

Nationaler Krebsplan  
Handlungsfeld 1  
Weiterentwicklung der Früherkennung  
**„Organisiertes Zervixkarzinom-Screening“**  
26.09.2011

- Herr Dr. Bertz, Robert Koch-Institut, Berlin
- Frau Prof. Dr. Klug, Universitäts Krebszentrum, Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden
- Herr Dr. Knöpnadel, KBV Berlin
- Frau Reckers, Mitglied des Bundesvorstands der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
- Herr Prof. Schneider, Klinik für Frauenheilkunde und interdisziplinäres Brustzentrum Charité
- Frau Schulte, Bundesvorsitzende der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V., Lenkungsausschuss des KoQK
- Frau Uschold, GKV-Spitzenverband

**Ziel 2:**

**„Die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die nachweislich in der Lage sind, die Mortalität an der Zielerkrankung zu senken, berücksichtigen die europäischen Empfehlungen an systematische populationsbasierte Screeningprogramme.**

**Teilziel 2a:**

**Zügige Anpassung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung an die Qualitätsvorgaben der aktuellen Auflage der "Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervixkarzinom-Screenings"**

<b>1. Hintergrund .....</b>	3
<b>2. Organisiertes Zervixkarzinom-Screening.....</b>	5
2.1. Definition .....	5
2.2. Verfahrensvorschriften (programme policy and screening policy).....	6
2.3. Integration in das Gesundheitssystem .....	6
2.4. Monitoring und Evaluation .....	7
<b>3. Zervixkarzinom-Screening in Deutschland und Prüfung der Zielerreichung .....</b>	8
3.1. Organisiertes Einladungsverfahren .....	8
3.2. Verlängerung des Screeningintervalls.....	10
3.3. Follow-up auffälliger Befunde .....	12
3.4. Qualitätssicherung.....	12
3.5. Informationssystem/Monitoring/Evaluation .....	13
3.6. Koordinierende Stelle.....	13
<b>4. Workshops zum Thema „Zervixkarzinom-Screening“.....</b>	14
4.1. Aktuelle Situation in Deutschland.....	14
4.2. Organisierte Programme in den Niederlanden und Finnland.....	14
4.3. Ergebnisse aus deutschen Projekten zur Weiterentwicklung der Zervixkarzinom-Früherkennung.....	15
4.4. Bedeutung des HPV-Tests und HPV-Impfung für die Zervixkarzinom-Früherkennung.....	16
4.5. Fazit des Workshops .....	16
<b>5. Entwicklung von Maßnahmen und Empfehlungen .....</b>	17
<b>Literatur .....</b>	19

## 1. Hintergrund

Eine Früherkennung für das Zervixkarzinom mittels Abstrich nach Papanicolaou (Pap-Test) existiert in der Bundesrepublik Deutschland seit 1971. Nach den aktuellen Krebsfrüherkennungs-Richtlinien haben Frauen ab dem Alter von 20 Jahren jährlich Anspruch auf eine "Früherkennung von Krebserkrankungen des Genitals". Hierzu gehört u. a. ein Pap-Abstrich. Aktuell haben somit jährlich ca. 30. Mio. gesetzlich versicherte Frauen Anspruch auf diese Früherkennungsuntersuchung (Vergleich Mammographie-Screening 10 Mio. Anspruchsbe rechtigte über 2 Jahre). Seit Mitte 2007 bieten die gesetzlichen Krankenkassen für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren die HPV-Impfung an.

Von 1971 bis Ende der 1970er ist nach Angaben des saarländischen Krebsregisters die standardisierte Rate (Europastandard) der Inzidenz von ca. 40 Erkrankungen pro 100.000 Frauen auf etwa 20 Fälle pro 100.000 Frauen gesunken. Dem schloss sich ein weiterer Rückgang auf 10,6 bis zum Jahr 2006 an. Die saarländische Mortalität ging im selben Zeitraum von ca. 7,6 auf 2,7 Fälle pro 100.000 Frauen zurück. Damit ist im Saarland sowohl die Inzidenz (um ca. 74%) als auch die Mortalität (um ca. 64%) deutlich gesunken.

Vor der Wiedervereinigung war ein vergleichbares Früherkennungsprogramm in der ehemaligen DDR kurz vor der Umsetzung. Es war aber noch nicht flächendeckend eingeführt. Die Mortalität lag damals in der DDR um 50% höher als in den alten Bundesländern. Erst im Verlauf der 1990er Jahre näherten sich nach Einführung des Früherkennungsprogramm die Sterberaten in den neuen Bundesländern den niedrigeren Raten in den alten Bundesländern an. Ein Rückgang der Erkrankungsraten in den neuen Ländern konnte vom ehemals Nationalen Krebsregister der DDR, dem heutigen Gemeinsamen Krebsregister der östlichen Bundesländer, wegen rechtlicher Probleme und resultierender Erfassungslücken während der Umbruchzeit bedauerlicher Weise nicht kontinuierlich registriert werden.

