.4-1):

Tabelle 4.4-1: Aufgabenverteilung für die Datenerhebung

Verantwortliche Stelle	Parameter	Beschreibung
Den Screening-Test durchführende Stelle	Teilnehmerinnenrate	Anzahl der getesteten Frauen, pro Jahr
	Altersgruppe	Anzahl der getesteten Frauen pro Altersgruppe (in Prozent der Gesamtanzahl), pro Jahr
HPV-Labor	Anteil an positiv getesteten Frauen	Anzahl an Frauen mit einem positiven Testergebnis (in Prozent aller getesteten Frauen), pro Jahr
	Qualität der HPV-Testung	Anteil an positiven HPV-Tests (in Prozent aller durchgeführten HPV-Tests), pro Jahr
	Prozessierungszeit	Anzahl aller durchgeführten HPV-Tests, deren Ergebnis in den vergangenen drei Wochen berichtet wurde, dividiert durch die Anzahl aller in der gleichen Zeitperiode erhaltenen Proben.
Einheiten zur weiteren Diagnosestellung und Behandlung	Anteil an Frauen mit präkanzerösen Läsionen	Anteil der Frauen mit (bestätigten) präkanzerösen Läsionen (in Prozent aller Frauen, bei denen eine Kolposkopie durchgeführt wurde.)
	Behandlung von Frauen mit positivem HPV-Testergebnis	Anteil an Frauen, welche eine Therapie erhielten im Vergleich zu allen Frauen mit einem HPV-positiven Testergebnis, pro Jahr
	Anteil an Frauen mit invasivem Tumor	Anteil der Frauen mit (bestätigten) invasiven Tumor (in Prozent aller Frauen, bei denen eine Kolposkopie durchgeführt wurde), pro Jahr
	Behandlung von Frauen mit Tumoren	Anteil der Frauen, welche eine Therapie erhielten, im Vergleich zu allen Frauen, bei denen ein Tumor diagnostiziert wurde, pro Jahr

Abkürzung: HPV – *humanes Papillomavirus*

Quelle: [98]

In der Implementierungsliteratur wird angeführt, dass die mit einer Einführung des HPV-Tests als Primärtest verbundene Verlängerung des Screening-Intervalls, Einladungssysteme von niedriger Qualität, mangelnde Weiterbildung des betroffenen Gesundheitspersonals und Aufklärung der Frauen zu einer sinkenden Teilnehmerate führen kann [97].

weitere Anforderungen	Ein bevölkerungsbezogenes Zervixkarzinom-Screening-Programm sollte daher zusätzlich weitere Kriterien erfüllen, um eine hohe Teilnehmerate zu gewährleisten (Supplement 2, Empfehlung 2.7-2.12 [75]):
kostenfrei	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Die Screening-Untersuchungen selbst sollten für alle teilnehmenden Frauen entweder kostenlos oder mit einem nur geringen Selbstbehalt verbunden sein (unabhängig davon, ob es sich um Zytologie- oder HPV-basierte Assays handelt).
Einladungsschreiben	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Persönliche Einladungsschreiben sollten einen fixen Termin (sowie Informationen über die Möglichkeit der Änderung desselben) enthalten.
Erinnerungen	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Frauen, die nicht an Screenings teilnehmen, sollten eine persönliche Erinnerung an die Screening-Untersuchung erhalten. Diese Maßnahme sollte in Briefform inklusive einer fixen Terminvorgabe (sowie Informationen über die Möglichkeit der Änderung derselben) umgesetzt werden. ✦ Ein zweiter Einladungsbrief sollte im Fall einer noch immer ausstehenden Screening-Teilnahme verschickt werden. ✦ Die Einladungen können auch per Telefon erfolgen, sofern Frauen, die nicht über Telefon erreichbar sind, einen Erinnerungsbrief erhalten. ✦ Die Möglichkeit der selbstständigen Probenentnahme (self-sampling) sollte für Frauen, die nicht an einer HPV-Screening-Untersuchung teilnehmen, verfügbar sein, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass diese selbstständige Probenentnahme im Rahmen eines organisierten, bevölkerungsbasierten Screening-Programms mit sorgfältiger Überwachung und Bewertung der Ergebnisse durchgeführt wird.
SR zu Interventionen zur Steigerung der Teilnehmeraten	Die Ergebnisse eines systematischen Reviews, welcher den Effekt unterschiedlicher Interventionen untersuchte, mit deren Hilfe die Teilnehmerate bei Zervixkarzinom-Screenings erfolgreich gesteigert werden konnte, zeigte, dass die Verwendung von Einladungen am effektivsten war. Aufgrund geringer Studienanzahl und der niedrigen methodologischen Qualität waren die Aussagen zu anderen Interventionen (wie die Setzung von ökonomischen Anreizen, Verbesserungen im Untersuchungsablauf, Beratungen) begrenzt [105]. Ein anderer systematischer Review konnte zeigen, dass die Verwendung von Informationsmaterial zu Gebärmutterhalskrebs die Teilnehmerate um mehr als das Zweifache erhöhte. Ebenso kann die Teilnehmerate nahezu verdoppelt werden, wenn Frauen die Möglichkeit geboten wird, das Zellmaterial selbst abzunehmen. Signifikante Effekte konnten auch durch Einladungen mit fixierten Terminen sowie Erinnerungsbriefe erzielt werden. [106].
Einladungen am effektivsten	
selbständige Probenentnahme	Die Möglichkeit der Selbsttestung wird in einigen Ländern bereits umgesetzt. In den Niederlanden wird etwa jenen Frauen, die nicht auf die Einladung reagieren, ein Test-Kit zugesendet. Alternativ wurde beschrieben, diesen Frauen zunächst die Option, sich einen Test zusenden zu lassen, anzubieten, um Kosten für nicht benützte Tests zu vermeiden. Gegenüber der Selbsttestung gibt es allerdings auch Vorbehalte, etwa, dass sie eine schlechtere diagnostische Performance aufweisen und dass durch die Testung daheim Gelegenheiten verpasst werden, im Rahmen der Abstrichentnahme andere Gesundheitsthemen (z. B. sexuell übertragbare Erkrankungen) oder Verhütung anzusprechen [97].

Zugangsregelungen

Einsatz des HPV-Tests als Abklärungstest

Der Einsatz des HPV-Tests als Abklärungstest wird derzeit (im Verdachtsfall) durch die Krankenkasse bezahlt, allerdings erfolgt eine Kontingentierung auf 6 % der Fälle pro einsendenden Gynäkologen bzw. Gynäkologin und Quartal [89]. Dadurch könnte manchen Frauen der Zugang zu einem öffentlich finanzierten HPV-Test verwehrt bleiben.

**derzeit
Kontingentierung
bei Abklärungen mit
HPV-Tests: 6 %**

Einsatz des HPV-Tests als primärer Screening-Test

Beim Einsatz des HPV-Tests als primärer Screening-Test würde die Umwandlung des aktuell opportunistischen Gebärmutterhalskrebs-Screening-Programms in ein organisiertes System für die gesamte Zielpopulation einen gesicherten und gleichberechtigten Zugang ermöglichen, sofern die Kosten der Teilnahme öffentlich getragen werden. Vorab muss jedoch klar definiert werden, welche Frauen Teil der Zielgruppe sind (Altersgrenzen, Ein- und Ausschlusskriterien), aber auch welche Frauen aufgrund anderer Grunderkrankungen (z. B. Immunschwäche) ein erhöhtes Risiko für infektiöse Erkrankungen wie HPV-Infektionen und damit Gebärmutterhalskrebs aufweisen und damit möglicherweise anderen Altersgrenzen und Screening-Intervallen unterliegen würden.

**gesicherter und
gleichberechtigter
Zugang am ehesten in
organisiertem Screening**

4.5 Budgetfolgenabschätzung ausgewählter Zervixkarzinom-Screening-Strategien in Österreich

Zur Beantwortung der sechsten Forschungsfrage (siehe Kapitel 2.2) werden in dem folgenden Kapitel die Ergebnisse zur Abschätzung von Budgetfolgen der modellbasierten Simulation der vorab festgelegten sieben Zervixkarzinom-Screening-Strategien (siehe Tabelle 3.5-1) sowie deren gesundheitsbezogener Nutzen präsentiert. Die Ergebnisse beinhalten die zu erwartenden durchschnittlichen Gesamtnettokosten- und gesundheitsbezogener Nutzengrößen pro Jahr für die sieben selektierten Screening-Strategien unter der Annahme des vollständigen Nutzens (siehe Kapitel 3.5). Auf Grund dieser Annahme basieren die Veränderungen der Gesamtnettokosten und gesundheitsbezogenen Nutzenparameter über die Jahre (2019-2021) ausschließlich auf demografischen Veränderungen.

**Budgetfolgen und
Nutzen 7 ausgewählter
Zervixkarzinom-
Screening-Strategien,
Darstellung der
Ergebnisse für 3 Jahre
(2019-2021)**

4.5.1 Basisfallanalysen

In den Basisfallanalysen wurden für die gesamte österreichische weibliche Screening-berechtigte Bevölkerung (ab 18 Jahren) pro Jahr

- ✦ die **Gesamtnettokosten** (inkl. Screening, Abklärungsdiagnostik, Therapie und Nachsorge),
- ✦ die **Anzahl der durchgeführten Kolposkopien**,
- ✦ die diagnostizierten invasiven **Zervixkarzinomneuerkrankungen** und
- ✦ die **Zervixkarzinomtodesfälle**

für die sieben ausgewählten Screening-Strategien berechnet. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Basisfallanalysen für die Jahre 2019-2021 präsentiert.

**Endpunkte der
Analysen:
Gesamtnettokosten,
Anzahl an Kolposkopien,
Neuerkrankungen,
Todesfälle**

Gesamtnettokosten

Überblick über
Gesamtnettokosten pro
Jahr für 2019-2021

Tabelle 4.5-1 bietet einen Überblick über die Gesamtnettokosten pro Jahr für jede der untersuchten Zervixkarzinom-Screening-Strategien, sowie die Summe der Gesamtnettokosten über die Jahre 2019-2021.

Tabelle 4.5-1: Gesamtnettokosten für jede Screening-Strategie für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)

Screening-Strategie	Gesamtnettokosten (2019)	Gesamtnettokosten (2020)	Gesamtnettokosten (2021)	Gesamtnettokosten (2019-2021)
A.1.	98,3 Mio.	98,1 Mio.	97,9 Mio.	294,3 Mio.
A.2.	91,1 Mio.	91,0 Mio.	90,8 Mio.	272,9 Mio.
B	164,8 Mio.	164,5 Mio.	164,1 Mio.	493,5 Mio.
C.1.	146,1 Mio.	146,0 Mio.	145,9 Mio.	438,0 Mio.
C.2.	99,2 Mio.	99,3 Mio.	99,0 Mio.	297,6 Mio.
D.1.	145,9 Mio.	146,0 Mio.	147,0 Mio.	438,9 Mio.
D.2.	141,2 Mio.	142,4 Mio.	142,1 Mio.	425,7 Mio.

Gesamtnettokosten für das Jahr 2021:
Strategie C.2. ähnliche Gesamtnettokosten als jährliches Pap-Screening (Strategie A)
höchste Gesamtnettokosten bei jährlicher HPV-Pap Ko-Testung (Strategie B) → teurer als organisiertes Screening mit HPV ab 30 Jahren alle 3 Jahre (Strategie D)

Nachfolgend werden die Gesamtnettokosten der sieben Screening-Strategien für das Jahr 2021 dargestellt:

- ✳ Die Screening-Strategie A.2. (*opportunistisch, ab 18 Jahre, primärer Test: Pap alleine, 1x jährlich, Abklärung nach Leitlinie 2018*) erweist sich als die günstigste der sieben ausgewählten Screening-Strategien mit Gesamtnettokosten von durchschnittlichen € 90,8 Millionen.
- ✳ Die zweitgünstigste der sieben Screening-Strategien ist die Strategie A.1. (*opportunistisch, ab 18 Jahre, primärer Test: Pap alleine, 1x jährlich, Abklärung nach Leitlinie 2008*) mit durchschnittlichen Gesamtnettokosten von € 97,9 Millionen.
- ✳ Die Screening-Strategie C.2. (*opportunistisch, 18-29 Jahre → primärer Test: Pap alleine 1x jährlich, Abklärung Leitlinie 2018; ab 30 Jahre → HPV-Pap Ko-Testung, alle 2 Jahre*) führt zu durchschnittlichen Gesamtnettokosten von € 99,0 Millionen.
- ✳ Im Vergleich zur Strategie C.2. resultiert die Strategie C.1. (*opportunistisch, 18-29 Jahre → primärer Test: Pap alleine 1x jährlich; Abklärung nach Leitlinie 2018: ab 30 Jahre → HPV-Pap Ko-Testung, 1x jährlich*) in höheren Gesamtnettokosten von durchschnittlich € 145,9 Millionen.
- ✳ Die beiden organisierten Zervixkarzinom-Screening-Strategien D.1. und D.2. (*organisiert, 20-29 Jahre (D.1.) oder 25-29 Jahre (D.2.) → primärer Test: Pap alleine, alle 3 Jahre, Abklärung Leitlinie 2018; ab 30 Jahre → primärer Test: HPV alleine, alle 3 Jahre*) ergeben Gesamtnettokosten von durchschnittlich € 147,0 Millionen (D.1.) und € 142,1 Millionen (D.2.).
- ✳ Die teuerste der sieben Screening-Strategien ist die Strategie B (*opportunistisch, ab 18 Jahre, Primärtestung: HPV-Pap Ko-Testung, 1x jährlich*) mit Gesamtnettokosten von durchschnittlich € 164,1 Millionen.

Insgesamt zeigen die Basisfallanalysen, dass die Screening-Strategien mit einem organisierten Screening mit HPV-Testung (D.1. und D.2.) ab einem Alter von 30 Jahren und einem Pap-Primärscreening im Alter von 20-29 Jahren im drei-Jahresintervall zwar deutlich teurer sind als die derzeit etablierten Strategien mit einem opportunistischen jährlichen Pap-Primärscreening (A.1., A.2.), jedoch deutlich günstiger als ein jährliches opportunistisches Screening mit HPV-Pap Ko-Testung für Frauen ab einem Alter von 18 Jahren (Strategie B) oder ab 30 Jahren (Strategie C.1.) sind. Ein opportunistisches Screening mit einer HPV-Pap Ko-Testung für Frauen ab 30 Jahren in einem Screening-Intervall von zwei Jahren (Strategie C.2.) ist mit ähnlichen durchschnittlichen Gesamtnettokosten pro Jahr wie das etablierte jährliche Pap-Screening verbunden.

organisiertes Screening mit HPV-Pap Ko-Testung ab Alter 30 J deutlich teurer als opportunistisches etabliertes Pap-Primärscreening, aber günstiger als jährliche Ko-Testung

In Abbildung 4.5-1 werden die durchschnittlichen Gesamtnettokosten der sieben ausgewählten Screening-Strategien für das Jahr 2021 vergleichend dargestellt.

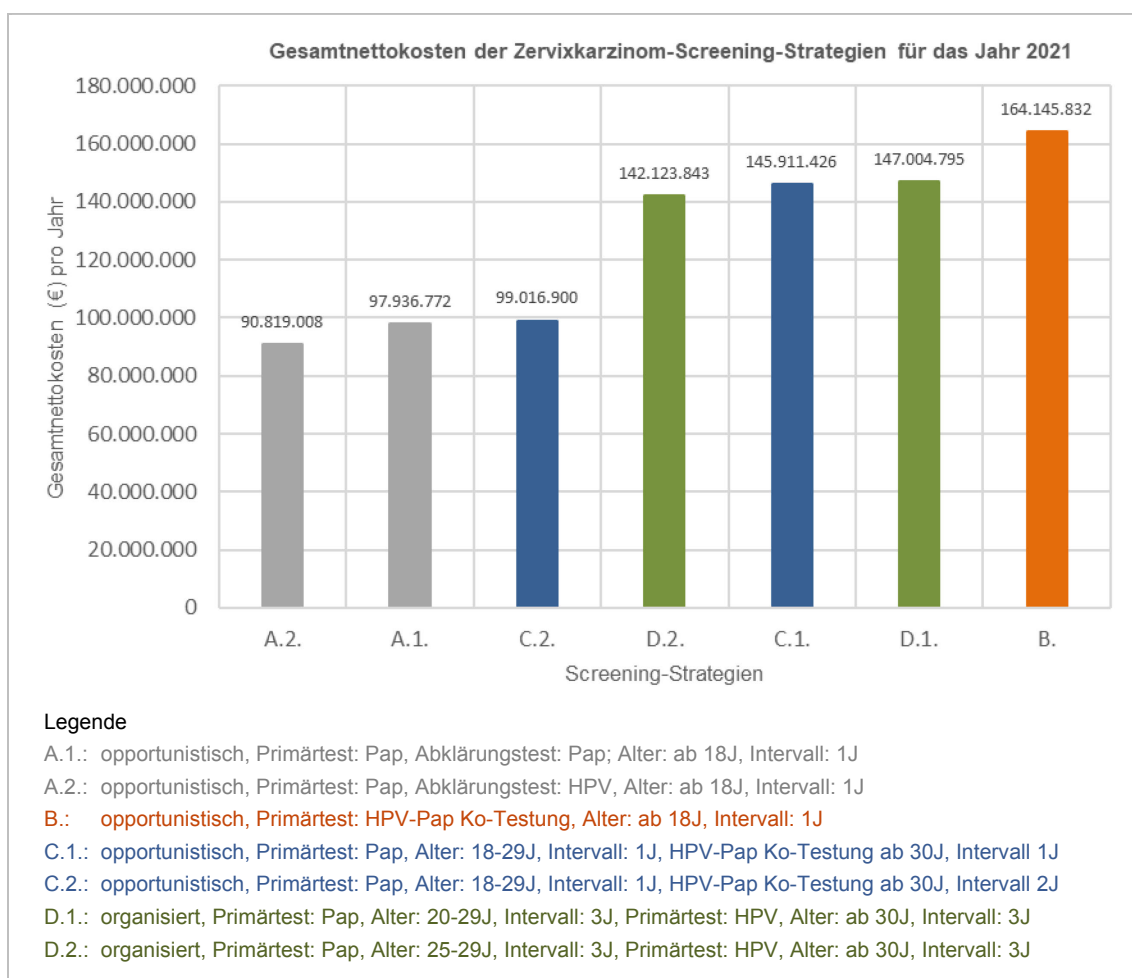


Abbildung 4.5-1: Gesamtnettokosten der sieben Screening-Strategien (Basisfallanalysen, Jahr 2021)

Anzahl der Kolposkopien

**geschätzte Anzahl
Kolposkopien pro Jahr
bzw. für 2019-2021**

In Tabelle 4.5-2 sind die durchschnittlichen Erwartungswerte für die Anzahl der durchgeführten Kolposkopien pro Jahr in den unterschiedlichen Screening-Strategien pro Jahr, sowie die Summe der Anzahl durchgeführter Kolposkopien über die Jahre 2019-2021 dargestellt.