Seit 1980 schätzt das RKI für Deutschland insgesamt die Zahl aufgetretener Krebserkrankungen. Von 1980 bis 2006 ist die standardisierte Rate (Europastandard) der Inzidenz von ca. 20 Fällen pro 100.000 Frauen auf 11,0 gesunken, die Mortalität von ca. 6,5 auf 2,5 Fälle pro 100.000 Frauen. Es zeigte sich, dass die Zahl aufgetretener Erkrankungen in Deutschland im genannten Zeitraum zurückgegangen ist. In Deutschland erkrankten danach im Jahr 2006 noch 5.470 Frauen (zum Vergleich Brustkrebs: 57.970) an einem Zervixkarzinom, 1.492 (zum Vergleich Brustkrebs: 17.286) starben daran (RKI 2010). Insgesamt ist also die Bilanz des Früherkennungsprogramms beim Zurückdrängen invasiver bösartiger Neubildungen des Gebärmutterhalses positiv. Allerdings liegt die Erkrankungsrate im internationalen sowie europäischen Vergleich auf einem hohem Niveau (RKI 2010, EU LL S. 17).

Für diese relativ hohen Erkrankungsraten gibt es unterschiedliche Erklärungsmöglichkeiten. Möglicherweise ist in Deutschland das Erkrankungsrisiko höher als in anderen Ländern, denn Deutschland hatte bereits zu Beginn des Screenings eine deutlich höhere Erkrankungsrate als andere europäische Länder. Es gibt aber auch Hinweise, dass das Screening in Deutschland nicht so effektiv ist, weil z. B. nur ein Teil der Frauen erreicht wird (Marquart et al. 2007) oder die Qualität der Zytologie unzureichend ist (Schneider et al., 2000; Petry et al, 2003).

2003 hat die Kommission der Europäischen Union einen Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zur Krebsvorsorge vorgelegt (Kom 2003). Demnach sollen „systematische Vorsorgeuntersuchungen gesunden Menschen nur dann angeboten werden, wenn sie nachweislich die krankheitsspezifische Mortalität oder Inzidenz senken, wenn die Vorteile und Risiken bekannt sind und wenn das Kosten/Nutzen-Verhältnis akzeptabel ist“. Empfohlen wird die Mammografie bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr, die Stuhluntersuchung auf okkultes

Blut zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms bei Männern und Frauen zwischen dem 50. und 74. Lebensjahr sowie der Pap-Test zur Erkennung von Zervixanomalien ab einem Alter von 20 bis 30 Jahren. Im Sinne eines Best-Practice-Konzepts sollen für jeden dieser Schwerpunktbereiche in Leitlinien spezielle Bedingungen für systematische Vorsorgeprogramme dargestellt werden. Anfang 2008 ist hierzu die zweite Auflage der „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening“ erschienen (EU LL).

Durch ein organisiertes Screening soll der Nutzen eines Screenings maximiert und die Risiken minimiert werden. Der Nutzen des Zervixkarzinom-Screenings wird an der Reduktion der Mortalität und Inzidenz gemessen. Die Risiken des Zervixkarzinom-Screenings ergeben sich durch

- falsch-positive Befunde, die zu unnötigen Abklärungsuntersuchungen führen
- unnötige Therapie von Läsionen, die sich auch ohne Behandlung wieder zurückgebildet hätten. Die Regressionsraten sind gerade bei jungen Frauen sehr hoch.
- falsch-negative Befunde, aus denen eine falsche Sicherheit bei den betroffenen Frauen resultieren kann

Die aktuellen Europäischen Leitlinien zum Zervixkarzinom-Screening erörtern ausführlich die Prinzipien eines organisierten Screenings, denn Trendanalysen, Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien konnten in skandinavischen Ländern und Großbritannien die Effektivität organisierter Screeningprogramme hinsichtlich einer Senkung der Inzidenz und Mortalität darlegen (EU LL S. 12, 22). In den Europäischen Leitlinien wird konstatiert, dass mit einem bevölkerungsbasierten zytologischen Screening im 3 – 5-Jahresintervall die Zervixkarzinom-Inzidenz um ca. 80% reduziert werden kann (EU LL XXV). Zusammenfassend wird festgestellt, dass organisierte Screeningprogramme wahrscheinlich effektiver und auch größtenteils kosteneffektiver sind als ein opportunistisches Screening (EU LL S. 23). Allerdings muss vor dem Hintergrund der Abnahme von Mortalität und Inzidenz in Deutschland (siehe S. 2) geprüft werden, inwieweit organisatorische Veränderungen in Deutschland dazu beitragen, die Krankheitslast (Mortalität /Inzidenz) weiter zu senken. Gleichzeitig sollte geprüft werden, wie die Risiken des opportunistischen Screenings durch organisatorische Veränderungen minimiert und eine kosteneffektivere Versorgung erreicht werden kann.

Nachfolgend wird erläutert, was gemäß den „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening“ (EU LL) ein organisiertes Screening ist. Anschließend wird überprüft, inwieweit die Vorgaben dieser europäischen Leitlinie in Deutschland erfüllt sind und ob diese Vorgaben für Deutschland gelten sollen.