Tabelle 4.5-2: Erwartungswerte für die Anzahl der durchgeführten Kolposkopien für jede Screening-Strategie für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)

Screening-Strategie	Anzahl Kolposkopien (2019)	Anzahl Kolposkopien (2020)	Anzahl Kolposkopien (2021)	Gesamtzahl an Kolposkopien (2019-2021)
A.1.	59.326	59.184	59.012	177.522
A.2.	59.489	59.347	59.174	178.010
B	87.387	87.191	86.955	261.532
C.1.	80.666	80.550	80.417	241.634
C.2.	51.527	51.487	51.209	154.223
D.1.	105.846	105.941	106.709	318.496
D.2.	101.804	102.777	102.538	307.119

**Anzahl der Kolposkopien
für das Jahr 2021:**

**am meisten
Kolposkopien bei
organisiertem Screening
mit HPV ab 30 J
alle 3 Jahre**

**weniger Kolposkopien
in opportunistischen
Settings mit geringerer
Teilnahmerate**

Die vergleichende Analyse zur Anzahl der Kolposkopien für das Jahr 2021 ergibt folgende Ergebnisse:

- ✳ Die meisten Kolposkopien pro Jahr werden in den organisierten Screening-Strategien mit HPV-Primärtestung ab einem Alter von 30 Jahren alle 3 Jahre (D.1.: n=106.709 und D.2.: n=102.538) durchgeführt.
- ✳ Die Strategie B (opportunistisch, ab 18 Jahre, Primärtestung: HPV-Pap Ko-Testung, 1x jährlich) resultiert in 86.955 Kolposkopien.
- ✳ Die Strategie C.1. (opportunistisch, Primärtest: 18-29 Jahre → Pap alleine, ab 30 Jahre → HPV-Pap Ko-Testung, 1x jährlich) ergibt 80.417 Kolposkopien, wohingegen eine Ausweitung des Screening-Intervalls für die HPV-Pap Ko-Testung ab 30 Jahre auf alle zwei Jahre (Strategie C.2.) zu einer deutlichen Reduktion von Kolposkopien (n=51.209) führt.
- ✳ Die beiden Screening-Strategien mit einem jährlichen Pap-Primärtest für Frauen ab 18 Jahre (A.1. und A.2.) weisen ebenfalls eine geringere Anzahl an Kolposkopien auf, wobei der HPV-Test als Abklärungstest ab Pap II (Strategie A.2.) in etwas mehr Kolposkopien resultiert (A.1.: n=59.012 vs. A.2.: n=59.174).

**Anzahl an Kolposkopien
abhängig von,
Screening-Intervall,
Entdeckungsraten
der Primärtests**

Generell zeigen die Basisfallanalysen auf, dass die Anzahl der durchgeführten Kolposkopien vom Screening-Intervall (Ausweitung des Intervalls → Reduktion der Anzahl der Kolposkopien) und von den Entdeckungsraten der Primärtests bzw. -Kombinationen (z. B. höhere Entdeckungsrate bei HPV-basierten vs. Pap-Screening-Strategien → höhere Anzahl der Kolposkopien) sowie von der angenommenen Teilnahmerate am Screening (z. B. höhere Teilnahmerate bei organisierten Screening- vs. opportunistischen Screening-Strategien → höhere Anzahl der Kolposkopien) abhängig sind.

Diagnostizierte Zervixkarzinomneuerkrankungen

In Tabelle 4.5-3 wird die durchschnittlich zu erwartende Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen pro Jahr in den unterschiedlichen Screening-Strategien, sowie die Summe der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen über die Jahre 2019-2021 für jede Screening-Strategie dargestellt.

**Neuerkrankungen
pro Jahr für 2019-2021**

Tabelle 4.5-3: Erwartungswerte für die Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen pro Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)

Screening-Strategie	Zervixkarzinomneuerkrankungen (2019)	Zervixkarzinomneuerkrankungen (2020)	Zervixkarzinomneuerkrankungen (2021)	Zervixkarzinomneuerkrankungen gesamt (2019-2021)
A.1.	307	308	310	926
A.2.	306	307	309	922
B	190	191	192	572
C.1.	207	208	209	624
C.2.	395	398	400	1.193
D.1.	107	107	107	321
D.2.	131	131	131	394

Nachfolgend werden die durchschnittlichen Erwartungswerte für die Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen der sieben ausgewählten Screening-Strategien für das Jahr 2021 präsentiert:

- ✦ Die Strategie C.2. (*opportunistisch, Primärtest: 18-29 Jahre → Pap alleine 1x jährlich, ab 30 Jahre → HPV-Pap Ko-Testung alle 2 Jahre*) weist unter den analysierten Strategien die höchste Zervixkarzinomneuerkrankungsrate (n=400) auf, gefolgt von den beiden etablierten Strategien mit jährlicher Pap-Primärtestung für Frauen ab 18 Jahre (A.1.: n=310, A.2.: n=309).
- ✦ Im Vergleich zu C.2 weisen die Strategien C.1. (*opportunistisch, Primärtest: 18-29 Jahre → Pap alleine, ab 30 Jahre → HPV-Pap Ko-Testung, 1x jährlich*) und B (*jährliche HPV-Pap Ko-Testung für Frauen ab 18 Jahre*) nur halb so viele Neuerkrankungen (C.2. n=209 und B n=192) auf.
- ✦ Deutlich weniger Zervixkarzinomneuerkrankungen werden in der Screening-Strategie D.1. (*organisiert, Primärtest: 20-29 Jahre → Pap alleine, ab 30 Jahre → HPV alleine, alle 3 Jahre*) und D.2 (*organisiert, 25-29 Jahre → primärer Test: Pap alleine, ab 30 Jahre → primärer Test: HPV alleine, alle 3 Jahre*) diagnostiziert (D.1 n=107 und D.2 n=131). Ein leichter Anstieg der Neuerkrankungsrate ist mit dem erhöhten Eintrittsalter für das Screening in D.2 (25 Jahre) verbunden.

Zusammenfassend zeigen die Basisfallanalysen, dass die durchschnittliche Anzahl der zu erwartenden Zervixkarzinomneuerkrankungen insbesondere von der Teilnehmerate am Screening (höhere Teilnehmeraten und damit weniger Neuerkrankungen im organisierten als im opportunistischen Screening mit niedrigeren Teilnehmeraten) und von den Entdeckungsraten der Primärtests bzw. -Kombinationen (z. B. höhere Entdeckungsrate bei HPV-basiertem und daher niedrigere Zervixkarzinomneuerkrankungen vs. Pap-basiertem Screening) sowie von der Länge des Screening-Intervalls (z. B. längere Inter-

**Neuerkrankungen
im Jahr 2021:**

Strategie C.2. (Intervall alle 2 Jahr): mehr Neuerkrankungen als in Strategie A.1. oder A.2.

Strategie C.1. weist nur halb so viele Neuerkrankungen auf

D.1. und D.2. (organisiertes Screening): deutlich weniger Neuerkrankungen als alle anderen Strategien

Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen abhängig von, Teilnehmerate, Screening-Intervall, Entdeckungsraten der Primärtests

valle führen z. T. zu höheren Neuerkrankungsraten) abhängig ist. In der Modellrechnung erhöht eine Ausweitung des Screening-Intervalls in einem opportunistischen Screening die Anzahl der Zervixkarzinomneuerkrankungen.

Zervixkarzinomtodesfälle pro Screening-Strategie

Zervixkarzinom- Todesfälle pro Jahr für 2019-2021

Tabelle 4.5-4 stellt die Erwartungswerte für die Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle pro Jahr in den unterschiedlichen Screening-Strategien, sowie die Summe der Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle für die Jahre 2019-2021 für jede Screening-Strategie dar.

Tabelle 4.5-4: Erwartungswerte für die Zervixkarzinomtodesfälle pro Screening-Strategie für die Jahre 2019-2021 (Basisfallanalysen)

Screening-Strategie	Zervixkarzinom-todesfälle (2019)	Zervixkarzinom-todesfälle (2020)	Zervixkarzinom-todesfälle (2021)	Zervixkarzinomtodesfälle gesamt (2019-2021)
A.1.	48	48	49	145
A.2.	48	48	49	145
B	25	25	25	75
C.1.	27	28	28	83
C.2.	67	67	68	202
D.1.	10	10	10	31
D.2.	15	15	15	44

Todesfälle im Jahr 2021:
Strategie C.2.:
meisten Todesfälle,
Reduktion des Screening-Intervalls (C.1.) → weniger Todesfälle,
am wenigsten Todesfälle in organisierten Screening-Strategien mit HPV-Primärtestung ab 30 J (D.1. & D.2.) → Erhöhung des Eintrittsalters für Pap-Primärtest → mehr Zervixkarzinomtodesfälle

Nachfolgend werden die Erwartungswerte für die Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle für das Jahr 2021 dargestellt:

- ✳ Die meisten Zervixkarzinomtodesfälle (n=68) sind in der Screening-Strategie C.2. (opportunistisch, Primärtest: 18-29 Jahre → Pap alleine 1x jährlich, ab 30 Jahre → HPV-Pap Ko-Testung alle 2 Jahre) zu verzeichnen. Eine Reduktion des Screening-Intervalls auf jährliches Screening mit HPV-Pap-Ko-Testung ab einem Alter von 18 Jahren (Strategie B) oder ab einem Alter von 30 Jahren (Strategie C.1.) resultiert in einer Reduktion der Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle (B n=25 und C.1 n=28). Eine Einführung der Ko-Testung bereits ab 18 Jahren verhindert jedoch kaum mehr Zervixkarzinomtodesfälle.
- ✳ Die beiden Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung für Frauen ab 18 Jahre (A.1. und A.2.) resultieren in 49 Zervixkarzinomtodesfälle und liegen somit deutlich höher (als Strategien B und C.1).
- ✳ Die Strategien mit den niedrigsten Zervixkarzinomtodesfällen sind die beiden organisierten Screening-Programme mit HPV-Screening ab einem Alter von 30 Jahren und Pap-Primärtestung bei jüngeren Frauen (D.1.: n=10 und D.2.: n=15). Die Analysen zeigen jedoch, dass eine Erhöhung des Eintrittsalters für das Screening die Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle erhöht (D.1.: Eintrittsalter 20 Jahre, D.2.: Eintrittsalter 25 Jahre).

Zusammenfassend zeigen die Basisfallanalysen, dass die Anzahl der zu erwartenden Zervixkarzinomtodesfälle insbesondere von der Teilnehmerate am Screening (höher im organisierten vs. opportunistischen Screening führt zu niedrigeren Zervixkarzinomtodesfällen), vom Screening-Intervall (Ausweitung des Intervalls erhöht die Anzahl der Zervixkarzinomtodesfällen) und von den Entdeckungsraten der Primärtests bzw. -Kombinationen (z. B. höhere Entdeckungsrate bei HPV-Pap Ko-Testung vs. Pap-Screening-Strategien führt zu niedrigeren Zervixkarzinomtodesfällen) abhängig ist.

Anzahl der zu erwartenden Todesfälle abhängig von, Teilnehmerate, Screening-Intervall, Entdeckungsraten der Primärtests

Gesamtnettokosten im Vergleich zum Nutzen

Zusammenfassend zeigen die Basisfallanalysen, dass die günstigsten der sieben ausgewählten Screening-Strategien (opportunistische Programme A.1., A.2., C.2.) nicht die effektivsten Programme in Bezug auf die zu erwartenden Zervixkarzinomneuerkrankungen und -todesfälle sind. Am effektivsten sind in Bezug auf Neuerkrankungen und Todesfälle die beiden organisierten Screening-Strategien (D.1. und D.2.) mit HPV-Primärscreening für Frauen ab einem Alter von 30 Jahren sowie Pap-Screening für junge Frauen zwischen 20 (bzw. 25) und 29 Jahren in einem Screening-Intervall von 3 Jahren. Diese beiden Strategien gehen zwar mit deutlich höheren Gesamtnettokosten einher, sind jedoch nicht die teuersten der sieben Strategien (vgl. Strategie B und C.1.). Umgekehrt geht die teuerste Strategie (opportunistisches Screening ab 18, HPV-Pap Ko-Testung 1x jährlich) nicht mit dem größten gesundheitsbezogenen Nutzen einher.

kostengünstigste Strategien nicht am effektivsten, organisiertes Screening am effektivsten, jedoch mit Mehrkosten verbunden

4.5.2 Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen der Budgetfolgenanalyse wurden zur Evaluierung der Robustheit der Resultate unterschiedliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Auswirkungen einer Reduktion der HPV-Testkosten (Sensitivitätsanalyse 1) und einer Diskontierung (Diskontrate 3,0 % [Sensitivitätsanalyse 2] und Rate 5,0 % [Sensitivitätsanalyse 3]) auf die Gesamtnettokosten pro Jahr wurden in Einweg-Sensitivitätsanalysen untersucht. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen einer Reduktion der Sensitivitäten und Spezifitäten der unterschiedlichen Testverfahren (Sensitivitätsanalyse 4) auf die Gesamtnettokosten und klinischen Parameter (Anzahl der durchgeführten Kolposkopien, diagnostizierter Zervixkarzinomneuerkrankungen und der Zervixkarzinomtodesfälle) in einer Mehrweg-Sensitivitätsanalyse untersucht.

Evaluierung der Robustheit der Resultate → 4 Sensitivitätsanalysen durchgeführt

Robustheit der Erwartungswerte für die Gesamtnettokosten

Sensitivitätsanalyse 1

Tabelle 4.5-5 bietet einen Überblick über die zu erwartenden durchschnittlichen Gesamtnettokosten der Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 nach einer 30-prozentigen Reduktion der HPV-Testkosten.

SA1: Überblick zu Kosten nach 30 %-Reduktion der HPV-Testkosten

Tabelle 4.5-5: Durchschnittliche Gesamtnettkosten der Screening-Strategien nach HPV-Kostenreduktion um 30 Prozent (Sensitivitätsanalyse 1) für die Jahre 2019 bis 2021 und im Vergleich zur Basisfallanalyse für das Jahr 2021

Screening-Strategie	Gesamtnettkosten (2019)	Gesamtnettkosten (2020)	Gesamtnettkosten (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	98,3 Mio.	98,1 Mio.	97,9 Mio.	97,9 Mio.	0	0,0 %
A.2.	91,1 Mio.	91,0 Mio.	90,8 Mio.	90,8 Mio.	0	0,0 %
B	147,8 Mio.	147,6 Mio.	147,2 Mio.	164,1 Mio.	- 16,9 Mio.	- 10,3 %
C.1.	132,9 Mio.	132,8 Mio.	132,7 Mio.	145,9 Mio.	- 13,2 Mio.	- 9,1 %
C.2.	92,3 Mio.	92,5 Mio.	92,2 Mio.	99,0 Mio.	- 6,8 Mio.	- 6,9 %
D.1.	132,2 Mio.	132,3 Mio.	133,1 Mio.	147,0 Mio.	- 13,9 Mio.	- 9,5 %
D.2.	127,3 Mio.	128,4 Mio.	128,1 Mio.	142,1 Mio.	- 14,0 Mio.	- 9,9 %

30 %-Reduktion der HPV-Testkosten → Reduktion der Gesamtnettkosten

Die Reduktion der HPV-Testkosten um 30 Prozent führt zu einer Reduktion der durchschnittlichen Gesamtnettkosten in den verschiedenen Screening-Strategien mit HPV-Testung (B., C.1., C.2., D.1., D.2.). Eine 30-prozentige Reduktion in den HPV-Testkosten resultiert in einer relativen Reduktion in den Gesamtnettkosten für das Jahr 2021 um Minimum 6,9 % (Strategie C.2.) und maximal 10,3 % (Strategie B) der Gesamtnettkosten im Vergleich zur Basisfallanalyse.

A.1., A.2., C.2. günstigste Strategien, Strategie B am teuersten

Unverändert im Vergleich zur Basisfallanalyse bleibt, dass die Strategien A.1., A.2. und C.2. ähnliche Erwartungswerte für die Gesamtnettkosten im Jahr 2021 haben und die kostengünstigsten Strategien sind. Ebenso wie in der Basisfallanalyse haben die Strategien C.1., D.1. und D.2. ähnliche Erwartungswerte für die Gesamtnettkosten im Jahr 2021 und sind deutlich teurer als A.1., A.2. und C.2. Die Strategie B bleibt die teuerste Strategie unter den untersuchten Screening-Strategien.

Sensitivitätsanalyse 2

SA2: Überblick zu Kosten nach 3 %iger Diskontierung

In der Tabelle 4.5-6 sind die Erwartungswerte für die durchschnittlichen Gesamtnettkosten bei einer jährlichen Diskontierung mit 3,0 % für jede der untersuchten Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 dargestellt. Aufgrund der jährlichen Diskontierung nehmen die Gesamtnettkosten im Zeitverlauf ab.