## 2. Organisiertes Zervixkarzinom-Screening

### 2.1. Definition

Im Glossar der EU LL werden folgende Definitionen für ein organisiertes und opportunistisches Screening aufgeführt (EU LL S. 286):

a) Organisiertes Screening:<sup>1</sup>

Ein organisiertes Screeningprogramm erfordert eine genaue Verfahrensvorschrift (Bestimmung der Zielpopulation, des Screeningtests, des Intervalls und sonstiger Verfahren) und ein nationales oder regionales Team, das für die Umsetzung verantwortlich ist, beispielsweise für die Bereitstellung der Screeninguntersuchungen, Qualitätssicherung und Erstellung der Qualitäts- und Ergebnisberichte. Außerdem sind Qualitätssicherungsstrukturen erforderlich, und es sollten Verfahren zur Bestimmung der bevölkerungsweiten Krankheitslast zur Verfügung stehen. Im Allgemeinen erfordert ein bevölkerungsbasiertes Screeningprogramm einen hohen Organisationsgrad.

b) Opportunistic screening:<sup>2</sup>

Als opportunistisches Screening wird ein Screening bezeichnet, das außerhalb eines organisierten Programms, z. B. im Rahmen der üblichen Gesundheitsvorsorgung, ohne Identifikation und persönliche Einladung aller anspruchsberechtigten Frauen der Zielpopulation erfolgt. Die Initiative zum Screening erfolgt auf individueller Ebene durch die Frau oder den Leistungsanbieter. Im Gegensatz zu einem organisierten Programm sind die weiteren Schritte des Screeningprozesses, die Leistungserbringer und das Management der Screeningmaßnahme nur rudimentär durch eine Verfahrensvorschrift geregelt. Qualitätssicherung, Monitoring und Evaluation sind nur teilweise umgesetzt. Außerdem ist das Screening nicht bevölkerungsbasiert implementiert.

Gemäß diesen Definitionen braucht man für ein organisiertes Screening Verfahrensvorschriften (screening policy), ein Team, das die Vorschriften umsetzt, Versorgung organisiert, und Qualitätssicherung gewährleistet sowie Strukturen zur Qualitätssicherung und Evaluation. Bei einem opportunistischen Screening sind diese Strukturen kaum vorhanden. Beim organisierten Screening werden die Frauen persönlich eingeladen, beim opportunistischen Screening hingegen geht die Initiative zur Untersuchung von der Frau oder von einer Ärztin/einem Arzt aus.

<sup>1</sup> “Organised screening programmes require a specific screening policy (specifying targeted population groups and the screening test, intervals and other procedures) and a team at the national or regional level responsible for implementing the policy, i.e. for organizing the delivery of the screening services, maintaining requisite quality, and reporting on performance and results. In addition, a quality-assurance structure is required and a means of ascertaining the population burden of the disease should be available. Population-based screening programmes generally require a high degree of organisation.”

<sup>2</sup> „Screening performed outside of an organised programme, i.e. in a setting providing health care for patients, and without identification and personal invitation of each woman in the eligible target population. The initiative to perform a screening examination is taken on an individual basis by the woman or the health care provider. In contrast to organised screening, the other steps in the screening process and the professional and organisational management of the screening service are generally poorly defined by programme policy rules and regulations. Quality assurance, monitoring and evaluation are underdeveloped due, among other things, to the lack of a populations-based approach to implementation.”

Die Empfehlungen zur Organisation des Zervixkarzinom-Screenings werden in Kapitel 2 der Leitlinien zusammengefasst:

## **2.2. Verfahrensvorschriften (programme policy and screening policy)**

Es wird auf die Empfehlungen des Rates der Europäischen Union von 2003 verwiesen. Demnach sollte ein organisiertes Screening bevölkerungsbasiert sein und die einzelnen Schritte des Screeningprozesses sollten in einer Verfahrensvorschrift festgelegt werden. Des Weiteren wird derzeit die Zytologie als Standardtest für das Zervixkarzinom-Screening empfohlen. Das Screening sollte im Alter von 20 – 30 Jahren beginnen und in einem Intervall von 3 – 5 Jahren bis zum Alter von 60 – 65 Jahren fortgeführt werden. Die obere Altersgrenze sollte nicht unter 60 Jahren liegen. Die Beendigung des Screenings erscheint bei älteren Frauen angemessen, wenn sie mindestens drei aufeinanderfolgende normale Zytologiebefunde hatten. Besondere Aufmerksamkeit sollte älteren Frauen gelten, die bisher nicht beim Screening waren, da sie ein höheres Erkrankungsrisiko haben (EU LL, S. XXVIII, S. 25).

## **2.3. Integration in das Gesundheitssystem**

Ein organisiertes Zervixkarzinom-Screening wird als mehrstufiger Prozess mit folgenden Prozessschritten betrachtet:

1. Identifikation der Zielpopulation
2. Einladung der anspruchsberechtigten Frauen
3. Abstrichentnahme
4. Befundung der Abstriche und Dokumentation
5. Information der Frauen mit normalen Befunden und Mitteilung des nächsten Termins
6. Wiedereinbestellung der Frauen mit nicht verwertbaren Abstrichen
7. Weiterbetreuung der Frauen mit auffälligen Befunden (Diagnostik, ggf. Behandlung, „fail-safe-system“)
8. Registrierung, Monitoring und Evaluation

Es werden unterschiedliche Möglichkeiten zur Umsetzung dieses Prozesses am Beispiel einzelner europäischer Länder dargestellt. Die einzelnen Programme unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich Einladungsverfahren und Umfang der Datenerfassung.