Tabelle 4.5-6: Diskontierung der Gesamtnettkosten um 3,0 % (Sensitivitätsanalyse 2) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021

Screening-Strategie	Diskontierte Gesamtnettkosten (2019)	Diskontierte Gesamtnettkosten (2020)	Diskontierte Gesamtnettkosten (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	98,3 Mio.	95,3 Mio.	92,3 Mio.	97,9 Mio.	- 5,6 Mio.	- 5,7 %
A.2.	91,1 Mio.	88,3 Mio.	85,6 Mio.	90,8 Mio.	- 5,2 Mio.	- 5,7 %
B	164,8 Mio.	159,7 Mio.	154,7 Mio.	164,1 Mio.	- 9,4 Mio.	- 5,7 %
C.1.	146,1 Mio.	141,8 Mio.	137,5 Mio.	145,9 Mio.	- 8,4 Mio.	- 5,7 %
C.2.	99,2 Mio.	96,4 Mio.	93,3 Mio.	99,0 Mio.	- 5,7 Mio.	- 5,7 %
D.1.	145,9 Mio.	141,8 Mio.	138,6 Mio.	147,0 Mio.	- 8,4 Mio.	- 5,7 %
D.2.	141,2 Mio.	13,3 Mio.	134,0 Mio.	142,1 Mio.	- 8,2 Mio.	- 5,7 %

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 führt die Diskontierung um drei Prozent zu einer Reduktion der Gesamtnettokosten aller untersuchten Screening-Strategien. Für das Jahr 2021 ergibt sich eine relative Reduktion in den Gesamtnettokosten im Vergleich zur Basisfallanalyse um durchschnittlich 5,7 %.

3,0 % Diskontierung
→ durchschnittliche Reduktion der Gesamtnettokosten um 5,7 % (Jahr 2021)

Sensitivitätsanalyse 3

In der Tabelle 4.5-7 sind die Erwartungswerte für die Gesamtnettokosten bei einer jährlichen Diskontierung mit Diskontrate 5,0 % der Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 dargestellt. Die höhere Diskontierung führt zu einer stärkeren Abnahme der Gesamtnettokosten im Zeitverlauf.

SA3: Überblick zu Kosten nach 5,0 %-Diskontierung

Tabelle 4.5-7: Diskontierung der Gesamtnettokosten mit 5,0 % (Sensitivitätsanalyse 3) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021

Screening-Strategie	Diskontierte Gesamtnettokosten (2019)	Diskontierte Gesamtnettokosten (2020)	Diskontierte Gesamtnettokosten (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	98,3 Mio.	93,4 Mio.	88,8 Mio.	97,9 Mio.	- 9,1 Mio.	- 9,3 %
A.2.	91,1 Mio.	86,7 Mio.	82,4 Mio.	90,8 Mio.	- 8,4 Mio.	- 9,3 %
B	164,8 Mio.	156,7 Mio.	148,9 Mio.	164,1 Mio.	- 15,3 Mio.	- 9,3 %
C.1.	146,1 Mio.	139,1 Mio.	132,3 Mio.	145,9 Mio.	- 13,6 Mio.	- 9,3 %
C.2.	99,2 Mio.	94,6 Mio.	89,8 Mio.	99,0 Mio.	- 9,2 Mio.	- 9,3 %
D.1.	145,9 Mio.	139,1 Mio.	133,3 Mio.	147,0 Mio.	- 13,7 Mio.	- 9,3 %
D.2.	141,2 Mio.	135,6 Mio.	128,9 Mio.	142,1 Mio.	- 13,2 Mio.	- 9,3 %

Die Diskontierung um fünf Prozent jährlich resultiert in einer relativen Reduktion der Gesamtnettokosten aller untersuchten Screening-Strategien. Für das Jahr 2021 wird dadurch eine Reduktion der Gesamtnettokosten um durchschnittlich 9,3 % im Vergleich zur Basisfallanalyse erreicht.

5,0 % Diskontierung
→ durchschnittliche Reduktion der Gesamtnettokosten um 9,3 % (Jahr 2021)

Sensitivitätsanalyse 4

Tabelle 4.5-8 zeigt die Erwartungswerte für die durchschnittlichen Gesamtnettokosten der Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 nach Änderung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (auf die Werte des unteren 95 %-Konfidenzintervalls) für die unterschiedlichen Testverfahren (Pap, HPV und HPV-Pap Ko-Testung).

SA4: Überblick zu Kosten nach Verringerung der Pap/HPV-Sensitivitäts- & Spezifitätswerte

Tabelle 4.5-8: Gesamtnettokosten nach Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021

Screening-Strategie	Gesamtnettokosten (2019)	Gesamtnettokosten (2020)	Gesamtnettokosten (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	108,1 Mio.	108,0 Mio.	107,8 Mio.	97,9 Mio.	+ 9,9 Mio.	+ 10,1 %
A.2.	94,7 Mio.	94,6 Mio.	94,5 Mio.	90,8 Mio.	+ 3,7 Mio.	+ 4,0 %
B	169,4 Mio.	169,1 Mio.	168,7 Mio.	164,1 Mio.	+ 4,6 Mio.	+ 2,8 %
C.1.	150,2 Mio.	150,0 Mio.	150,0 Mio.	145,9 Mio.	+ 4,1 Mio.	+ 2,8 %
C.2.	101,3 Mio.	101,4 Mio.	101,1 Mio.	99,0 Mio.	+ 2,1 Mio.	+ 2,1 %
D.1.	149,9 Mio.	150,0 Mio.	151,0 Mio.	147,0 Mio.	+ 4,0 Mio.	+ 2,7 %
D.2.	145,1 Mio.	146,4 Mio.	146,1 Mio.	142,1 Mio.	+ 4,0 Mio.	+ 2,8 %

Verringerung der Sensitivität & Spezifität
→ relative Steigerung der Kosten

Die reduzierten Werte für die Sensitivität- und Spezifität der Testverfahren führen zu einer Erhöhung der durchschnittlichen Gesamtnettkosten in allen untersuchten Screening-Strategien. Im Jahr 2021 führt eine Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte zu einer minimalen relativen Erhöhung der Gesamtnettkosten um 2,1 % in der Strategie C.2. und zu einer maximalen relativen Erhöhung der Gesamtnettkosten um 10,1 % in der Strategie A.1. im Vergleich zur Basisfallanalyse.

30 %-Reduktion der HPV-Testkosten → große relative Kostensteigerung der HPV-Primärtest/ Ko-Testung-Strategie, Diskontierung → relativer Anstieg in allen Strategien

Zusammenfassend zeigen die vier Sensitivitätsanalysen auf, dass insbesondere eine Reduktion des HPV-Testpreises um 30 Prozent einen großen relativen Effekt auf die Gesamtnettkosten der Screening-Strategien mit einem HPV-Test im Primärscreening allein oder in Kombination mit der Zytologie (Strategie B, C.1., C.2., D.1., D.2.) hat. Ebenso einen großen relativen Effekt auf die Gesamtnettkosten der sieben ausgewählten Screening-Strategien hat die Diskontierung der Kosten um fünf Prozent (Kostenreduktion um 9,3 % im Jahr 2021), während der relative Effekt bei der Diskontierung mit drei Prozent etwas geringer ausfällt (Kostenreduktion um 5,7 %). Darüber hinaus ist ersichtlich, dass die Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte vor allem bei der Screening-Strategie A.1. (*opportunistisch, ab 18 Jahre, primärer Test und Abklärungstest Pap alleine, 1x jährlich*) zu einer deutlichen relativen Erhöhung der Gesamtnettkosten führt (maximale Kostensteigerung um 10,1 % [Strategie A.1.] für das Jahr 2021 im Vergleich zur Basisfallanalyse). Der relative Effekt auf die Gesamtnettkosten der anderen Screening-Strategien fällt dahingegen deutlich geringer aus (Kostensteigerung zwischen 2,1 % und 4,0 % für das Jahr 2021).

Verringerung Sensitivität und Spezifität großer relativer Effekt bei jährlicher Pap-Primärtestung ab 18 J

robuste Aussagen der Basisfallanalysen

Insgesamt waren jedoch die Aussagen der Basisfallanalyse und die Aussagen der Sensitivitätsanalysen konsistent. Die Strategien A.1., A.2. und C.2. haben ähnliche Erwartungswerte für die Gesamtnettkosten im Jahr 2021 und sind die kostengünstigsten Strategien. Die Strategien C.1., D.1. und D.2. haben ähnliche Erwartungswerte für die Gesamtnettkosten im Jahr 2021 und sind deutlich teurer als A.1., A.2. und C.2. Die Strategie B ist die teuerste Strategie unter den untersuchten Screening-Strategien.

Robustheit der Erwartungswerte für die klinischen Parameter

Anzahl der Kolposkopien

SA4: Überblick zu durchschnittlichen Anzahl der Kolposkopien nach Verringerung der Pap/HPV-Sensitivitäts- & Spezifitätswerte

In Tabelle 4.5-9 werden die Erwartungswerte für die durchschnittliche Anzahl der durchgeführten Kolposkopien in den verschiedenen Screening-Strategien nach Änderung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (auf das untere 95 %-Konfidenzintervall) für die verschiedenen Testverfahren (Pap, HPV und HPV-Pap Ko-Testung) für die Jahre 2019-2021 veranschaulicht (Sensitivitätsanalyse 4).

Verringerung der Sensitivitäts- & Spezifitätswerte → Anstieg an durchgeführten Kolposkopien

Die niedrigeren Werte für die Sensitivität und Spezifität der Testverfahren resultieren in höheren Erwartungswerten für Kolposkopien in allen der sieben ausgewählten Screening-Strategien. Für das Jahr 2021 ergibt sich durch die geringeren Sensitivitäten und Spezifitäten eine relative Steigerung der Anzahl an durchgeführten Kolposkopien im Vergleich zur Basisfallanalyse um mindestens +17,5 % [Strategie D.2.] und maximal +30,2 % [Strategie A.2.]. Der relative Effekt ist in den opportunistischen Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung für Frauen ab 18 Jahre (A.1. und A.2.) am größten und für die beiden organisierten Screening-Strategien mit 3-Jahresintervallen (D.1. und D.2.) am geringsten.

Tabelle 4.5-9: Anzahl der Kolposkopien nach Änderung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021

Screening-Strategie	Anzahl Kolposkopien (2019)	Anzahl Kolposkopien (2020)	Anzahl Kolposkopien (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	77.083	76.910	76.703	59.012	+ 17.691	+ 30,0 %
A.2.	77.402	77.229	77.021	59.174	+ 17.846	+ 30,2 %
B	106.913	106.691	106.426	86.955	+ 19.471	+ 22,4 %
C.1.	100.424	100.280	100.115	80.417	+ 19.697	+ 24,5 %
C.2.	63.157	63.107	62.762	51.209	+ 11.553	+ 22,6 %
D.1.	125.078	125.201	126.111	106.709	+ 19.402	+ 18,2 %
D.2.	119.648	120.810	120.518	102.538	+ 17.979	+ 17,5 %

Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen

Tabelle 4.5-10 veranschaulicht die Erwartungswerte für die durchschnittliche Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen in den verschiedenen Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 nach Änderung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (auf das untere 95 %-Konfidenzintervall) für die unterschiedlichen Testverfahren (Pap, HPV und HPV-Pap Ko-Testung) (Sensitivitätsanalyse 4).

SA4: Überblick zu Zervixkarzinomneuerkrankungen nach Verringerung der Pap/HPV-Sensitivitäts- & Spezifitätswerte

Tabelle 4.5-10: Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen nach Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse (2021)

Screening-Strategie	Zervixkarzinomneuerkrankungen (2019)	Zervixkarzinomneuerkrankungen (2020)	Zervixkarzinomneuerkrankungen (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	386	388	390	310	+ 79	+ 25,6 %
A.2.	385	387	390	309	+ 81	+ 26,1 %
B	194	195	196	192	+ 4	+ 2,3 %
C.1.	222	223	224	209	+ 15	+ 7,3 %
C.2.	413	416	418	400	+ 18	+ 4,6 %
D.1.	133	134	134	107	+ 27	+ 25,1 %
D.2.	155	155	155	131	+ 24 (18,0 %)	

Die Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte auf den Wert des unteren 95 %-Konfidenzintervalls resultiert in einem Anstieg in den Erwartungswerten für die diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen in allen untersuchten Screening-Strategien. Jedoch am stärksten in den beiden etablierten opportunistischen jährlichen Pap-Screening Strategien. Für das Jahr 2021 ergibt die Reduktion der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte einen relativen Anstieg im Vergleich zur Basisfallanalyse von mindestens +2,3 % (Strategie B) bis maximal 26,1 % (Strategie A.2.). Der absolute Effekt ist insgesamt für die beiden opportunistischen Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung (A.1. und A.2.) am größten. Vergleichsweise gering ist der absolute Effekt bei den Strategien mit jährlichem Screening-Intervall und HPV-Pap Ko-Testung (B, C.1.). Aufgrund der ohnehin geringen Anzahl an Neuerkrankungen in den organisierten Screening-Strategien (D.1. und D.2.) ist jedoch der relative Effekt ähnlich hoch wie bei den opportunistischen Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung (A.1. und A.2.).

Verringerung der Sensitivitäts- & Spezifitätswerte → Anstieg an Neuerkrankungen

Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle

SA4: Überblick zu Zervixkarzinomtodesfällen nach Verringerung der Pap/HPV-Sensitivitäts- & Spezifitätswerte

Tabelle 4.5-11 präsentiert die Erwartungswerte für die durchschnittliche Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle der sieben ausgewählten Screening-Strategien für die Jahre 2019-2021 nach Änderung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte auf den Wert des unteren 95 %-Konfidenzintervalls (Sensitivitätsanalyse 4).

Tabelle 4.5-11: Anzahl der Zervixkarzinomtodesfälle nach Änderung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte (Sensitivitätsanalyse 4) im Vergleich zur Basisfallanalyse 2021

Screening-Strategie	Todesfälle (2019)	Todesfälle (2020)	Todesfälle (2021)	Basisfallanalyse (2021)	Absoluter Effekt	Relativer Effekt (in %)
A.1.	65	66	66	49	+ 17	+ 35,8 %
A.2.	65	66	66	49	+ 18	+ 36,4 %
B	25	26	26	25	+ 1	+ 2,8 %
C.1.	30	30	30	28	+ 3	+ 9,1 %
C.2.	70	71	71	68	+ 4	+ 5,3 %
D.1.	14	14	14	10	+ 4	+ 38,9 %
D.2.	18	18	18	15	+ 4	+ 25,7 %

Verringerung der Sensitivitäts- & Spezifitätswerte → Erhöhung der Zervixkarzinomtodesfälle

Die Verringerung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte auf den Wert des unteren 95 %-Konfidenzintervalls ergibt einen Anstieg in den zu erwartenden Zervixkarzinomtodesfällen in allen untersuchten Screening-Strategien. Jedoch am stärksten in den beiden etablierten opportunistischen jährlichen Pap-Screening Strategien. Für das Jahr 2021 ergibt sich nach einer Verringerung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte eine relative Erhöhung um mindestens +2,8 % (Strategie B), bis maximal +38,9 % (Strategie D.1.) im Vergleich zur Basisfallanalyse.

absoluter Effekt bei Strategien mit jährlichem Pap-Primärtest am größten

Der absolute Effekt ist insgesamt für die beiden opportunistischen Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung (A.1. und A.2.) am größten. Bei allen HPV-basierten Screening-Strategien (B, C.1., C.2., D.1., D.2.) ist der absolute Effekt eher gering. Aufgrund der ohnehin geringen Anzahl an Todesfällen in den organisierten Screening-Strategien (D.1. und D.2.) ist jedoch der relative Effekt ähnlich hoch wie bei den opportunistischen Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung (A.1. und A.2.).

Verringerung der Sensitivitäts- & Spezifitätswerte → größten Effekt auf Anzahl der Kolposkopien

Zusammenfassend veranschaulicht die Sensitivitätsanalyse 4, dass die Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte auf das untere 95 %-Konfidenzintervall einen wesentlichen Einfluss auf alle drei klinischen Parameter hat, wobei die Aussagen der Basisfallanalyse konsistent auch in diesen Sensitivitätsanalysen bestätigt wurden. Bei allen klinischen Parametern waren in dieser Sensitivitätsanalyse die organisierten Screening-Strategien (D.1. und D.2.) am effektivsten unter den untersuchten Screening-Strategien gemessen an den zu erwartenden Zervixkarzinomneuerkrankungen und -todesfällen.

5 Diskussion

Ziel des vorliegenden Berichtes ist es, eine Entscheidungsgrundlage für eine mögliche (geänderte) Implementierung eines HPV-Tests in die österreichische Zervixkarzinom-Früherkennung zu liefern.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend berichtet und diskutiert, sowie die Limitationen beschrieben.

Wirksamkeit des HPV-Tests und Testauswahl

Generell gelten der Hybrid Capture -2 (HC2) Test bzw. die GP5+/6+ PCR Tests als Referenztests für die Validierung von HPV-Testverfahren. Sie weisen für CIN2+ eine klinische Sensitivität von 92,6-96 % und eine Spezifität von 89,3-94,5 % auf. Für CIN3+ wurde eine Sensitivität von 96,5-98 % und eine Spezifität von 89,2-91 % ermittelt. Von insgesamt 18 validierten Testsystemen, sind sieben Tests von der FDA zugelassen, insgesamt 13 sind mit einer CE-Zertifizierung ausgestattet.

Laut Studien ist der HC2-Test beim Einsatz als alleiniger Primärtest mit einer 34-52 % höheren Sensitivität für die Detektion von CIN2+ und CIN3+ verbunden, als eine zytologische Untersuchung (Pap-Test). Im Gegenzug ist die Spezifität des HC2 jedoch um 3-10 % niedriger als die Spezifität einer zytologischen Untersuchung. Der HPV-Test kann demnach bestehende Läsionen häufiger identifizieren, führt aber gleichzeitig auch zu mehr falsch-positiven Ergebnissen als eine zytologische Untersuchung. Eine Ko-Testung mit HPV-Test und Pap-Test ging mit einer ähnlich gesteigerten Sensitivität um 33-41 % im Vergleich zur alleinigen zytologischen Untersuchung einher. Die Spezifität war um 6-7 % niedriger als jene der alleinigen zytologischen Untersuchung. Ein Ersatz des Pap-Tests in Form einer Ko-Testung bringt daher gegenüber einem alleinigen HPV-Primär-Screening keine Vorteile in der diagnostischen Genauigkeit.

Wurde die Ko-Testung mit einem alleinigen HPV-Test verglichen, war eine geringe Verbesserung der Sensitivität um 4-7 % die Folge bei ähnlicher Verringerung der Spezifität um 5-6 %.