Voraussetzung für ein Einladungsverfahren sind Daten der Zielpopulation. Im Allgemeinen können diese von Melderegistern zur Verfügung gestellt werden. Geeignet wären auch Register von Wahlen, Sozialversicherungsträgern, Screeningprogrammen oder Gesundheitseinrichtungen (EU LL S.34).

Es ist besonders wichtig für den Erfolg eines Screenings, dass die Zielpopulation auch tatsächlich teilnimmt. Deshalb sollten besondere Maßnahmen ergriffen werden, damit Frauen erreicht werden, die noch nie teilgenommen haben. Allgemein werden persönliche Einladungsschreiben als wirksame Maßnahme zur Teilnahmesteigerung empfohlen. Mit Zielprämien für Ärzte und einem Call-/Recall-System konnte in Großbritannien die Teilnehmerate von 25% auf 80% angehoben werden (EU LL S.34/35). Es gibt Hinweise, dass auffällige Screeningergebnisse einen negativen psychologischen Effekt haben können und die Compliance bezüglich der Abklärungsdiagnostik beeinträchtigen können. Im Anhang der Leitlinien

befindet sich ein umfassender Leitfaden für die Kommunikation bei auffälligem Screeningbefund.

Eine korrekte Durchführung des Zervixabstrichs mit geeigneten Instrumenten beeinflusst maßgeblich die diagnostische Güte des Pap-Tests. Die EU LL beinhalten ausführliche Empfehlungen zur Durchführung und Qualitätssicherung des Abstrichs (EU LL S. 87, 129). Hinsichtlich der Organisation wird empfohlen, die Anamnese und Abstrichentnahme elektronisch zu dokumentieren. Die Patienten sollten über die Abstrichentnahme und Konsequenzen informiert werden. Der Anteil nicht verwertbarer Abstriche sollte kontrolliert werden (EU LL S.36).

Für das Management auffälliger Befunde muss es klare Vorgaben geben, über die die Patientin informiert wird. Um ein Monitoring zu ermöglichen, muss das Vorgehen registriert werden. Einzelheiten zum Management auffälliger Befunde werden in der EU LL in einem separaten Kapitel erörtert (EU LL S. 193 – 221). Damit auffällige Befunde adäquat abgeklärt werden, ist gemäß den EU LL ein „fail-safe-system“ erforderlich. Mit diesem System werden Frauen identifiziert und erinnert, die einen auffälligen Befund hatten und bei denen die erforderliche Abklärung nicht durchgeführt wurde. Ein wichtiger Bestandteil der Abklärung ist die Kolposkopie. Läsionen sollten nicht ohne vorherige Kolposkopie behandelt werden.

Hauptbestandteil eines organisierten Screenings ist ein populationsbasiertes Informationssystem, das folgende Anforderungen erfüllen sollte:

- Identifizierung der Zielpopulation mit der Möglichkeit zwischen Teilnehmer und Nichtteilnehmer zu unterscheiden
- Versand von Einladungs- und Erinnerungsschreiben
- Dokumentation der Screeningergebnisse und Identifikation der Teilnehmer, bei denen weitere Maßnahmen erforderlich sind.
- Monitoring der weiteren Maßnahmen
- Langfristiges Follow-up von Teilnehmern, die eine Behandlung erhalten haben
- Identifizierung von Krebserkrankungen und Todesfällen in der gesamten Bevölkerung
- Zusammenführung von individuellen Screeningdaten, Krebserkrankungen und präkanzerogenen Läsionen zur Qualitätssicherung und Feedback für Labors und Kliniker

Vereinfacht wird die Entwicklung eines Informationssystems mit einer unveränderlichen persönlichen Identifikationsnummer (z. B. Sozialversicherungsnummer). Ein solches System ist aber auch ohne diese Identifikationsnummer möglich. Die Datenschutzproblematik wird in diesem Zusammenhang erörtert. Einerseits ist die Vertraulichkeit medizinischer Daten ein grundlegendes Persönlichkeitsrecht, andererseits besteht die Pflicht den Nutzen zu maximieren und negative Effekte zu minimieren sowie unnötige Kosten zu vermeiden, da das Screening für gesunde Teilnehmer organisiert wird. Außerdem wird auf die Leitlinie des „European Network of Cancer Registries (ENCR)“ hingewiesen (EU LL S. 39/40).

## 2.4. Monitoring und Evaluation

Monitoring wird als kontinuierlicher Evaluationsprozess zur Qualitätssicherung der einzelnen Prozessschritte des Screenings definiert. Es soll anhand von „process measures“ gezeigt werden, dass die Zwischenziele des Screenings erreicht werden. Diese Prozess- und Qualitätsindikatoren sind aber noch kein Indikator für den Erfolg des Screeningsprogramms, sondern nur ein Hinweis, dass die Ziele des Screenings erreicht werden können. Durch das Monitoring

können Probleme früh identifiziert und ggf. erforderliche Änderungen vorgenommen werden. Das Monitoring sollte möglichst auch Daten des opportunistischen Screenings erfassen. Die EU LL enthalten Tabellen, die zusammenfassen, welche Daten beim Monitoring erhoben werden sollten, damit auf europäischer Ebene ein System- und Performancevergleich möglich ist. Europäische Benchmarks gibt es derzeit noch nicht. Viele europäische Länder haben noch kein Informationssystem und Monitoring. Als Alternative werden „ad-hoc surveys“ vorgeschlagen (EU LL S. 43 – 45).