Auch im Einsatz als Abklärungstest nach auffälligen zytologischen Ergebnissen zeigte der HC2-Test eine höhere Sensitivität (bei bis zu 34 % niedrigerer Spezifität) als eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung, die Verbesserung ist aber mit 27 % geringer als bei Einsatz als Primärtest.

Es gibt deutliche Anhaltspunkte dafür, dass mit dem HPV-Test Krebsvorstufen früher erkannt und behandelt werden können und Gebärmutterhalskrebs in der Folge seltener auftritt.

Zusätzlich konnten internationale Screening-Studien belegen, dass ein negativer HPV-Test im Vergleich zu einem negativen Pap-Test mit einem geringeren Risiko für die Entstehung von Zellveränderungen (CIN3+) bei Frauen ab 30 Jahren assoziiert ist. Dieses ermöglicht eine sichere Verlängerung des Screening-Intervalls bei HPV-negativen Frauen im HPV-basierten Primärscreening.

Entscheidungsgrundlage für Implementierung eines HPV-Tests in Zervix-karzinom-früherkennung

**HC2 & GP5+/6+ PCR gelten als Referenztests
Sensitivität: 92-98 %
Spezifität: 89-91 %**

**HPV-Test als Primärtest:
34-52 % höhere Sensitivität als zytolog. Untersuchung
Spezifität aber 3-10 % niedriger**

Ko-Testung: keine Vorteile bei Ersatz des Pap-Primär-Tests

Ko-Test etwas sensitiver als nur HPV-Test

bessere Sensitivität auch als Abklärungstest

weniger Vorstufen und Karzinome zu erwarten

negatives HPV-Testresultat ab 30 Jahren: größere Screening-Intervalle

<p>gesök Studien:</p> <p>Einsatz von HPV-DNA Test in unterschiedlichen Strategien</p> <p>Kosteneffektiv bei längerem Intervall</p>	<p>Kosteneffektivität</p> <p>Die Ergebnisse der einbezogenen Kosteneffektivitätsstudien belegen, dass der Einsatz von HPV-DNA-Tests im Primärscreening auf Gebärmutterhalskrebs kosteneffektiv sein kann. Mehr als die Hälfte der Studien zeigten außerdem auf, dass ein HPV-DNA-Test als Primärtest im Vergleich zu einer Ko-Testung mit HPV und Pap bzw. zu einer alleinigen zytologischen Untersuchung kosteneffektiv durchgeführt werden kann. Voraussetzung war allerdings ein Screening-Intervall von mindestens 3 Jahren oder höher. Ein HPV-basiertes Screening kann überdies sowohl bei nicht-immunisierten als auch bei immunisierten Frauen und in opportunistischen als auch organisierten Screening-Programmen kosteneffektiv sein, wenn das damit verbundene Screening-Intervall auf mindestens drei bzw. fünf Jahre ausgedehnt wird.</p>
<p>aber: Kosteneffektivität von Systemparametern und Annahmen abhängig</p>	<p>Bei der Betrachtung der Kosteneffektivitätsergebnisse muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese stark von den Systemparametern und Annahmen bzw. gewählten Screening-Strategien (z. B. vom jeweiligen Impfstoff, den Preisen, dem Alter, etc.) abhängig sind. Einen geringen Einfluss hat mitunter auch die Wahl des jeweiligen entscheidungsanalytischen Berechnungsmodells (Markov Modell, Mikrosimulation etc.). Zusätzlich ist ein limitierender Faktor, dass nicht alle potentiell möglichen Kombinationen und Screening-Strategien in einer einzelnen Analyse modelliert wurden. Da die Analysen immer das Kosteneffektivitätsverhältnis verschiedener Strategien im Vergleich darstellen, sind die Ergebnisse letztlich auch von der Anzahl bzw. Auswahl der Vergleichsstrategien abhängig.</p>
<p>in den meisten Staaten HPV-Tests als primärer Screening-Test in organisierten Programmen Intervalle 3-5 Jahre</p> <p>Abweichung von EU-Empfehlungen bei Alter, Screening-Intervall oder Einsatz des HPV-Tests</p>	<p>Europäische Leitlinie und länderspezifische Programmgestaltung</p> <p>Die Länderübersicht zeigte, dass in allen westeuropäischen Ländern organisierte Screening-Programme etabliert oder in Umsetzung sind. Das Eintrittsalter ist mit 25-30 Jahren definiert. Die Screening-Intervalle sind zwischen drei und fünf Jahren angesetzt. Der HPV-Test kommt in allen Ländern zum Einsatz, und zwar fast immer als primärer Screening-Test, üblicherweise ab einem Alter von 30 Jahren.</p> <p>Ein Vergleich mit der EU-Empfehlung zeigt, dass die länderspezifischen Programme zum Teil von der europäischen Empfehlung abweichen. Einige Länder (z. B. Deutschland) führen entgegen der EU-Empfehlung eine Pap-HPV Ko-Testung durch oder werden dies in naher Zukunft tun. Außerdem ist das Eintrittsalter für die HPV-Testung fast überall niedriger als das für ein Routine-Screening mittels HPV-Test empfohlene Alter von 35 Jahren. Auch das empfohlene Screening-Intervall nach einem negativen HPV-Test ist vereinzelt kürzer als das im EU-Dokument empfohlene 5-Jahres Intervall (z. B. 3 Jahre in Deutschland).</p>
<p>Ö: opportunistisches Screening mit zytologischem Test (Pap); Pap-Abstrich: in Vorsorgeprogramm oder Gyn-Untersuchung als kurativ unterschiedlich tarifiert</p>	<p>Situation in Österreich</p> <p>Grundsätzlich wird derzeit in Österreich ein Pap-Primärtest mit zytologischer Beurteilung verwendet und als solcher im Rahmen eines opportunistischen Screenings auch von der gesetzlichen Krankenversicherung finanziert. Die Höhe der Leistungserstattung hängt von der Art der Abrechnung ab, die als Abstrich im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung, im Rahmen des gynäkologischen Untersuchungsprogramms oder als sogenannter „kurativer Abstrich“ (im Sinne einer Abklärungsdiagnostik) erfolgen kann (mit jeweils unterschiedlichen Tarifen). In den Leitlinien der ÖGGG (2018), welche jedoch keine Empfehlungen zur Gestaltung des Screening-Programms insgesamt abgeben, wird als Abklärungstest sowohl eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung als auch die Durchführung eines HPV-DNA Tests beschrieben.</p>

De facto wird bei auffälligen zytologischen Befunden (ab Pap II, persönl. Kommunikation mit Vertretern des HVB, Anm.) derzeit ein HPV-Test als Abklärungstest für maximal sechs Prozent aller Fälle pro Facharzt/-ärztin und Quartal erstattet [107].

Das derzeitige Vorgehen ist in mehreren Hinsichten kritisch zu beurteilen: der in Österreich als Primärtest eingesetzte Pap-Test ist mit einer niedrigen Sensitivität behaftet (die falsch-negativ Rate liegt international bei ungefähr 50 %). Darüber hinaus ist ein wesentlicher Nachteil des opportunistischen Screenings, dass falsche Subpopulationen untersucht bzw. nicht untersucht werden. Zum einen werden bei einem Teil der Frauen mehr Untersuchungen pro Teilnehmerin durchgeführt als evidenzbasiert notwendig wären (z. B. Angebot für einen Pap-Test mehrmals pro Jahr im Rahmen der Verschreibung von Ovulationshemmern). Dadurch kommt es zu Überdiagnose (es werden Erkrankungen diagnostiziert, die während eines Lebens nicht zu Symptomen oder Tod geführt hätten) und einem erhöhten Risiko für falsch-positive Befunde und damit einhergehenden Fehlbehandlungen, die ihrerseits mit Risiken verbunden sein können. Zu den Risiken einer Biopsie zählen zum Beispiel Schmerzen, Blutungen, Infektionen, Fehler in der Diagnosestellung aufgrund inadäquater Proben sowie Kosten für Patientinnen, welche durch Fehlzeiten in der Arbeit oder auch psychologische Begleiterscheinungen auftreten können [108]. Andere Fehlbehandlungen bzw. Folgen können Curettage, Zervix-OP, Cerclage und Frühgeburten sein [109]. Gleichzeitig kann es innerhalb eines opportunistischen Screenings auch zu einer Unterversorgung kommen, d. h. manche Teilnehmerinnen werden nicht bzw. zu selten untersucht. Die Unterversorgung hat zur Folge, dass Vorstufen oder Karzinome unentdeckt bleiben. So sind etwa in einer Kärntner Untersuchung bei fast der Hälfte der diagnostizierten Zervixkarzinomfälle in den vorangegangenen fünf Jahren keine Krebsabstriche durchgeführt worden [17].

Mit Ausnahme des freiwilligen Qualitätsprogrammes der ÖGZ, an dem 35 von insgesamt 51 zytologischen Laboren teilnehmen, gibt es keine verpflichtenden Richtlinien oder Maßnahmen für die Qualitätssicherung und die Qualitätskontrolle und somit auch nur spärliche Daten zur Qualität des österreichischen Zervixkarzinom-Screenings.

Die vorhandenen Daten zur Abstrich- und Befundungsqualität deuten auf erhebliche Qualitätsmängel hin. Neben der Empfehlung eines vermehrten und regelmäßigen Trainings des befundenden Personals bzw. der verpflichtenden Teilnahme an Audits wird darauf hingewiesen, dass regelmäßige Schulungen in der korrekten Abnahmetechnik notwendig wären, um eine entsprechend hohe Qualität in der Befundung gewährleisten zu können [95]. Im Fall der HPV-Tests ist die Auswahl des Assays den jeweiligen Laboren überlassen. Ein Vergleich der Qualität verschiedener Labore untereinander ist somit nicht möglich.

Sämtliche standardisierte Leistungsindikatoren wie z. B. Detektionsraten histologisch bestätigter CIN, diagnostische Beurteilung und Behandlung können aufgrund fehlender Daten für Österreich nicht berechnet werden. Somit sind weder zum österreichischen System per se, noch zur vergleichenden Performance Aussagen möglich.

HPV Test als Abklärungstest (kontingentiert) bezahlt

kritische Beurteilung: Pap-Test: niedrige Sensitivität

opportunistisch: Überversorgung einiger, Unterversorgung anderer Frauen

Risiken der Abklärungsdiagnostik, z. B. Schmerzen, Blutungen, Infektionen, etc.

fehlendes verpflichtendes Qualitätssicherungsprogramm

nur 35/51 zytologischen Laboren nehmen an freiwilliger Qualitätssicherung teil

Test-Vergleiche wegen unkontrollierter Testwahl nicht möglich

fehlende Datendokumentation macht Aussagen unmöglich

Organisatorische und logistische Voraussetzungen für die Implementierung eines HPV Tests in Österreich

<p>HPV-Test als primärer Screening-Test:</p>	<p>Grundsätzlich ist der HPV-Test als ‚disruptive Technologie‘ einzustufen, dessen Implementierung erheblicher organisatorischer, aber auch „kultureller“ Veränderungen bedarf.</p>
<p>organisiertes Screening als unbedingte Voraussetzung laut Europ. Leitlinie</p> <p>Festlegung: Intervall, Beginn-/ Austrittsalter Abklärungstests</p>	<p>Das Ausmaß der organisatorischen und logistischen Implikationen hängt wesentlich von der Entscheidung ab, ob der HPV-Test als primärer Screening-Test oder als Abklärungstest eingesetzt werden soll. Ein Einsatz als primärer Screening-Test hat zur Konsequenz, dass gleichzeitig ein bevölkerungsweites organisiertes Screening zu implementieren wäre, welches entsprechend europäischer Standards zwar generell empfohlen wird, bei einem HPV-Test basierten Primärscreening jedoch als unbedingte Voraussetzung gilt. Zu definieren ist dabei außerdem das Screening-Intervall (jedenfalls seltener als ein Jahr), die zu verwendenden Abklärungstests von primär-positiven Befunden und nachfolgende Untersuchungen, sowie die Zielgruppe inklusive Eintrittsalter (ein HPV-Primärtest unter 30 Jahren wird nicht empfohlen), Austrittsalter, sowie mögliche Ausschlusskriterien etc. Schlussendlich sind ein Einladungs-, Monitoring- und Evaluationssystem mit den dafür erforderlichen Strukturen (Register etc.) aufzubauen.</p>
<p>mögliche strukturelle Veränderungen durch Implementierung des HPV-Tests</p> <p>Einführung von Kommunikationsstrategien wichtig</p>	<p>Bei Implementierung des HPV-Tests ist mit einem Anstieg an Kolposkopien zu rechnen, ebenso sind durch Qualitätsanforderungen strukturelle Veränderungen der Laborlandschaft (Zentralisierung) und ein veränderter Bedarf an Personalressourcen bzw. -qualifikationen zu erwarten.</p> <p>Ein wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche Implementierung sind Kommunikationsstrategien, die sowohl an das betroffene Gesundheitspersonal als auch an Frauen gerichtet sind, um Missverständnisse (z. B. dass Frauen eine Leistung „weggenommen wird“, wenn das Screening-Intervall angehoben wird) zu entkräften und den Kulturwandel in der Ärzteschaft zu unterstützen.</p>
<p>Pap als primärer Screening-Test und konventioneller Zytologie (statt Dünnschichtzytologie)</p> <p>Frauen bedürfen 2. Materialabnahme immer – unabhängig vom Test – ausreichende Information an Frauen</p>	<p>Wird der HPV-Test als Abklärungstest implementiert, ist zu bedenken, dass Frauen (sofern im Primärscreening für den Pap-Test nach wie vor die konventionelle Zytologie und nicht die Dünnschichtzytologie verwendet wird) nach einem auffälligen Pap-Abstrich ein weiteres Mal eine/n GynäkologIn zur Materialabnahme für den HPV-Test aufsuchen müssen. Damit geht ein gewisses Risiko einer geringen Teilnahme einher oder es kann umgekehrt zu Mehrkosten kommen (für die Frauen in Form von Zeit und für das Gesundheitssystem in Form von Testkosten und Kosten für Arztbesuche).</p> <p>Für alle Varianten der Implementierung eines HPV-Tests gilt, dass die am Screening teilnehmenden Frauen über die HPV-Infektion generell, aber auch über die Eigenschaften des HPV-Tests ausreichend und für sie verständlich zu informieren sind. Die Fachkräfte, die hiermit betraut sind, brauchen dafür Schulungen. Zu beachten ist insbesondere, dass ein HPV-Test automatisch das Thema sexuell übertragbare Erkrankungen berührt und demnach mit entsprechender Sensibilität gehandhabt werden sollte (z. B. aufgrund des Potenzials für Stigmatisierung). Hier sei allerdings betont, dass der Bedarf an adäquater Aufklärung bzw. verständlicher Patientinneninformation unabhängig von der Art der verwendeten Tests oder Screening-Strategien besteht und demnach auch bei einem Screening ohne HPV-Test erforderlich ist.</p>

Es ist unabhängig von der Art der Implementierung eine qualitätsgesicherte Handhabung (von der Abstrichentnahme bis zur Diagnose) sicherzustellen. Das beinhaltet die Beschränkung auf ausschließlich validierte Tests und die richtige Handhabung der Abstriche (Gefäß mit Konservierungsflüssigkeit statt Objektträger), die bei entsprechenden Schulungen aber problemlos umsetzbar scheint. Bezüglich der nötigen Laborkapazitäten sind keine konkreten Aussagen möglich, da diese von der Ausgestaltung des Screening-Systems und der Art und Weise, wie der HPV-Test integriert wird, abhängen. Spezialisierte HPV-Labore in anderen Ländern können bis zu einer Million Proben pro Jahr verarbeiten.

Budgetfolgen und Nutzen unterschiedlicher Zervixkarzinom-Screening-Strategien mit HPV-Test

Es wurden sieben vorab mit den Entscheidungsträgern definierte Screening-Strategien analysiert. Dabei wurden die budgetären Auswirkungen und der klinische Nutzen für die Frauen bei einer Integration eines HPV-Tests in das Screening-Programm in unterschiedlicher Form (als alleiniger Primärtest, Ko-Testung mit Zytologie im Primärscreening oder Abklärungstest) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Screening-Intervalle und Eintrittsalter, sowohl im bestehenden opportunistischen als auch in einem etwaigen organisierten System abgeschätzt (siehe Übersicht zu den Screening-Strategien Tabelle 3.5-1).

Die HPV-basierten Screening-Strategien mit einem organisierten Screening-Programm weisen in der Modellrechnung deutlich höhere Gesamtnettokosten pro Jahr auf, als die Strategien mit einem opportunistischen Pap-Primärscreening. Noch höhere bzw. die höchsten Gesamtnettokosten werden allerdings für ein opportunistisches Screening-Programm mit einer jährlichen primären HPV-Pap Ko-Testung prognostiziert.

Die Anzahl der durchgeführten Kolposkopien, der neuen Zervixkarzinomfälle und der Zervixkarzinomtodesfälle sind vom Screening-Intervall und von den Entdeckungsraten der Testverfahren abhängig. Von den sieben modellierten Screening-Strategien hatten die beiden organisierten Screening-Programmen die höchsten Erwartungswerte für die Anzahl von Kolposkopien. Gleichzeitig wiesen sie die geringste Anzahl von Neuerkrankungen und Todesfälle pro Jahr auf.

Zusammenfassend sind daher die günstigsten der sieben ausgewählten Screening-Strategien (opportunistisches Screening: ab 18 mit primären Pap-Test und Pap- bzw. HPV-Abklärungstest initial positiver Befunde bzw. opportunistisches Screening mit primärer HPV-Pap Ko-Testung alle zwei Jahre ab 30 Jahren) in Bezug auf die Zervixkarzinomneuerkrankungen und -todesfälle deutlich weniger effektiv als die weiteren (teureren) Screening-Programme. Ebenso wenig sind die teuersten Screening-Strategien (opportunistisches Screening mit jährlicher HPV-Pap Ko-Testung ab 18 bzw. 30 Jahren) automatisch am effektivsten. Der größte Nutzen in Bezug auf die Zervixkarzinomneuerkrankungen und -todesfälle ist bei den beiden organisierten Screening-Strategien mit einer Pap-Primärtestung für Frauen im Alter zwischen 20/25 und 29 Jahren und einer HPV-Primärtestung ab einem Alter von 30 Jahren zu erwarten. Diese gehen jedoch mit deutlichen Mehrkosten im Vergleich zum etablierten jährlichen opportunistischem Pap-Screening einher.

**Qualitätsanforderungen
jedenfalls einzuhalten**

**Laborkapazitäten
nicht abschätzbar**

**7 Screening-Strategien
vorab ausgewählt:
Unterschiede in Setting,
Primärtestung bzw.
Ko-Testung, Intervallen
& (Einstiegs-)Alter**

**jährliche HPV-Pap
Ko-Testung ab 18 Jahren
teuerste der 7 Strategien**

**organisierte
Screening-Programme
geringste Anzahl an
Neuerkrankungen &
Todesfälle**

**beide organisierten
Screening-Strategien
am effektivsten, jedoch
mit höheren Kosten
verbunden**

**teuerste Variante ist
nicht am effektivsten**

Ranking bleibt in allen Sensitivitätsanalysen aufrecht – Ergebnisse robust	<p>Robustheit der Modellierungsergebnisse</p> <p>Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse insgesamt robust sind. Das heißt ungeachtet der variierten Testkostenpreise, Diskontierungsraten und Testgüte von Pap- und HPV-Testverfahren bleibt das Ranking der betrachteten Strategien bezüglich der Kosten und des Nutzens unverändert.</p>
billigerer HPV-Test senkt Kosten in Strategien mit HPV-Test um bis zu 10 %	<p>Robustheit der Budgetfolgen-Ergebnisse</p> <p>Die Reduktion des HPV-Testpreises um 30 Prozent führt zu deutlich niedrigeren Gesamtnettkosten aller Screening-Strategien mit einem alleinigen HPV-Primärtest bzw. einer HPV-Pap Ko-Testung (maximale Kostenreduktion um 10,3 %). Einen ebenso großen Effekt auf die Gesamtnettkosten aller Screening-Strategien hat eine fünf prozentige Diskontierung der Kosten (Kostenreduktion um 9,3 %).</p>
schlechtere Testgüte erhöht Gesamtkosten v. a. im opportunistischen Pap-Screening	<p>Darüber hinaus resultiert eine Verringerung der Testgüte von Pap- und HPV-Testverfahren (auf den Wert des unteren 95 %-Konfidenzintervalls für die Sensitivität und Spezifität) insbesondere in der opportunistischen Screening-Strategie ab 18 Jahre mittels Pap-Abstrich, sowie Pap-Abklärungstest in einer deutlichen Erhöhung der Gesamtnettkosten (Kostenanstieg um 10,1 %). Der Anstieg der Gesamtnettkosten bei den anderen Screening-Strategien fällt hingegen deutlich geringer aus (Kostenanstieg zwischen 2,1 % und 4,0 %). Ein möglicher Grund sind erneut die niedrigeren Sensitivitätswerte für einen Pap-Test im Vergleich zum HPV-Test, welche in einer Screening-Strategie, die lediglich den Pap-Test als Primärtest umfasst, im Vergleich zu einer Screening-Strategie, die auch den HPV-Test als Primärtest beinhaltet, vermehrt zu einer Entwicklung von höhergradigen Läsionen und invasiven Karzinomen führt, welche zu mehr abklärungsbedürftigen Befunden (z. B. Pap IV und Pap V-Fällen) und daher zu mehr Kolposkopien führen. Gleichzeitig verringerte sich die Spezifität, was mehr falsch-positive Ergebnisse und dadurch mehr „unnötige“ Kolposkopien zur Folge hat.</p>
schlechtere Testgüte erhöht Kolposkopien v. a. im opportunistischen Pap-Screening	<p>Robustheit der Ergebnisse zur Anzahl der Kolposkopien</p> <p>Eine Verringerung der Testgütewerte von Pap- und HPV-Test (Sensitivitäts- und Spezifitätswerte entsprechend dem Wert des unteren 95 %-Konfidenzintervalls aus Metaanalyse) erhöht in der Modellrechnung die Anzahl der Kolposkopien. Der Effekt war bei den opportunistischen Screening-Strategien mit einer jährlichen Pap-Primärtestung für Frauen ab 18 Jahre am größten (maximale Steigerung um 30,2 %) und für die beiden organisierten Screening-Strategien mit HPV-basiertem Screening ab einem Alter von 30 Jahren sowie Pap-Screening bei jungen Frauen im drei-Jahresintervall am geringsten (minimale Steigerung 17,5 %). Ein möglicher Grund sind erneut die niedrigeren Sensitivitätswerte für einen Pap-Test im Vergleich zum HPV-Test, welche in einer Screening-Strategie, die lediglich den Pap-Test als Primärtest umfasst, im Vergleich zu einer Screening-Strategie, die auch den HPV-Test als Primärtest beinhaltet, zu mehr Pap IV und Pap V-Fällen und daher zu mehr Kolposkopien führen. Gleichzeitig verringerte sich die Spezifität, was mehr falsch-positive Ergebnisse und dadurch mehr „unnötige“ Kolposkopien zur Folge hat.</p>

Robustheit der Ergebnisse zu den Zervixkarzinomneuerkrankungen

Die Sensitivitätsanalyse zeigte außerdem, dass die selbe Verringerung der Pap- und HPV-Sensitivitäts- und Spezifitätswerte einen Anstieg der Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen zur Folge hat. Erneut fiel der relative Anstieg für die beiden Screening-Strategien mit einem jährlichen Pap-Screening ab 18 Jahren in einem opportunistischen System am größten aus (maximaler Anstieg 26,1 %), während der Effekt in der opportunistischen Screening-Strategie mit einer jährlichen HPV-Pap- Ko-Testung ab 18 Jahren am geringsten war (minimaler Anstieg 2,3 %). Im Vergleich zum HPV-Test ist die Reduktion in der Sensitivität beim Pap-Test deutlich größer. Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse könnte daher sein, dass die Auswirkung einer Verringerung der Pap-Sensitivitätswerte auf die Anzahl der diagnostizierten Zervixkarzinomneuerkrankungen bei Screening-Strategien, die lediglich auf einem Pap-Primärtest basieren, stärker ausgeprägt ist. Zusätzlich kann die deutlich höhere Sensitivität eines HPV-Tests gegenüber eines Pap-Tests in einem Screening-Programm mit einem jährlichen HPV-Primärtest in Kombination mit einem jährlichen Pap-Primärtest (HPV-Pap Ko-Testung) die geringere diagnostische Genauigkeit des Pap-Tests hinsichtlich der Entdeckungsrate von präinvasiven Läsionen aufwiegen und so durch frühzeitige Behandlung invasive Neuerkrankungen verhindern.

Insgesamt präzisieren die Erwartungswerte für die Zervixkarzinomneuerkrankung für die Strategien, die das derzeitige System abbilden (A.1. und A.2) in dieser Sensitivitätsanalyse am besten die beobachteten Werte laut Krebsregister 2018 (Statistik Austria). Das weist darauf hin, dass die Sensitivität des jährlichen Pap-Tests in der Praxis eher dem Wert des unteren 95 % Konfidenzintervalls aus den Metaanalysen entspricht.

Robustheit der Ergebnisse zu den Zervixkarzinomtodesfällen

Eine Verringerung der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für den Pap- und HPV-Test auf den Wert des unteren 95 %-Konfidenzintervalls führte auch zu einem Anstieg der Zervixkarzinomtodesfälle. Der absolute Effekt war wiederum am größten in den beiden jährlichen Pap-Screening-Strategien ab 18 Jahre im opportunistischen System (maximale Steigerung der Zervixkarzinomtodesfälle +18). Deutlich niedriger fiel der absolute Effekt für die organisierten Screening-Strategien und für die Strategie mit zweijährlicher HPV-Pap Ko-Testung aus (+4 Todesfälle). Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Veränderung in der Sensitivität des HPV-Tests durch die Anwendung des Wertes des unteren 95 %-Konfidenzintervalls nicht so groß ist, wie die Veränderung in der Sensitivität des Pap-Tests, wodurch weiterhin hohe Entdeckungsraten in den HPV-basierten Screening-Strategien und somit eine geringere Anzahl an Todesfällen die Folge sind.

Im Unterschied zu den absoluten Effekten ist die relative Erhöhung der Todesfälle im Vergleich zu den präzisierten Todesfällen in der Basisfallanalyse bei der organisierten Screening-Strategie D.1. am größten (+38,9 %) und am geringsten bei der Strategie mit einer jährlichen HPV-Pap Ko-Testung ab 18 Jahre (+2,8 %). Dies ist damit zu erklären, dass insgesamt in diesen Screening-Strategien in der Basisfallanalyse nur sehr wenige Todesfälle präzisiert wurden. Möglich ist auch, dass lediglich die Verringerung der Sensitivität des Pap-Screenings bei den Frauen unter 30 Jahren in diesen Strategien zu den höheren Todesfällen führt.

geringere Testgüte erhöht die Anzahl neuer Karzinome

relativer Anstieg am größten im opportunistischen Pap-Screening und am geringsten bei opportunistischer HPV-Pap Ko-Testung

Sensitivitätsanalysen zu derzeitigen System repräsentieren am besten reale Daten zu Zervixkarzinomneuerkrankungen

geringere Testgüte erhöht Anzahl an Karzinom-Todesfällen, v. a. im opportunistischen Pap-Screening

relativer Anstieg am höchsten im organisierten System, da sehr niedriger Ausgangswert

**Mortalitätsfälle
tendenziell
unterschätzt,

aufgrund z. B.
angenommener
durchschnittlicher &
fixer Teilnehmerrate**

Insgesamt werden jedoch sowohl in der Basisfallanalyse als auch in dieser Sensitivitätsanalyse die Erwartungswerte für die Zervixkarzinomtodesfälle unterschätzt. Dieses kann mehrere Gründe haben. Zum einen werden im entscheidungsanalytischen Modell keine Teilnahmemuster, sondern nur eine durchschnittliche altersspezifische Teilnehmerate berücksichtigt. In der Realität werden manche Frauen im größeren Abstand als dem des empfohlenen Screening-Intervalls gescreent, da sie unregelmäßig am Screening teilnehmen. Manche Frauen nehmen wiederum gar nicht am Screening teil. Ebenso berücksichtigt das entscheidungsanalytische Modell zwar einen Stage-Shift durch das Screening, d. h. durch das Screening werden Karzinome häufiger in einem niedrigeren Stadium entdeckt als ohne Screening, aber es berücksichtigt keine weiteren Aspekte. Es könnte zum Beispiel sein, dass unabhängig vom Krebsstadium ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht zwischen Frauen, deren Karzinom durch das Screening entdeckt wurde, und Frauen, bei denen das Karzinom aufgrund von Symptomen (außerhalb des Screenings) entdeckt wurde, selbst wenn das Karzinomstadium identisch ist. Im Modell wurden zwar stadienspezifische Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen berücksichtigt, jedoch keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen, die initial mit demselben Stadium diagnostiziert wurden.

Limitationen

**Fokus des Berichts:
Implementierung,
Wirksamkeit und
Kosteneffektivität:
nur im Überblick
aber: klare
Überlegenheit HPV-Test**

Im Vordergrund des Berichts standen organisatorische Fragen, während die Evidenz zur Wirksamkeit und Kosteneffektivität lediglich im Überblick und zusammenfassend dargestellt wurde. Demnach wurden zur Beurteilung von Wirksamkeit und Kosteneffektivität zwar systematische Literatursuchen durchgeführt, allerdings erfolgte keine methodische Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Reviews und Meta-Analysen. Trotz dieser Einschränkung kann das Ergebnis, dass der HPV-Test eine bessere Sensitivität und klinische Wirksamkeit aufweist, als ein zytologisches Verfahren, als robust eingestuft werden.

**Länderinfo aus
sprachlichen Gründen
limitiert

gesichert ist: alle Länder
implementieren
HPV-Test**

Bei der Beschreibung der länderspezifischen Umsetzung der Screening-Programme ist einschränkend, dass Policy-Dokumente zu Screening-Programmen häufig in den Landessprachen vorliegen, für diesen Bericht allerdings nur deutsch- und englischsprachige Dokumente herangezogen werden konnten. Die länderspezifischen Informationen sind daher limitiert. Zum Thema Zervixkarzinom existieren aber transnationale europäische Dokumente mit Länderinformationen, sodass der beschriebene Trend, dass der HPV-Test in fast allen Screening-Programmen zum Einsatz kommt (und zwar zunehmend als Primärtest), jedenfalls als gesichert gilt.

**keine Leitlinienübersicht
einzelner Länder**

Entgegen dem Projektprotokoll wurde auf eine Leitlinienübersicht verzichtet. Begründung hierfür ist, dass es eine rezente EU-Empfehlung gibt, die Evidenz zum HPV-Test berücksichtigt und als Referenzleitlinie für länderspezifische Leitlinien gilt. Länderspezifische Leitlinien sind – sofern vorhanden – nur in Ausnahmefällen in deutscher oder englischer Sprache verfügbar. Für Fragen der HPV-Test Implementierung schien uns ferner die tatsächliche Ausgestaltung der Screening-Programme in den Ländern von größerem Nutzen für österreichische Entscheidungsträger, als Leitlinien, die selten 1:1 umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der bestehenden Situation in Österreich wurden ausschließlich publizierte Studien verwendet sowie persönliches Wissen von einzelnen ExpertInnen wiedergegeben. Aufgrund der zeitlichen Beschränkung erfolgte keine systematische Primärdatenerhebung (z. B. Interviews von Laborbetreibern oder GynäkologInnen). Dies, sowie das gleichzeitige Bestehen unterschiedlicher Programmschienen und der generelle opportunistische Charakter der österreichischen Zervixkarzinomfrüherkennung ohne zentrale Datendokumentation bedingen eine teilweise lückenhafte Darstellung.

Bezüglich der analysierten Screening-Strategien muss festgehalten werden, dass eine limitierte Auswahl von sieben Strategien, die eine Kombination aus der in Österreich bestehenden Zervixkarzinom-Screening-Situation, den derzeitigen Rahmenbedingungen und der internationalen Evidenz zur Implementierung des HPV-Tests in ein Screening-Programm repräsentieren, getroffen wurde (a-priori vor der Durchführung der modellbasierten Analysen in Abstimmung mit den Entscheidungsträgern). Demnach entsprechen die vorab ausgewählten Screening-Strategien nur teilweise den Empfehlungen laut internationaler Evidenz. Darüber hinaus konnten nicht alle möglichen Screening-Strategie-Kombinationen analysiert werden.

Die modellbasierten Analysen bedingen die Annahme des vollständigen Nutzens der Strategien (im Sinne eines etablierten Programms). Dies bedeutet, dass die Gesamtnettokosten und Effekte basierend auf dem (theoretisch) vollständigen Nutzen einer jeden Screening-Strategie ohne Berücksichtigung von Effekten durch die Nutzung „vorheriger etablierter“ anderer Screening-Programme berechnet wurden. Die beschriebenen Veränderungen der Kosten und Effekte im Zeitverlauf repräsentieren lediglich die Veränderungen in der Demografie und bilden nicht den Prozess ab, der bei einer Implementierung eines geänderten Screening-Programms zu erwarten ist, bis das Programm vollständig implementiert ist (z. B. Steigerung des Gesamtnutzens im Zeitverlauf).

Die Implikationen der HPV-Impfung wurden aufgrund der nötigen thematischen Einschränkung explizit nicht berücksichtigt, außer bei der Übersicht zur Kosteneffektivität, wo in den herangezogenen Studien zum Teil auch geimpfte Populationen analysiert wurden.

Demnach wurden auch die Modellberechnungen ausschließlich für nicht gegen HPV 16/18 geimpfte Frauen durchgeführt. Aufgrund des erst seit 2014 bestehenden kostenlosen HPV-Impfprogramms und der eher niedrigen Teilnahme an der Impfung ist erst in ca. 8-10 Jahren mit einem deutlichen Anteil an geimpften Frauen im Screening-berechtigten Alter zu rechnen. Wie ein Screening für geimpfte Frauen ausgestaltet sein sollte, war nicht Auftrag dieser Analyse und wäre in einer separaten Studie zu untersuchen. Für geimpfte Frauen ist jedoch zu erwarten, dass das Screening in einem längeren Intervall durchgeführt werden kann. Die Budgetfolgenanalyse für ungeimpfte Frauen stellt somit einen eher konservativen Ausgangspunkt dar.

Des Weiteren wurde im Modell keine Heterogenität in Bezug auf unterschiedliche HPV-Hochrisiko-Typen berücksichtigt. Für die Berechnungen wurde eine altersabhängige durchschnittliche Teilnehmerinnenrate herangezogen (z. B. regelmäßige, unregelmäßige, gar keine Teilnahme). Teilnahmemuster, die in der Realität vorkommen können, wurden nicht berücksichtigt. Für die Teilnehmerate in einem organisierten Screening-Programm wurde die konservative Annahme getroffen, dass mindestens so viele Frauen teilnehmen, wie derzeit im opportunistischen Screening-Programm in Österreich innerhalb von drei Jahren.

Beschreibung Situation in Ö: lückenhafte Darstellung wegen Mangel an Daten

7 Strategien vorab ausgewählt

Annahme des vollen Nutzens der Strategien (und nicht auch vorheriger Interventionen)

Veränderungen der Parameter über die Jahre basierend auf Demographie

Implikationen HPV-Impfung: nicht berücksichtigt

Modellkohorte: nicht geimpfte Frauen, da derzeit noch kaum geimpfte Frauen in Screening-Alter

Screening für geimpfte Frauen erfordert gesonderte Studie

unterschiedliche HPV-Risikotypen und Teilnahmemuster nicht berücksichtigt, konservative Annahme für Teilnehmerate in organisiertem Programm

**teilweise Tiroler-Daten,
jedoch Modell für Ö
kalibriert**

Hinsichtlich der Modellinputparameter wurden für die altersspezifischen HPV-Inzidenzen Tiroler Daten herangezogen. Insgesamt wurde das Modell jedoch auf epidemiologische Daten für Österreich kalibriert. Auch gingen für die stationären Kosten Daten aus Tirol ein.