Zusätzlich wird ein Audit der Screeninghistorien der Krebsfälle (auch CIN3) vorgeschlagen. Hierfür ist ein Datenabgleich mit den Krebsregistern erforderlich. Ein systematisches Audit sollte alle Prozessschritte umfassen (Einladung, Abstrichentnahme und –befundung, Abklärung, Behandlung). Die Ergebnisse des Audits sollte allen Beteiligten als Feedback für ihre Arbeit mitgeteilt werden.

Vor Einführung oder Änderung eines Screeningprogramms sollte eine Kosteneffektivitätsanalyse durchgeführt werden. Ebenso sollte vor größeren Veränderungen zunächst eine Pilotstudie erfolgen, um die Machbarkeit, Effektivität und Kosten zu prüfen.

### **3. Zervixkarzinom-Screening in Deutschland und Prüfung der Zielerreichung**

Nachfolgend wird dargestellt, inwieweit in Deutschland bereits die Vorgaben der Europäischen Leitlinie erfüllt sind. Gleichzeitig wird geprüft, ob diese Empfehlungen für Deutschland gelten sollen. Dies muss sich letztendlich daran messen lassen, inwieweit mit den Empfehlungen der Europäischen Leitlinie eine Senkung der Krankheitslast (Mortalität/Inzidenz) und des Schadenspotentials (falsch-positive Befunde, Überdiagnostik, Übertherapie, Vermittlung einer falschen Sicherheit durch falsch-negative Befunde) sowie eine kosteneffektivere Versorgung erreicht werden kann.

#### **3.1. Organisiertes Einladungsverfahren**

Die Teilnahmerate hat maßgeblichen Einfluss auf die Effektivität eines Screeningprogramms. Auch ohne ein organisiertes Einladungsverfahren ist in Deutschland die Teilnahmerate relativ hoch. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) hat die Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom für die Jahre 2002 – 2004 untersucht. Demnach nahmen in diesem 3-Jahreszeitraum ca. 60 – 80% der Frauen unter 65 Jahren mindestens einmal an der Früherkennung auf Zervixkarzinom teil. Die Teilnahmerate ist mit ca. 80% in der Altersgruppe der 25 – 30-jährigen Frauen am höchsten und sinkt mit zunehmendem Alter. 20 – 40 % der Frauen unter 65 Jahren nahmen jedoch in diesem 3-Jahreszeitraum keine Früherkennung auf Zervixkarzinom in Anspruch.

Derzeit gibt es in Deutschland kein organisiertes Einladungsverfahren für die Früherkennung auf Zervixkarzinom. Teilweise werden Frauen von ihren behandelnden Ärzten eingeladen. Darüber hinaus werden Frauen von ihrer Krankenkasse über Früherkennungsuntersuchungen informiert.

Persönliche Einladungsschreiben, insbesondere mit vorgegebenem Termin gelten als wirksame Maßnahme zur Steigerung der Teilnahmerate (IARC 2005) und sind zentraler Bestandteil eines organisierten Einladungsverfahrens mit dem die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen gesteuert werden soll. In den EU LL werden unterschiedliche Möglichkeiten zur Ausgestaltung eines Einladungsverfahrens diskutiert. Die Früherkennung auf Zervixkarzinom wird in Deutschland von mehr als 12.000 niedergelassenen Gynäkologen und Hausärzten er-

bracht. Aufgrund der Vielzahl der beteiligten Ärzte und freier Arztwahl scheint ein Einladungsverfahren mit Terminvergabe in Deutschland derzeit nicht machbar. Das persönliche Einladungsschreiben muss daher eher als Aufforderungs- bzw. Erinnerungsschreiben verstanden werden.

Voraussetzung für ein geregeltes Einladungsverfahren sind persönliche Daten der Zielpopulation (Adresse, Alter, letzte Screeningteilnahme). Geregelt bedeutet hier, dass Frauen entsprechend ihrer letzten Teilnahme in einem bestimmten Zeitabstand wieder eingeladen werden. Für ein bevölkerungsbasiertes Früherkennungsprogramm könnten diese Daten in Deutschland von den Einwohnermeldeämtern als auch von den Krankenkassen zur Verfügung gestellt werden. Sollten die Daten der Einwohnermeldeämter genutzt werden, müssten zusätzliche Einrichtungen geschaffen werden, die die Einwohnermelddaten mit den Screeningdaten (letzte Teilnahme; evtl. Befund des letzten Screenings) verknüpfen und die Einladung erstellen. Die Zusammenführung und Nutzung dieser Daten ist derzeit für diesen Zweck nicht zulässig. Ebenso darf derzeit zu diesem Zweck der lebenslang gültige Teil der Krankenversichertennummer nicht für die Generierung eines Pseudonyms verwendet werden.

Die Krankenkassen könnten anhand von Abrechnungsdaten ermitteln, in welchem Quartal eine Versicherte eine Früherkennungsuntersuchung wahrgenommen hat und dementsprechend ein Einladungsschreiben verschicken. Ein solches Vorgehen ist derzeit aus datenschutzrechtlichen Gründen ebenfalls nicht zulässig. Für ein organisiertes Screening müsste geklärt werden, wie dieses Einladungsverfahren in die Gesamtstrukturen (Monitoring, Evaluation) integriert werden könnte. Unabhängig davon, welche Datenquelle genutzt wird, müssten zunächst gesetzliche Grundlagen für die Nutzung von Versicherten- oder Melddaten für ein geregeltes Einladungsverfahren geschaffen werden.