**Studie liefert keine
Kosteneffektivitäts-
verhältnisse**

Die Ergebnisse bilden nicht die Kosten-Effektivität, also die Verhältnisse der Kosteninkremente und Effektivitätsinkremente der unterschiedlichen Strategien im Vergleich – ausgedrückt in Form von inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnissen (z. B. Euro pro gewonnenes Lebensjahr oder QALY), ab. Diese müssten gesondert berechnet werden.

**Populationen
mit besonderen
Bedürfnissen
nicht berücksichtigt**

Spezifische Subpopulationen und vulnerable Gruppen, für die mitunter maßgeschneiderte Empfehlungen und Vorgangsweisen existieren (z. B. Transgender Personen, Schwangere Frauen, immunsupprimierte Frauen), waren nicht Gegenstand dieses Berichts und müssten separat beleuchtet werden.

6 Fazit

Basierend auf internationalen Studien hat der HPV-Test im Vergleich zur Zytologie einen höheren Nutzen und wird daher in Leitlinien empfohlen. Eine Implementierung des HPV-Tests in das Zervixkarzinom-Screening ist auch für Österreich zu empfehlen. Allerdings beeinflusst die Art und Weise, wie der Test integriert wird, sehr stark, ob das volle Potenzial des Tests tatsächlich genutzt wird bzw. welche finanziellen Folgen zu erwarten sind.

Am wenigsten kann die Weiterführung des derzeitigen opportunistischen Pap-Screenings (jährlich für Frauen ab 18 Jahre), in das ein HPV-Test integriert wird, also eine jährliche HPV-Pap Ko-Testung, empfohlen werden. Hier bleibt das Potenzial, mit dem HPV-Test das Screening-Intervall sicher auszuweiten, ungenutzt, wodurch unnötige Kosten (und Behandlungen) entstehen, während gleichzeitig weitaus nicht der beste Nutzen im Sinne der Frauengesundheit erreicht wird.

Wenn überhaupt Ko-Testung, sollte diese jedenfalls erst ab einem Alter von 30 Jahren erfolgen. Die Kosten sind aber in dieser Variante in einer ähnlichen Größenordnung wie bei einer Umstellung auf ein organisiertes Screening mit alleiniger HPV-Primärtestung und zytologischem Abklärungstest bei positivem Befund zu erwarten, für das aber im Vergleich zur opportunistischen Ko-Testung ein deutlich höherer Nutzen prognostiziert wird (siehe unten).

Eine Weiterführung des derzeitigen opportunistischen Pap-Screenings ab 18 Jahren mit einem HPV-Test oder Pap-Test als Abklärungstest bei positiven Befunden ist angesichts der im Vergleich zu den anderen Strategien sehr geringen Effekte bezüglich Zervixkarzinominzidenz und -mortalität ebenfalls nicht zu empfehlen, selbst wenn diese Strategien zu jenen mit den geringsten Gesamtnettokosten gehören.

Die besten Effekte für die Frauengesundheit sind bei einem Einsatz des HPV-Testes als Primärtest ab einem Alter von 30 Jahren in einem dreijährlichen Intervall verbunden mit der Implementierung eines organisierten Screenings zu erwarten. Diese Variante spiegelt außerdem die Empfehlungen internationaler Leitlinien und den europäischen Trend in anderen Ländern (z. B. Deutschland) wider.

Die Vorteile dieses organisierten Screening-Programms sind, dass

- ✿ mehr Patientinnen erreicht werden können (insbesondere aus unterschiedlichen sozioökonomischen Schichten),
- ✿ die Screening-Intervalle entsprechend der bestehenden Evidenzlage ausgeweitet werden können und damit Überdiagnose und Übertherapie vermieden wird (wenngleich falsch-positive Befunde weiterhin zu erwarten sind),
- ✿ zwar Mehrkosten im Vergleich zum bisherigen Screening-Programm zu erwarten sind, jedoch auch deutlich weniger Zervixkarzinomneuerkrankungen und Todesfälle auftreten.

Integration eines HPV-Tests in Screening-Programme; Art der Integration bedingt Nutzen und Kosten

NICHT-empfehlenswert: Weiterführung jährliches opportunistisches Screening mit Ko-Testung (hohe Kosten mit geringen Effekten)

Ko-Testung nur ab 30 Jahren

HPV- oder Pap-Test als Abklärungstest: geringe Kosten, geringe Effekte

beste Effekte: organisiertes Screening mit HPV ab 30 Jahren 3-jähriges Intervall

Vorteile: gleicher Zugang

Ausweitung der Screening-Intervalle

Geringere Zervix-Inzidenz und Mortalität

<p>Nachteile: geringe Akzeptanz bei Kostenträger, Frauen</p> <p>GynäkologInnen: Umstellung durch weniger Pap-Abstriche, aber dafür evt. höhere Teilnehmeraten</p> <p>biomedizinische AnalytikerInnen: geringerer Personalbedarf</p> <p>offene Fragen: Kosteneffektivitätsanalysen, Akteure bei Umsetzung eines organisierten Screenings</p> <p>Info-Material, Schulungen jedenfalls</p> <p>Screening-Komitee für Umsetzung empfehlenswert</p>	<p>Als Nachteile bzw. Herausforderungen sind zu nennen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ eine Umstellung auf ein organisiertes Screening mit HPV-Primärtestung Maßnahmen zur Verbesserung der Akzeptanz auf Seiten der Kostenträger (höhere Kosten), Frauen (Abkehr vom gewohnten einjährigen oder noch häufigeren Pap-Abstrich) und GynäkologInnen (Angst vor Einkommenseinbußen durch deutliche Reduktion der Abstriche im längeren Intervall) erfordert und daher jedenfalls Fortbildungen und Wissensvermittlung für Ärztinnen, Zahnern und Entscheidungsträger nötig sind, ✿ begleitende Bewusstseinsbildung und Informationskampagnen für Patientinnen zur Förderung der Gesundheitskompetenz im Bereich Zervixkarzinom-Screening notwendig sind, ✿ ein Anstieg an Kolposkopien zu erwarten ist, ✿ über eine finanzielle Kompensation der Ärzteschaft am Beginn einer Umstellung für die Reduktion der Pap-Abstriche zu diskutieren ist [110], wenngleich in einem organisierten Screening-System Einkommenseinbußen möglicherweise durch höhere Teilnehmeraten kompensiert werden (wenn Teilnehmerate >70 %), ✿ die Automatisierung, die mit einem HPV-Test in der Labordiagnostik einhergeht, zu geringerem Personalbedarf für biomedizinische AnalytikerInnen führen kann. <p>Jegliche Art der Integration eines HPV-Tests erfordert begleitende Qualitätssicherungsmaßnahmen (z. B. Verwendung ausschließlich validierter Tests, Abstrichqualität etc.) und vorbereitende Maßnahmen (z. B. Erstellung von Material zur adäquaten Aufklärung der Frauen, Schulungen, etc.).</p> <p>Zahlreiche Fragen sind noch offen. Empfehlenswert ist etwa eine Kosteneffektivitätsanalyse zur Identifizierung der kosteneffektivsten Strategie. Ferner sind weitere Implementierungsfragen, die vor allem den Aufbau eines organisierten Screenings betreffen und nicht Gegenstand dieses Berichts waren, zu klären. Darunter fällt etwa, wer die Treiber bzw. verantwortlichen Stellen bei einer Umstellung auf ein organisiertes Programm sein können, um eine erfolgreiche Umsetzung zu gewährleisten, wer für die Dokumentation (Sicherung der Daten, Generierung, Auswertung und Veröffentlichung der Ergebnisse) zuständig sein soll oder wie sichergestellt werden kann, dass ÄrztInnen und sonstiges involviertes Gesundheitspersonal die notwendige Dokumentation durchführen. Eine schrittweise Einführung (Pilotierung in einer Region), wie international häufig beobachtet (z. B. Portugal), könnte auch in Österreich ein erster Schritt sein. Um die Akzeptanz zu erhöhen, sind partizipative Prozesse der Programmentwicklung in Betracht zu ziehen, wobei hierbei sicherzustellen ist, dass die Kernelemente des Programms evidenzbasiert sind.</p> <p>Der Vorschlag des österreichischen Onkologiebeirats, für derartige Fragen ein Screening-Komitee einzusetzen, könnte hierfür ein möglicher Ansatz für die konkrete Umsetzung sein.</p>
---	---

7 Literatur

- [1] International Agency for Research in Cancer. Global Cancer Observatory. [cited 04.07.2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- [2] World Health Organization. Cancer_Early Diagnosis and Screening_Cervical Cancer. [cited 28.06.2019]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>.
- [3] Cohen P. A., Jhingran A., Oaknin A. and Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169-182. Epub 2019/01/15. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32470-x.
- [4] Austria S. Krebsserkrankungen – Gebärmutterhals. 2019 [cited 28.06.2019]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebsserkrankungen/gebaermutterhals/index.html.
- [5] Burd E. M. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):291-319. Epub 2016/02/26. DOI: 10.1128/cmr.00013-15.
- [6] Chan P. K., Picconi M. A., Cheung T. H., Giovannelli L. and Park J. S. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49(4):117-136. Epub 2012/08/24. DOI: 10.3109/10408363.2012.707174.
- [7] Doorbar J. and Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res*. 2019;7:176-179. Epub 2019/04/12. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.04.005.
- [8] Schiffman M., Castle P. E., Jeronimo J., Rodriguez A. C. and Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907. Epub 2007/09/11. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61416-0.
- [9] Weaver B., Shew M., Qadadri B., Tu W., Tong Y., Denski C., et al. Low-level persistence of human papillomavirus 16 DNA in a cohort of closely followed adolescent women. *J Med Virol*. 2011;83(8):1362-1369. Epub 2011/06/17. DOI: 10.1002/jmv.22116.
- [10] Scott M., Nakagawa M. and Moscicki A. B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):209-220. Epub 2001/03/10. DOI: 10.1128/cdli.8.2.209-220.2001.
- [11] Moscicki A. B., Schiffman M., Burchell A., Albero G., Giuliano A. R., Goodman M. T., et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24-33. Epub 2012/12/05. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
- [12] Depuydt C. E., Criel A. M., Benoy I. H., Arbyn M., Vereecken A. J. and Bogers J. J. Changes in type-specific human papillomavirus load predict progression to cervical cancer. *J Cell Mol Med*. 2012;16(12):3096-3104. Epub 2012/09/18. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01631.x.
- [13] Nedjai B., Reuter C., Ahmad A., Banwait R., Warman R., Carton J., et al. Molecular progression to cervical precancer, epigenetic switch or sequential model? *Int J Cancer*. 2018. Epub 2018/04/22. DOI: 10.1002/ijc.31549.
- [14] Steenbergen R. D., Snijders P. J., Heideman D. A. and Meijer C. J. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(6):395-405. Epub 2014/05/24. DOI: 10.1038/nrc3728.
- [15] Frumovitz. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. 2019 [cited 20.08.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cervical%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [16] Schiffman M. and Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2324-2331. Epub 2013/12/18. DOI: 10.1056/NEJMcp1210379.

- [17] Regitnig P., Dinges H. P., Ropp E., Fladerer H., Moinfar F. and Breitenacker G. Reevaluation of cytological smears in patients with cervical cancer. Regional quality assurance program with the cooperation of the Austrian Society for Cytology, the Carinthian Medical Association and the Carinthian Ministry of Health. *Pathologe*. 2007;28(5):339-345. Epub 2007/07/27. DOI: 10.1007/s00292-007-0931-9.
- [18] Xu H., Egger S., Velentzis L. S., O'Connell D. L., Banks E., Darlington-Brown J., et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol*. 2018;55:162-169. Epub 2018/07/07. DOI: 10.1016/j.canep.2018.05.013.
- [19] Schiffman M., Wentzensen N., Wacholder S., Kinney W., Gage J. C. and Castle P. E. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):368-383. Epub 2011/02/02. DOI: 10.1093/jnci/djq562.
- [20] Reich O., Braune G., Eppel W., Fiedler T., Graf A., Hefler L., et al. Joint Guideline of the OEGGG, AGO, AGK and OGZ on the Diagnosis and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Appropriate Procedures When Cytological Specimens Are Unsatisfactory. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(12):1232-1244. Epub 2019/01/18. DOI: 10.1055/a-0764-4875.
- [21] Chrysostomou A. C., Stylianou D. C., Constantinidou A. and Kostrikis L. G. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018;10(12). Epub 2018/12/24. DOI: 10.3390/v10120729.
- [22] Wright J. D. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. 2019 [cited 08.10.2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention>.
- [23] Bhatla N., Berek J. S., Cuello Fredes M., Denny L. A., Grenman S., Karunaratne K., et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):129-135. Epub 2019/01/19. DOI: 10.1002/ijgo.12749.
- [24] Beckmann M. W. and Mallmann P. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. AWMF-Registernummer 032/033OL2014.
- [25] Hillemanns P., Friese K., Jentschke M. and Krental N. A. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registernummer: 015/027OL. 2017.
- [26] Koliopoulos G., Nyaga V. N., Santesso N., Bryant A., Martin-Hirsch P. P., Mustafa R. A., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8:CD008587. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>.
- [27] de Roda Husman A. M., Walboomers J. M., van den Brule A. J., Meijer C. J. and Snijders P. J. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol*. 1995;76 (Pt 4):1057-1062. Epub 1995/04/01. DOI: 10.1099/0022-1317-76-4-1057.
- [28] Poljak M., Kocjan B. J., Ostrbenk A. and Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *Journal of Clinical Virology*. 2016;76 Suppl 1:S3-S13. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.023>.
- [29] Meijer C. J., Berkhof J., Castle P. E., Hesselink A. T., Franco E. L., Ronco G., et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-520. Epub 2008/11/01. DOI: 10.1002/ijc.24010.
- [30] Arbyn M., Depuydt C., Benoy I., Bogers J., Cuschieri K., Schmitt M., et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *Journal of Clinical Virology*. 2016;76 Suppl 1:S14-s21. Epub 2015/11/03. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.09.014.
- [31] Schmitt M., Depuydt C., Benoy I., Bogers J., Antoine J., Arbyn M., et al. Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and three subtypes. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2395-2403. DOI: 10.1002/ijc.27891.

- [32] Bonde J., Ejegod D. M., Cuschieri K., Dillner J., Heideman D. A. M., Quint W., et al. The Valgent4 protocol: Robust analytical and clinical validation of 11 HPV assays with genotyping on cervical samples collected in SurePath medium. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:64-71. Epub 2018/09/27. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.09.012.
- [33] Arbyn M., Snijders P. J., Meijer C. J., Berkhof J., Cuschieri K., Kocjan B. J., et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clinical Microbiology & Infection*. 2015;21(9):817-826. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.015>.
- [34] FDA. Medical Devices Cleared or Approved by FDA. 2015-17 [cited 16.08.2019]. Available from: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices>.
- [35] FDA. Nucleid Acid Based Tests_List of Microbial Tests. 2019 [cited 16.08.2019]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests>.
- [36] Mendes D., Bains I., Vanni T. and Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer*. 2015;15:334. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1332-8>.
- [37] Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening – Second Edition. H. a. C. P. Directorate-General; 2008. Available from: http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf.
- [38] Regitnig P. Auszug aus dem Bericht der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie über die Ergebnisse der freiwilligen Selbstkontrolle. 2019.
- [39] EUnetHTA. HTA Core Model Version 3.0. 2016 [cited 18.11.2019]. Available from: <https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
- [40] Sroczyński G., Esteban E., Widschwendter A., Oberaigner W., Wegene B. and Van Laer D. Reducing Overtreatment associated with Overdiagnosis in Cervical Cancer Screening in Austria – A Decision-Analytic Benefit-Harm Analysis. *Preventing Overdiagnosis Conference 2016*.
- [41] Drummond M. F., Schwartz J. S., Jonsson B., Luce B. R., Neumann P. J., Siebert U., et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(3):244-258; discussion 362-248. Epub 2008/07/08. DOI: 10.1017/s0266462308080343.
- [42] Caro J. J., Briggs A. H., Siebert U. and Kuntz K. M. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making*. 2012;32(5):667-677. Epub 2012/09/20. DOI: 10.1177/0272989x12454577.
- [43] Caro J. J., Briggs A. H., Siebert U. and Kuntz K. M. Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803. Epub 2012/09/25. DOI: 10.1016/j.jval.2012.06.012.
- [44] Girardi F., Pickel H., Joura E. A., Breitenacker G., Gitsch G., Graf A. H., et al. Guidelines for diagnosis and therapy of intraepithelial neoplasia and early invasive carcinoma of the female lower genital system (cervix uteri, vagina, vulva) established by the AGK (Colposcopy Work Group in the OGGG [Austrian Society of Gynecology and Obstetrics]). *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2001;41(3):197-200. Epub 2002/03/21. DOI: 10.1159/000049475.
- [45] Winter R., Concin H., Fuith L., Lahousen M., Leodolter S., Salzer H., et al. Guidelines for surgical treatment of cervix carcinoma developed by the Standard Committee of the Austrian Society of Gynecology and Obstetrics. *Austrian Society of Gynecology and Obstetrics. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1997;37(4):227-229. Epub 1997/01/01. DOI: 10.1159/000272860.
- [46] AWMF. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. 2008 [cited 20.11.2019]. Available from: https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/032033_Diagnostik_und_Therapie_des_Zervixkarzinoms/032033_2008.pdf.