Eine weitere Möglichkeit wäre ein geregeltes Einladungsverfahren mit einer Einwilligungserklärung der Versicherten. Allerdings müsste vorher untersucht werden, wie viele Versicherte diese Einwilligungserklärung unterzeichnen und inwieweit mit diesem Einladungsverfahren die Teilnehmeraten verbessert werden könnten. Nach einer aktuellen bundesweiten repräsentativen Umfrage, die von TNS Infratest im Dezember 2009 bei 1058 Personen durchgeführt wurde, hielten 80% der Befragten ein schriftliches Einverständnis für eine Weitergabe von Personendaten für erforderlich. 57% der Befragten wären aber damit einverstanden, dass ihre Personendaten bei der Teilnahme an einer Krebsfrüherkennung zum Zweck der Qualitätssicherung und der wissenschaftlichen Überprüfung erfasst werden. Allerdings wären 42% mit der Erfassung nicht einverstanden, für 1% liegen keine Angaben vor (Breitbart (2010), bisher unveröffentlichte Bevölkerungsbefragung im Dezember 2009 durch TNS Infratest im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e. V.). Außerdem ist ein Verfahren mit Einwilligungserklärung sehr aufwendig, da die Versicherten über alle Details der Datenverwendung informiert werden müssen und die Einwilligung jederzeit widerrufen können.

Sollten keine Daten zur Teilnahme und Screeningbefund erhoben werden können, könnten regelmäßige Aufforderungs-/Informationsschreiben unabhängig von der individuellen Teilnahme und Befund auf der Grundlage von Krankenkassendaten oder Einwohnermelddaten an die nach Alter und Geschlecht definierte Zielpopulation verschickt werden. Die Akzeptanz als auch der Nutzen eines solchen Verfahrens ist unklar.

Grundsätzliche Voraussetzungen für ein Einladungsverfahren wären zudem die Sicherstellung der Qualität des Screenings und der Abklärung, eine Verlängerung des Intervalls sowie die eindeutige Definition einer Zielpopulation (z. B. Altersgrenzen, Ausschlussgründe).

Wenn in Deutschland ein organisiertes Einladungsverfahren etabliert werden soll, dann sollte auch als Voraussetzung gelten, dass dieses Einladungsverfahren die aktuelle Teilnehmerate verbessert und damit insbesonders bisherige Nichtteilnehmer erreicht werden. Vor Einführung eines organisierten Einladungsverfahrens sollten die Effektivität, Machbarkeit und Kosten im

Rahmen einer Pilotstudie geprüft werden. Es muss geprüft werden, ob für eine Pilotstudie/ein Modellprojekt die gleichen datenschutzrechtlichen Regelungen gelten.

In Zusammenhang mit Ziel 1 sollte auch untersucht werden inwieweit mit einem Einladungsverfahren eine informierte Entscheidungsfindung erreicht werden kann und wie sich dies auf die Teilnahmerate auswirkt. Seitens der Patientenvertreter wird vorgeschlagen, dass mit der Einladung der anspruchsberechtigten Frauen auch objektives Informationsmaterial (Entscheidungshilfen) über die Vorteile und möglichen Nachteile der Zervixkarzinomfrüherkennung verschickt wird, damit eine informierte Entscheidungsfindung möglich ist.

### **3.2. Verlängerung des Screeningintervalls**

Es gibt unterschiedliche Verfahren und Perspektiven, um die Auswirkung von Screeningintervallen darzustellen. Aus der Public Health Perspektive ist die Entwicklung der Inzidenz und Mortalität relevant. Die Empfehlung für ein 3-5 jähriges Screening-Intervall basiert i. d. R. auf der multizentrischen IARC Studie von 1986 (IARC 1986; EU-LL, S.22). Auf der Grundlage von Daten aus 10 Fall/Kontroll- und Kohortenstudien schätzte die IARC die kumulative Inzidenzreduktion innerhalb eines Screeningprogramms von 35-64-jährigen Frauen, die sich bei verschiedenen Screeningintervallen im Vergleich zu keinem Screening ergeben würde. Voraussetzungen für diese Schätzung waren, dass eine 100%-Teilnahme im Rahmen des untersuchten Intervalls über den gesamten Zeitraum stattfindet, dass unmittelbar vor Eintritt in das Programm (35 Jahre) ein negativer Pap-Abstrich vorliegt und dass der erste Abstrich im Programm mit 35 Jahren erfolgt. Unter diesen Annahmen ließen sich nach IARC folgende kumulative Inzidenzreduktionen im Vergleich zu keinem Screening erreichen (IARC 1986, S. 141):

1-Jahres-Intervall: 93,3% 2-

Jahres-Intervall: 92,5% 3-

Jahres-Intervall: 91,4% 5-

Jahres-Intervall: 83,9% 10-

Jahres-Intervall: 64,2%

Siebert et. al. (2006) schätzten, teilweise auf Grundlage deutscher Daten, im Zuge einer Markov-Modellierung, dass bei einem einjährigen Screeningintervall (Beginn des Screenings mit 20 Jahren, keine obere Altersgrenze, 100%ige Teilnahme) 98,7% der Zervixkarzinome und 99,6% der Todesfälle am Zervixkarzinom zu verhindern wären. Bei Intervallverlängerung auf 2, 3 bzw. 5 Jahre ergaben sich im Modell folgende Reduktionen:

2-Jahres-Intervall: 94,0% Inzidenzreduktion; 97,7% Mortalitätsreduktion

3-Jahres-Intervall: 88,3% Inzidenzreduktion; 94,8% Mortalitätsreduktion

5-Jahres-Intervall: 76,9% Inzidenzreduktion; 87,3% Mortalitätsreduktion

Diese dargestellten Untersuchungen schätzen die Inzidenz- und Mortalitätsreduktionen im Vergleich zu einer Situation ohne jegliches Pap-Screening entweder auf Grundlage von Daten aus Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien oder auf Grundlage einer Modellierung von Transitionswahrscheinlichkeiten. Ebenso gehen beide Schätzungen von einer Teilnahmerate von 100% aus. Die Schätzungen sind daher unter diesen Vorbehalten zu betrachten. Sie sind auch nicht vergleichbar, da sie von unterschiedlichen Annahmen ausgehen. So verwenden Siebert et al. 2006 die Sensitivität eines einmaligen Pap-Test, während bei IARC 1986 die „relative protection“ nach mindestens einem negativen Pap-Test verwendet wird. Diese

Schätzungen machen keine Aussagen hinsichtlich des Schadenspotentials, das durch falsch positive Befunde, Überdiagnostik und Übertherapie entsteht.

Neben dieser Public Health Perspektiv ist es wichtig darzustellen, wie sich unterschiedliche Screeningintervalle auf das individuelle Erkrankungsrisiko auswirken. Studien haben gezeigt, dass bei Frauen, nach mehreren negativen Abstrichuntersuchungen nur ein sehr geringes Risiko besteht, in den folgenden Jahren an einem Zervixkarzinom zu erkranken, so dass längere Screeningintervalle gerechtfertigt sind (z. B. Sasieni et al. 2003; IARC 2005, Sawaya 2003). Für die Programmeffektivität auf Bevölkerungsebene ist das Screeningintervall von geringerer Bedeutung als eine adäquate Qualitätssicherung und ein umfassende Teilnahme der anspruchsberechtigten Frauen. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass bei kürzeren Screeningintervallen einem geringeren Zusatznutzen ein erhöhtes Schadenspotential durch falsch positive Befunde, Überdiagnostik und Übertherapie gegenübersteht.

Nach den aktuellen Krebsfrüherkennungs-Richtlinien haben Frauen in Deutschland jährlich Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung auf Zervixkarzinom. Wie die Analysen des ZI zeigen, nehmen nur ca. 25% der Frauen diese Früherkennung jedes Jahr wahr. Ca. 30% gehen in dem 3-Jahreszeitraum zweimal zur Untersuchungen und ca. 20% einmal (ZI 2008). Die Teilnahme an der Krebsfrüherkennung ist vor allem abhängig von Alter, Bildung und Sozialstatus der Frauen (Klug et al. 2010 Preventive Medicine). Mit einem 3-Jahresintervall könnten das Schadenspotential sowie die Kosten des Screenings deutlich gesenkt werden. Aus diesen Gründen sollte in Deutschland das Screeningintervall an die europäischen Empfehlungen angepasst werden. Allerdings wäre es hierbei besonders wichtig, eine sehr hohe Qualität des Pap-Abstrichs sicherzustellen. Um die Programmeffektivität zu verbessern, wäre es wichtig, die Frauen zu erreichen, die derzeit nicht an der Früherkennung teilnehmen. In der ZI Studie haben ca. 25% der anspruchsberechtigten Frauen in dem 3-Jahreszeitraum keine Untersuchung durchführen lassen. Mit einem organisierten Einladungsverfahren könnten Nichtteilnehmerinnen zur Teilnahme motiviert werden, aber auch Teilnehmerinnen an ihr entsprechendes Screeningintervall erinnert werden.

Es ist unklar, wie eine Intervallverlängerung von den anspruchsberechtigten Frauen wahrgenommen und akzeptiert wird. Wichtige Voraussetzung für eine Intervallverlängerung ist daher eine umfangreiche Aufklärung der Frauen. Durch ein organisiertes Einladungsverfahren und ein Monitoring/eine begleitende Studie könnten potentielle Auswirkungen auf die Effektivität des Screenings frühzeitig erfasst und reduziert werden.

Im Zusammenhang mit dem HPV-Test als primäre Früherkennungsmaßnahme werden Intervalle von mindestens 5 Jahren bei HPV-negativen Frauen diskutiert. Große internationale randomisierte Studien (z. B. Ronco G. et al 2010, Leinonen M. et al. 2009) haben kürzlich gezeigt, dass der Nachweis von Humanen Papillomaviren (HPV), die als Hochrisiko klassifiziert wurden, bei Frauen ab einem Alter von 30 bis 35 Jahren geeignet ist, eine Einteilung in zwei Gruppen durchzuführen hinsichtlich des Risikos an einem Zervixkarzinom oder einer hochgradigen Vorstufe zu erkranken: a) Frauen mit geringem Risiko, die HPV-Hochrisikonegativ sind, b) Frauen mit erhöhtem Risiko, die HPV-Hochrisiko-positiv sind. Daraus kann eine risiko-adaptierte Anpassung des notwendigen Screeningintervalls folgen. Eine weitere Differenzierung des Risikos könnte in nächster Zukunft über weitere Marker erfolgen. Der HPV-Test wird derzeit nicht im Rahmen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA als Primärtest empfohlen. Hierzu erfolgt derzeit eine umfassende Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening unter Berücksichtigung der aktuellen Studien. Hierbei werden auch Fragen zur Screeningstrategie, Zielpopulation, Intervall sowie Abklärungsdiagnostik einbezogen.