- [47] Hillemanns P., Friese K., Dannecker C., Klug S., Seifert U., Iftner T., et al. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) – Part 1 with Introduction, Screening and the Pathology of Cervical Dysplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(2):148-159. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/a-0818-5440>.
- [48] Hillemanns P., Friese K., Dannecker C., Klug S., Seifert U., Iftner T., et al. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) – Part 2 on Triage, Treatment and Follow-up. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(2):160-176. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/a-0828-7722>.
- [49] Kulasingam S. L., Havrilesky L. J., Ghebre R. and Myers E. R. Screening for cervical cancer: a modeling study for the US Preventive Services Task Force. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):193-202. Epub 2013/03/23. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182616241.
- [50] Canfell K., Barnabas R., Patnick J. and Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer.* 2004;91(3):530-536. Epub 2004/07/22. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602002.
- [51] Zechmeister I., Freiesleben de Blasio B. and Radelberger P. *Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Paillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich.* 2007.
- [52] McCrory D. C., Matchar D. B., Bastian L., Datta S., Hasselblad V., Hickey J., et al. Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999(5):1-6. Epub 2002/04/03.
- [53] Nanda K., McCrory D. C., Myers E. R., Bastian L. A., Hasselblad V., Hickey J. D., et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-819. Epub 2000/05/20. DOI: 10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009.
- [54] Arbyn M., Ronco G., Anttila A., Meijer C. J., Poljak M., Ogilvie G., et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F88-99. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095>.
- [55] Bergeron C., Giorgi-Rossi P., Cas F., Schiboni M. L., Ghiringhello B., Dalla Palma P., et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2). Epub 2015/01/09. DOI: 10.1093/jnci/dju423.
- [56] Arbyn M., Roelens J., Simoens C., Buntinx F., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P. P., et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(3):CD008054. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008054.pub2>.
- [57] Zuchna C., Hager M., Tringler B., Georgouloupoulos A., Ciresa-Koenig A., Volgger B., et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):321.e321-326. Epub 2010/07/17. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.05.033.
- [58] Stoler M. H., Vichnin M. D., Ferenczy A., Ferris D. G., Perez G., Paavonen J., et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer.* 2011;128(6):1354-1362. Epub 2010/05/28. DOI: 10.1002/ijc.25470.
- [59] Ouitrakul S., Udomthavornsuk B., Chumworathayi B., Luanratanakorn S. and Supoken A. Accuracy of colposcopically directed biopsy in diagnosis of cervical pathology at Srinagarind Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(9):2451-2453. Epub 2012/02/03.
- [60] Kucera H. and Michalica W. Epidemiology of cervical cancer in Austria. *Onkologie.* 1979;2(4):142-147. Epub 1979/08/01. DOI: 10.1159/000214577.
- [61] Cancer Registry Tyrol. Original data: FIGO stage specific survival 1, 2, 3, and 5 years after diagnosis for the years 1996-2005. (Personal communication and original data from W. Oberaigner). Personal communication 2014.
- [62] Borena W., Grunberger M., Widschwendter A., Kraxner K. H., Marth E., Mayr P., et al. Pre-vaccine era cervical human papillomavirus infection among screening population of women in west Austria. *BMC Public Health.* 2016;16:889. Epub 2016/08/28. DOI: 10.1186/s12889-016-3581-0.

- [63] Arbyn M., Haelens A., Desomer A., Verdoodt F., Thiry N., Francart J., et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015.
- [64] Macedo A. C. L., Bavaresco D. V., Gonçalves J. C. N., Grande A. J. and Da Rosa M. I. Accuracy of Messenger RNA Human Papillomavirus Tests for Diagnostic Triage of Minor Cytological Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019;46(5):297-303. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000970.
- [65] Burger E. A., Kornor H., Klemp M., Lauvrak V. and Kristiansen I. S. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(3):430-438. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.013>.
- [66] Melnikow J., Henderson J. T., Burda B. U., Senger C. A., Durbin S. and Weyrich M. S. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(7):687-705. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.10400>.
- [67] Ronco G., Dillner J., Elfstrom K. M., Tunesi S., Snijders P. J., Arbyn M., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-532. Epub 2013/11/07. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62218-7.
- [68] Prondzinski M., Hardt J., Koch K., Lampert U., Scheibler F. and Skipka G. HPV-Test im Primärscreening des Zervixkarzinoms. 2014. Available from: <https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/IQIWIIG-2014-HPV-Rapid.pdf>.
- [69] Bouchard-Fortier G., Hajifathalian K., McKnight M. D., Zacharias D. G. and Gonzalez-Gonzalez L. A. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Public Health*. 2014;36(1):46-55. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdt057>.
- [70] Drummond M. F., Sculpher M. J., Torrance G. W., O'Brian B. J. and Stoddart G. L. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*: Oxford University Press; 2005.
- [71] Sroczynski G. and Siebert U. Review on decision-analytic cost-effectiveness studies in cervical cancer (based on current screening/prevention strategies). 2019.
- [72] Gervais F., Dunton K., Jiang Y. and LARGERON N. Systematic review of cost-effectiveness analyses for combinations of prevention strategies against human papillomavirus (HPV) infection: a general trend. *BMC Public Health*. 2017;17(1):283. Epub 2017/03/30. DOI: 10.1186/s12889-017-4076-3.
- [73] Maroni R. COUNCIL RECOMMENDATION of 2 December 2003 on cancer screening. 2003. [cited 20.09.2019] Available from: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/2_December_2003%20cancer%20screening.pdf.
- [74] Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – summary document. *Annals of oncology: official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(3):448-458. DOI: 10.1093/annonc/mdp471.
- [75] von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H., Dillner J., Dillner L., Franceschi S., et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*. 2015;1:22-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>.
- [76] Erasmus University of Rotterdam Medical Center. National cervical cancer Screening programme. 2017. [cited 16.10.2019]. Available from: <https://www.rivm.nl/en/media/111891>.
- [77] Nordscreen. Cancer Screening Fact sheet – Sweden_Cervix. 2017 [cited 18.11.2019]. Available from: <https://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/05/Cervix-Fact-Sheet-Sweden-2017.pdf>.
- [78] Ponti A., Anttila A., Ronco G. and Senore C. Cancer Screening in the European Union (2017): Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening.: 2017 [cited 25.11.2019]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf.

- [79] Pedersen K., Fogelberg S., Thamsborg L. H., Clements M., Nygard M., Kristiansen I. S., et al. An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Scandinavia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(7):795-807. Epub 2018/02/02. DOI: 10.1111/aogs.13313.
- [80] Engholm G., Ferlay J., Christensen N., Bray F., Gjerstorff M. L., Klint A., et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010;49(5):725-736. Epub 2010/05/25. DOI: 10.3109/02841861003782017.
- [81] Elfstrom K. M., Sparen P., Olausson P., Almstedt P., Strander B. and Dillner J. Registry-based assessment of the status of cervical screening in Sweden. *J Med Screen.* 2016;23(4):217-226. Epub 2016/04/14. DOI: 10.1177/0969141316632023.
- [82] Zentrum für Registerdaten. Gebärmutterhalskrebs. [cited 18.11.2019]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html.
- [83] Bujan Rivera J. and Klug S. J. Cervical cancer screening in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(12):1528-1535. Epub 2018/11/07. DOI: 10.1007/s00103-018-2835-7.
- [84] Kerek-Bodden H., Altenhofen L., Brenner G. and Franke A. Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002-2004. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2010.
- [85] Hecken J. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2018.
- [86] Bundesausschuss G. Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening. [cited 20.11.2019]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf.
- [87] Lhachimi S. K. Zervixkarzinomscreening. Konzept einer gestuften Evaluation. Stand: 30.November 2017. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen: 2017 [cited 18.11.2019]. Available from: https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Evaluationskonzept-Zervixkarzinomscreening_Abschlussbericht_2018-04-09.pdf.
- [88] Mendes D., Mesher D., Pista A., Baguelin M. and Jit M. Understanding differences in cervical cancer incidence in Western Europe: comparing Portugal and England. *Eur J Public Health.* 2018;28(2):343-347. Epub 2017/10/24. DOI: 10.1093/eurpub/ckx176.
- [89] Pista A., Costa C., Saldanha C., Moutinho J. A. F., Moutinho J. M., Arrobas F., et al. Budget impact analysis of cervical cancer screening in Portugal: comparison of cytology and primary HPV screening strategies. *BMC Public Health.* 2019;19(1):235. Epub 2019/02/28. DOI: 10.1186/s12889-019-6536-4.
- [90] Püringer. U., Klima G. and Piribauer F. Vorsorgeuntersuchung Neu – Wissenschaftliche Grundlagen. 2005 [cited 18.11.2019]. Available from: <http://www.sozialversicherung.at/vorsorgeuntersuchung-grundlagen>.
- [91] Langmann H., Tropper K., Spath-Dreyer I., Kvas A. and Kvas G. Die österreichische Vorsorgeuntersuchung im Brennpunkt – Herausforderungen. Fakten. Meinungen. 2013.
- [92] Langmann H., Kvas G., Spitzbart S., Stürzenbecher S., Brunner G., Huber A., et al. Bericht des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger an das Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz gemäß § 447h (4) ASVG für das Jahr 2017. 2018.
- [93] Kvas A. FOKO-Statistische Analyse Projekt „Evaluation und Qualitätssicherung der Vorsorgeuntersuchung Neu“. Institut für Gesundheitsförderung und Prävention GmbH, 2010.
- [94] Geiger-Gritsch S., Oberaigner W., Obrist P., Waitz-Penz A. and Widschwendter A. Evaluierung des Pap-Tests zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in Tirol (Zeitraum 2012 bis 2013). IET-Institut für klinische Epidemiologie der Tiroler Kliniken GmbH, 2016.

- [95] Rasky E., Regitnig P., Schenouda M., Burkert N. and Freidl W. Quality of screening with conventional Pap smear in Austria – a longitudinal evaluation. *BMC Public Health*. 2013;13:998. Epub 2013/10/25. DOI: 10.1186/1471-2458-13-998.
- [96] Regitnig P., Höbbling W., Lax S., Nader A., Nemes C., Niedermair M., et al. Qualitätsstandard/ Empfehlungen zur gynäkologischen Zervixzytologie. Österreichische Gesellschaft für Zytologie und Österreichische Gesellschaft für Pathologie; 2017.
- [97] CADTH. HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening. 2019 [cited 22.11.2019]. Available from: <https://www.cadth.ca/hpv-testing-primary-cervical-cancer-screening>.
- [98] Alfaro K., Arrossi S., Campanera A., Cuberli M., Jeronimo J., Holmes F., et al. Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. Pan American Health Organization, 2016.
- [99] Smith M., Hammond I. and Saville M. Lessons from the renewal of the National Cervical Screening Program in Australia. *Public Health Res Pract*. 2019;29(2). Epub 2019/08/07. DOI: 10.17061/phrp2921914.
- [100] Lyng E., Tornberg S., von Karsa L., Segnan N. and van Delden J. J. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):743-748. Epub 2011/07/27. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.051.
- [101] Maver P. J. and Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical Microbiology & Infection*. 2019. Epub 2019/09/21. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.006.
- [102] BMAGS. Gesamte Rechtsvorschrift für Verordnung biologische Arbeitsstoffe, Fassung vom 23.10.2019. 2019 [cited 14.10.2019]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10009126&TabbedMenuSelection=BundesrechtTab>.
- [103] Carozzi F. M., Del Mistro A., Cuschieri K., Frayle H., Sani C. and Burrioni E. HPV testing for primary cervical screening: Laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance. *Journal of Clinical Virology*. 2016;76 Suppl 1:S22-s28. Epub 2015/12/17. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.10.025.
- [104] Sherman S. M., Cohen C. R., Denison H. J., Bromhead C. and Patel H. A survey of knowledge, attitudes and awareness of the human papillomavirus among healthcare professionals across the UK. *Eur J Public Health*. 2019. Epub 2019/06/11. DOI: 10.1093/eurpub/ckz113.
- [105] Everett T., Bryant A., Griffin M. F., Martin-Hirsch P. P. L., Forbes C. A. and Jepson R. G. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(5). DOI: 10.1002/14651858.CD002834.pub2.
- [106] Musa J., Achenbach C. J., O'Dwyer L. C., Evans C. T., McHugh M., Hou L., et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis. 2017;12(9):e0183924. DOI: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183924>.
- [107] Wiener Gebietskrankenkasse. Tarif für Allgemeine Vertragsfachärzte. 2019 [cited 18.11.2019]. Available from: <https://www.wgkk.at/cdscontent/load?contentid=10008.642395&version=1498735747>.
- [108] Armaroli P., Villain P., Suonio E., Almonte M., Anttila A., Atkin W. S., et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S139-152. Epub 2015/11/26. DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.021.
- [109] Mühlhauser I. and Filz M. SCREENING AUF ZERVIXKARZINOM: Informationen zur Beratung von Frauen.: 2008 [cited 22.11.2019]. Available from: https://www.arznei-telegramm.de/html/2008_03/0803029_01.html.
- [110] Rasky E. Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. *Das österreichische Gesundheitswesen*. 2019;60, 2019, 10.
- [111] Arbyn M., Roelens J., Cuschieri K., Cuzick J., Szarewski A., Ratnam S., et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer*. 2013;132(1):101-108. Epub 2012/05/23. DOI: 10.1002/ijc.27636.

- [112] Jentschke M. and Hillemanns P. Systematic Comparison of Different Meta-analyses, Systematic Reviews and HTA Reports on Cervical Cancer Screening based on Cytology or HPV Test. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(10):1081-1085. Epub 2016/10/21. DOI: 10.1055/s-0042-112457.
- [113] Patanwala I. Y., Bauer H. M., Miyamoto J., Park I. U., Huchko M. J. and Smith-McCune K. K. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2013;208(5):343-353. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.013>.
- [114] Pileggi C., Flotta D., Bianco A., Nobile C. G. and Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2014;135(1):166-177. Epub 2013/12/05. DOI: 10.1002/ijc.28640.
- [115] Legood R., Gray A., Wolstenholme J. and 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.* 2006;332(7533):79-85. Epub 2006/01/10. DOI: 10.1136/bmj.38698.458866.7C.
- [116] Statistik Austria. Original data: Age-specific hysterectomy rates due to diagnosis other than cervical cancer. (Personal communication with and original data from E. Baldaszi). Statistik Austria 2014.
- [117] Mandelblatt J. S., Lawrence W. F., Womack S. M., Jacobson D., Yi B., Hwang Y., et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. *JAMA.* 2002;287(18):2372-2381.
- [118] Myers E. R., McCrory D. C., Nanda K., Bastian L. and Matchar D. B. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1158-1171. Epub 2000/07/25.
- [119] Nobbenhuis M. A. A., Helmerhorst T. J. M., van den Brule A. J. C., Rozendaal L., Voorhorst F. J., Bezemer P. D., et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358: 1782–1783.
- [120] Zechmeister I., Freiesleben de Blasio B., Radlberger P. and et al. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. LBI-HTA Projektbericht Nr.: 9. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2007.

8 Anhang

8.1 Überblick über die verwendeten Systematischen Reviews und Meta-Analysen zu Beantwortung der Forschungsfrage 1 zur Wirksamkeit und Kosteneffizienz von HPV-Tests

Tabelle 8.1-1: Diagnostische Genauigkeit: Verwendete Systematische Reviews und Meta-Analysen

Autor und Publikationsjahr	Titel	Fragestellung/Ziel	Anzahl inkludierter Studien	Meta-Analyse	Referenz
Koliopoulos, 2017	Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population	To determine the diagnostic accuracy of HPV testing for detecting histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasias (CIN) of grade 2 or worse (CIN 2+), including adenocarcinoma in situ, in women participating in primary cervical cancer screening; and how it compares to the accuracy of cytological testing (liquid-based and conventional) at various thresholds.	40	Ja	[26]
Arbyn, 2015	KCE Report 238: Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening.	Optimal first screening test; screening interval for cytological or virological screening for cervical cancer; target age group for cytological or virological screening for cervical cancer; triage of women with a positive HPV test at screening; quality control systems; characteristics of cytological screening, current prevalence of HPV infection, cyto-virological correlation; comparison Belgium versus the Netherlands: use of resources related to cervical cancer screening vs. impact; cost implications	11	Ja	[63]
Arbyn, 2015	Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening?	This systematic review aims to answer the question which HPV tests can be considered to be clinically validated for use in primary cervical cancer screening.	12	Ja	[33]
Macedo, 2019	Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	This systematic review evaluates the accuracy of the mRNA HPV biomarker in cervical smears to identify cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or 3 and cervical cancer.	61	ja	[64]
Burger, 2011	HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review.	Perform a systematic review to determine the test performance of HPV mRNA testing compared to DNA testing using CIN2+ as the target condition	11	nein	[65]
Arbyn, 2013	The APTIMA HPV assay <i>versus</i> the hybrid capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy	The purpose of the systematic review was to compare the accuracy of the HPV APTIMA assay and HC2 test to detect underlying cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+) or CIN3+ in women with a cervical cytology specimen showing ASC-US or LSIL.	6	Ja	[111]

Tabelle 8.1-2: Klinische Wirksamkeit: Verwendete Systematische Reviews und Meta-Analysen

Autor und Publikationsjahr	Titel	Fragestellung/Ziel	Anzahl inkludierter Studien	Meta-Analyse	Referenz
Bouchard-Fortier, 2014	Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials	to determine whether women between the ages of 21 and 65 receiving screening for cervical cancer with co-testing compared with cytology alone have a lower detection rate of high-risk CIN lesions and ICC at follow-up.	4	ja	[69]
IgWiG, 2014	Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primär-screening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung	Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts S10-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags S10-01 ergeben	7	Ja	[68]
Jentschke, 2016	Systematic Comparison of Different Meta-analyses, Systematic Reviews and HTA Reports on Cervical Cancer Screening based on Cytology or HPV Test.	to review the methodological differences between the various meta-analyses in a systematic reappraisal of the currently available aggregated evidence on the issue of HPV vs. cytology and to compare the different results of these analyses in order to show the basis for the different recommendations issued in different countries.	8	Nein	[112]
Melnikow, 2018	Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force	To systematically review benefits and harms of cervical cancer screening for hrHPV to inform the US Preventive Services Task Force.	13 studies, 1 individual participant data meta-analysis	nein	[66]
Patanwala, 2013	A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening	Our objective was to assess the sensitivity and specificity of HPV testing in randomized trials by summarizing data from randomized trials of various cervical cancer screening strategies that incorporate HPV testing	6	nein	[113]
Pileggi, 2014	Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials		8	ja	[114]