### **3.3. Follow-up auffälliger Befunde**

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Effektivität der Früherkennung des Zervixkarzinoms ist eine adäquate Abklärung auffälliger Befunde. Das Follow-up auffälliger Befunde ist derzeit in Deutschland nur unzureichend geregelt. Die Münchener Nomenklatur II zur Klassifikation der Zytologiebefunde beinhaltet Empfehlungen für die Abklärung, aber eine nationale evidenzbasierte Leitlinie gibt es hierzu nicht. Auffällige zytologische Befunde sollten wiederholt werden, bzw. in Abhängigkeit von der Diagnose (Pap-Gruppe) mit einer Kolposkopie abgeklärt werden. Eine Kolposkopie (mit Biopsieentnahme) soll vor jeder invasiven Therapie durchgeführt werden. Unklar ist, inwieweit in Deutschland eine qualitätsgesicherte Differentialkolposkopie mit Biopsie zur Abklärung auffälliger Befunde zur Verfügung steht und eingesetzt wird. Derzeit wird diese nur in einigen zertifizierten Dysplasiesprechstunden angeboten. Es ist Voraussetzung für ein organisiertes Zervixkarzinomscreening, dass verbindliche Algorithmen für die Abklärung definiert werden und die qualitätsgesicherte Differentialkolposkopie flächendeckend etabliert ist.

Zur Weiterentwicklung der Früherkennung wäre eine nationale evidenzbasierte S3- Leitlinie zum Management der Frauen mit auffälligen Screeningbefunden, die auf dem deutschen Befundklassifikationssystem basiert, wünschenswert. Außerdem sollten für die Abklärungskolposkopie qualitätssichernde Maßnahmen (Qualifikation, standardisierte Durchführung und Dokumentation) vereinbart werden.

Es gibt derzeit keine Daten darüber, wie hoch der Anteil der Frauen ist, die die empfohlenen Abklärungsuntersuchungen tatsächlich wahrnehmen. In den EU LL wird darauf hingewiesen, dass auffällige Screeningergebnisse ggf. einen negativen psychologischen Effekt haben und die Compliance bezüglich der Abklärungsdiagnostik beeinträchtigen können. Im Anhang der EU LL befindet sich ein umfassender Leitfaden für die Kommunikation bei auffälligem Screeningbefund. Außerdem empfehlen die EU LL ein „fail-safe-system“, mit dem Frauen identifiziert und erinnert werden, die einen auffälligen Befund hatten und bei denen die erforderliche Abklärung nicht durchgeführt wurde. Bevor Maßnahmen zur besseren Compliance umgesetzt werden, sollten verlässliche Daten zum Follow-up zur Verfügung stehen. Hierfür wäre eine elektronische Dokumentation des Follow-ups erforderlich. Von Patientenvertretern wird vorgeschlagen, dass Frauen einen schriftlichen Befund erhalten sollen und ggf. zur Abklärung auffälliger Befunde oder nicht verwertbarer Abstriche erneut eingeladen werden sollen. Analog zum geregelten Einladungsverfahren müssten hier gesetzliche Grundlagen für die Nutzung der persönlichen Daten (Adresse) sowie Befunddaten geschaffen werden bzw. geprüft werden, inwieweit eine Einwilligungserklärung eine effektive Alternative wäre.

### **3.4. Qualitätssicherung**

Screening ist ein komplexer Prozess, bei dem nur dann optimale Ergebnisse erzielt werden, wenn die Qualitätssicherung alle Ebenen umfasst. In den EU LL werden Qualitätssicherungsmaßnahmen zu folgenden Bereichen empfohlen: Abstrichentnahme (EU LL S. 87, 129), zytologische Untersuchung (EU LL S. 153), Kolposkopie (EU LL S. 201), Histopathologie (EU LL S. 183). In den letzten Jahren wurden bereits verschiedene Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität der Früherkennung auf ein Zervixkarzinom umgesetzt. 2005 wurde in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie festgelegt, dass die Abstrichentnahme in der Regel mit Spatel/Bürste erfolgen soll, da dadurch die Sensitivität des Pap-Tests verbessert wird. Seit 01.Oktober 2007 ist in Deutschland eine Qualitätssicherungsvereinbarung zur Zervix-Zytologie in Kraft getreten. Die Ergebnisse der ersten Jahressammelstatistiken der Labore werden erwartet. Neben einigen Studien (z. B. Marquardt 2007) sind dies die einzigen Daten zur Versorgungsqualität. Performance Indikatoren wie sie in den EU LL beschrieben sind,

können derzeit nicht ermittelt werden. Hierfür