Tabelle 8.1-3: Kosteneffektivität: Verwendete Systematische Reviews

Autor und Publikationsjahr	Titel	Fragestellung/Ziel	Anzahl inkludierter Studien	Referenz
Sroczyński, 2019 (<i>unpublished</i>)	Review on decision-analytic cost-effectiveness studies in cervical cancer (based on current screening/prevention strategies)	The purpose of this study is to systematically review the current evidence on long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening strategies for cervical cancer in Europe.	14	[71]
Mendes, 2015	Systematic review of model-based cervical screening evaluations	Provide an overview of results from all model-based economic evaluations of cervical screening in order to inform comprehensive policy making on secondary prevention of cervical cancer To identify trends and gaps in these models in order to inform future work.	153, davon untersuchten 72 Studien den Effekt von HPV-DNA Tests	[36]
Gervais, 2017	Systematic review of cost-effectiveness analyses for combinations of prevention strategies against human papillomavirus (HPV) infection: a general trend	Collect published evidence on cost-effectiveness profile of different HPV prevention strategies and, in particular, those combining vaccination with changes in screening practices Explore cost-effectiveness of alternative preventive strategies based on screening and vaccination	18	[72]

8.2 Überblick über die Modellparameter des entscheidungsanalytischen Modells

Tabelle 8.2-1: Modellparameter: Übergangswahrscheinlichkeiten

Übergang		Alter (Jahren)	Jährliche Wahrscheinlichkeit (jährliche Rate)	Referenz
Von	nach			
Start Prävalenz HPV	-----	15	0,1	Legood et al. 2006 [115]
Start Prävalenz CIN ₁	-----	15	0,01	
Keine Läsion/CIN ₁ /CIN ₂ /CIN ₃	Benigne Hysterektomie	15-19	(0,00001)	Statistik Austria: Originaldaten [116]
		20-24	(0,00003)	
		25-29	(0,00012)	
		30-34	(0,00054)	
		35-39	(0,00186)	
		40-44	(0,00437)	
		45-49	(0,00608)	
		50-54	(0,00453)	
		55-59	(0,00281)	
		60-64	(0,00283)	
		65-69	(0,00301)	
		70-74	(0,00314)	
		75-79	(0,00246)	
		80-84	(0,00163)	
85+	(0,00067)			
Keine Läsion, HPV-negativ ^{*a}	Keine Läsion, HPV-positiv	15-20	0,100-0,300	Kulasingam et al. 2013 [49] ^{*a}
		21	0,288	
		24	0,275	
		30-34	0,140-0,080	
		40-44	0,070-0,060	
		50-54	0,090-0,093	
		60	0,060	
		70	0,045	
80 and older	0,030			

Übergang		Alter (Jahren)	Jährliche Wahrscheinlichkeit (jährliche Rate)	Referenz
Von	nach			
Keine Läsion, HPV-positiv	CIN1 (80 %)	---	0,095	Kulasingam et al. 2013 [49]
Keine Läsion, HPV-positiv	CIN2 (20 %)	---	0,095	Kulasingam et al. 2013 [49]
CIN1	CIN2	15	(0,010)	Kulasingam et al. 2013 [49]
		25	(0,020)	
		35 and older	(0,060)	
CIN2	CIN3	15	0,0389	Canfell et al. 2004 [50]
		35	0,0797	
		45 and older	0,1062	
CIN3 oder CIS* ^b	Und. Zervixkarzinom FIGO I	15-40	(0,076)	Kulasingam et al. 2013, Legood et al. 2006, Mandelblatt 2002 [49, 115, 117] * ^b
		50 and older	(0,120)	
Und. Zervixkarzinom FIGO I* ^c	Und. Zervixkarzinom FIGO II	---	0,1654	Myers et al. 2000 [118] * ^c
Und. Zervixkarzinom FIGO II* ^c	Und. Zervixkarzinom FIGO III	---	0,3945	
Und. Zervixkarzinom FIGO III* ^c	Und. Zervixkarzinom FIGO IV	---	0,7875	
Keine Läsion, HPV-positiv	Keine Läsion, HPV-negativ	---	(0,460)	Nobbenhuis et al. 2001 [119]
CIN1	Keine Läsion, HPV-negativ (90 %)	---	(0,372)	
CIN1	Keine Läsion, HPV-positiv (10 %)	---	(0,372)	
CIN2	Keine Läsion, HPV-negativ (50 %)	---	(0,336)	
CIN2	CIN1 (50 %)	---	(0,336)	
CIN3	Keine Läsion, HPV-negativ (50 %)	---	(0,124)	
CIN3	CIN2 (50 %)	---	(0,124)	
Nicht-symptomatisch	Symptomatisch			
Und. Zervixkarzinom FIGO I	Diag. Zervixkarzinom FIGO I	---	0,150	Myers et al. 2000 [118]
Und. Zervixkarzinom FIGO II	Diag. Zervixkarzinom FIGO II	---	0,225	
Und. Zervixkarzinom FIGO III	Diag. Zervixkarzinom FIGO III	---	0,600	
Und. Zervixkarzinom FIGO IV	Diag. Zervixkarzinom FIGO IV	---	0,900	

Übergang		Alter (Jahren)	Jährliche Wahrscheinlichkeit (jährliche Rate)	Referenz
Von	nach			
Survive 1-5 years after diagnosis				
Diag. Zervixkarzinom FIGO I	Diag. Zervixkarzinom FIGO I	---	0,976-0,998	Krebsregister Tirol: Originaldaten [61]
Diag. Zervixkarzinom FIGO II	Diag. Zervixkarzinom FIGO II	---	0,847-0,977	
Diag. Zervixkarzinom FIGO III	Diag. Zervixkarzinom FIGO III	---	0,778-0,913	
Diag. Zervixkarzinom FIGO IV	Diag. Zervixkarzinom FIGO IV	---	0,438-1,000	
Screeningteilnahme				
Alter (Jahre)	Jährliche Teilnahme (%)			
18-19	13,81			Zechmeister et al. 2007 [120]
20-29	43,19			
30-39	42,18			
40-49	36,93			
50-59	31,09			
60-69	24,98			
70-79	13,39			
80-89	4,68			
90 +	0,99			

Abkürzungen: CIN – cervical intraepithelial neoplasia, CIS – carcinoma in situ, diag. – diagnostiziert, FIGO – invasives Zervixkarzinom Stadium nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, HPV – humanes Papilloma-Virus, und. – undiagnostiziert.

*a kalibriert auf Beobachtungsdaten zur altersspezifischen HPV-Prävalenz in Österreich (West Tirol)

*b kalibriert auf Beobachtungsdaten zur Zervixkarzinominzidenz in einer ungescreenten Population in Österreich

*c kalibriert auf Beobachtungsdaten zur FIGO-Stadien-spezifischen Häufigkeitsverteilung in einer ungescreenten Population in Österreich

8.3 Suchstrategien

Suchstrategie für Medline (Wirksamkeit und Kosteneffizienz)

ID	Search
	Search date: 12/06/2019
#1	exp Uterine Cervical Neoplasms/
#2	exp Cervical Intraepithelial Neoplasia/
#3	CIN.ti,ab.
#4	(cervi* adj3 (cancer* or tumo?* or carcinom* or adenom* or adeno?* or neoplasm*)).mp.
#5	1 or 2 or 3 or 4
#6	exp Papillomaviridae/
#7	exp Papillomavirus Infections/
#8	exp Papilloma/
#9	Papilloma Virus.mp.
#10	papillomavir*.mp.
#11	HPV*.ti,ab.
#12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
#13	exp Mass Screening/
#14	exp „Early Detection of Cancer“/
#15	exp DNA Probes/
#16	(cervi* adj cytolog*).mp.
#17	13 or 14 or 15 or 16
#18	12 and 17
#19	5 and 18
#20	((Papilloma Virus or papillomavir* or HPV*) adj3 (test* or cotest* or co-test* or screen* or triage*)).mp.
#21	19 or 20
#22	19 or 20
#23	5 and 21
#24	limit 22 to (meta analysis or „systematic review“ or systematic reviews as topic)
	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj3 extract*)))ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or („cochrane database of systematic reviews“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review* adj5 (rationale or evidence or study or studies)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt.
#25	22 and 24
#26	23 or 25
#27	limit 26 to yr=„2009 - 2019“
#28	limit 27 to (english or german)
#29	remove duplicates from 28
Total: 233 Hits	

Suchstrategie für Embase (Wirksamkeit und Kosteneffizienz)

Search Date: 12/06/2019	
#1	'uterine cervix cancer'/exp
#2	'uterine cervix carcinoma in situ'/exp
#3	'cervical intraepithelial neoplasia 2'/exp
#4	'cervical intraepithelial neoplasia 3'/exp
#5	cin:ti,ab
#6	(cervi* NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenom* OR adenoc* OR 'adeno c*' OR neoplasm*)):ti,ab,de
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	'papillomaviridae'/exp
#9	'wart virus'/exp
#10	'papillomavirus infection'/exp
#11	'papilloma'/exp
#12	'papilloma virus':ti,ab,de
#13	papillomavir*:ti,ab,de
#14	hpv*:ti,ab
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	'screening'/exp
#17	'early cancer diagnosis'/exp
#18	'dna probe'/exp
#19	'human papillomavirus dna test'/exp
#20	'uterine cervix cytology'/exp
#21	(cervi* NEAR/1 cytolog*):ti,ab,de
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	#15 AND #22
#24	((papilloma virus' OR papillomavir* OR hpv*) NEAR/2 (test* OR cotest* OR 'co-test*' OR screen* OR triage*)):ti,ab,de
#25	#23 OR #24
#26	#7 AND #25
#27	#7 AND #25 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
#28	#26 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR 'systematic review'/de)
#29	#27 OR #28
#30	(#27 OR #28) AND [2009-2019]/py
#31	(#27 OR #28) AND [2009-2019]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim)
Total: 294 Hits	

Suchstrategie für CRD (Wirksamkeit und Kosteneffizienz)

Search date: 12/06/2019	
ID	Search
#1	MeSH DESCRIPTOR Uterine Cervical Neoplasms EXPLODE ALL TREES
#2	MeSH DESCRIPTOR Cervical Intraepithelial Neoplasia EXPLODE ALL TREES
#3	(CIN)
#4	(cervi* NEAR (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenom* OR adenoc* OR adeno-c* OR neoplasm*))
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6	MeSH DESCRIPTOR Papillomaviridae EXPLODE ALL TREES
#7	MeSH DESCRIPTOR Papillomavirus Infections EXPLODE ALL TREES
#8	MeSH DESCRIPTOR Papilloma EXPLODE ALL TREES
#9	(Papilloma Virus)
#10	(papillomavir*)
#11	(HPV*)
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES
#14	MeSH DESCRIPTOR Early Detection of Cancer EXPLODE ALL TREES
#15	MeSH DESCRIPTOR DNA Probes EXPLODE ALL TREES
#16	(cervi* NEAR cytolog*)
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	#12 AND #17
#19	((Papilloma Virus OR papillomavir* OR HPV*) NEAR (test* OR cotest* OR co-test* OR screen* OR triage*))
#20	#18 OR #19
#21	#5 AND #20
#22	((Papilloma Virus OR papillomavir* OR HPV*) NEAR (test* OR cotest* OR co-test* OR screen* OR triage*)) FROM 2009 TO 2019
Total: 96 Hits	

Suchstrategie für Cochrane (Wirksamkeit und Kosteneffizienz)

Search date: 13/06/2019	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees
#3	(CIN):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	(cervi* NEAR (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenom* OR adenoc* OR adeno-c* OR neoplasm*)) (Word variations have been searched)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 (Word variations have been searched)
#6	MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Papilloma] explode all trees
#9	(Papilloma Virus) (Word variations have been searched)
#10	(papillomavir*) (Word variations have been searched)
#11	(HPV*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (Word variations have been searched)
#13	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees
#15	MeSH descriptor: [DNA Probes] explode all trees
#16	((cervi* NEAR cytolog*)) (Word variations have been searched)
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16 (Word variations have been searched)
#18	#12 AND #17 (Word variations have been searched)
#19	((Papilloma Virus OR papillomavir* OR HPV*) NEAR (test* OR cotest* OR co-test* OR screen* OR triage*)) (Word variations have been searched)
#20	#18 OR #19 (Word variations have been searched)
#21	#5 AND #20 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Jun 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols (Word variations have been searched)
Total: 21 Hits	

ID	Search
#1	exp Uterine Cervical Neoplasms/(80524)
#2	exp Cervical Intraepithelial Neoplasia/(11029)
#3	CIN.ti,ab. (11076)
#4	(cervi* adj3 (cancer* or tumor* or carcinom* or adenom* or adeno*c* or neoplasm*)).mp. (109481)
#5	1 or 2 or 3 or 4 (114903)
#6	exp Papillomaviridae/(35771)
#7	exp Papillomavirus Infections/(38285)
#8	exp Papilloma/(12331)
#9	Papilloma Virus.mp. (7491)
#10	papillomavir*.mp. (57935)
#11	HPV*.ti,ab. (47406)
#12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (82237)
#13	exp Mass Screening/(137182)
#14	exp „Early Detection of Cancer“/(31304)
#15	exp DNA Probes/(196908)
#16	(cervi* adj cytolog*).mp. (4691)
#17	13 or 14 or 15 or 16 (361463)
#18	12 and 17 (8537)
#19	5 and 18 (6468)
#20	((Papilloma Virus or papillomavir* or HPV*) adj3 (test* or cotest* or co-test* or screen* or triage*)).mp. (9388)
#21	19 or 20 (12451)
#22	19 or 20 (12451)
#23	5 and 21 (9844)
#24	limit 22 to (meta analysis or „systematic review“ or systematic reviews as topic) (177)
	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or („cochrane database of systematic reviews“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review* adj5 (rationale or evidence or study or studies)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (579583)
#25	22 and 24 (410)
#26	23 or 25 (412)
#27	limit 26 to yr=„2009 - 2019“ (328)
#28	limit 27 to (english or german) (316)
#29	remove duplicates from 28 (233)
Total: 233 Hits	

Suchstrategie für EconLit (Wirksamkeit und Kosteneffizienz)

ID	Search
#1	TX cervi* N3 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenom* OR adenoc* OR adeno-c* OR neoplasm*); Search modes -Boolean/Phrase; Interface -EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - EconLit
#2	TX (Papilloma Virus OR papillomavir* OR HPV*) N3
#3	S1 OR S2
#4	S1 OR S2; Limiters – Published Date: 20090101-20191231
Total: 35 Hits	

Suchstrategie für Medline (Leitlinien)

ID	Search
Search date: 12/06/2019	
#1	exp Uterine Cervical Neoplasms/(80524)
#2	exp Cervical Intraepithelial Neoplasia/(11029)
#3	CIN.ti,ab. (11076)
#4	(cervi* adj3 (cancer* or tumo?r* or carcinom* or adenom* or adeno?c* or neoplasm*)).mp. (109481)
#5	1 or 2 or 3 or 4 (114903)
#6	exp Papillomaviridae/(35771)
#7	exp Papillomavirus Infections/(38285)
#8	exp Papilloma/(12331)
#9	Papilloma Virus.mp. (7491)
#10	papillomavir*.mp. (57935)
#11	HPV*.ti,ab. (47406)
#12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (82237)
#13	exp Mass Screening/(137182)
#14	exp „Early Detection of Cancer“/(31304)
#15	exp DNA Probes/(196908)
#16	(cervi* adj cytolog*).mp. (4691)
#17	13 or 14 or 15 or 16 (361463)
#18	12 and 17 (8537)
#19	5 and 18 (6468)
#20	((Papilloma Virus or papillomavir* or HPV*) adj3 (test* or cotest* or co-test* or screen* or triage*)).mp. (9388)
#21	19 or 20 (12451)
#22	5 and 21 (9844)
#23	limit 22 to (guideline or practice guideline) (68)
#24	exp Guideline/(36696)
#25	exp Practice Guideline/(29379)
#26	exp Practice Guidelines as Topic/(132532)
#27	guideline*.ti,pt,kw,sh. (158579)
#28	24 or 25 or 26 or 27 (257068)
#29	22 and 28 (446)
#30	23 or 29 (446)
#31	limit 30 to yr=„2014 - 2019“ (226)
#32	limit 31 to (english or german) (223)
#33	remove duplicates from 32 (138)
Total: 138 Hits	

Suchstrategie für Embase (Leitlinien)

ID	Search
Search Date: 13/06/2019	
#1	'uterine cervix cancer'/exp
#2	'uterine cervix carcinoma in situ'/exp
#3	'cervical intraepithelial neoplasia 2'/exp
#4	'cervical intraepithelial neoplasia 3'/exp
#5	cin:ti,ab

#6	(cervi* NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR adenom* OR adenoc* OR 'adeno c*' OR neoplasm*)):ti,ab,de
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	'papillomaviridae'/exp
#9	'wart virus'/exp
#10	'papillomavirus infection'/exp
#11	'papilloma'/exp
#12	'papilloma virus':ti,ab,de
#13	papillomavir*:ti,ab,de
#14	hvp*:ti,ab
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	'screening'/exp
#17	'early cancer diagnosis'/exp
#18	'dna probe'/exp
#19	'human papillomavirus dna test'/exp
#20	'uterine cervix cytology'/exp
#21	(cervi* NEAR/1 cytolog*):ti,ab,de
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	#15 AND #22
#24	(('papilloma virus' OR papillomavir* OR hvp*) NEAR/2 (test* OR cotest* OR 'co-test*' OR screen* OR triage*)):ti,ab,de
#25	#23 OR #24
#26	#7 AND #25
#27	#26 AND 'practice guideline'/de
#28	guideline:ti
#29	#26 AND #28
#30	#27 OR #29
#31	(#27 OR #29) AND [2014-2019]/py
#32	(#27 OR #29) AND [2014-2019]/py AND ([english]/lim OR [german]/lim)
Total: 387 Hits	

Suchstrategie für Trip (Leitlinien)

Search Date: 13/06/2019	
#1	(Basic „Search“ mode): (cervical screen* OR cervix screen*) AND (HPV* test* OR Papilloma Virus test* OR papillomavir* test*) from:2014
Total: 92 Hits	

Suchstrategie für G-I-N (Leitlinien)

Search Date: 13/06/2019	
#1	(advanced): (cervical screen* OR cervix screen*) AND (HPV* test* OR Papilloma Virus test* OR papillomavir* test*) limited to English, German
Total: 18 Hits	



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment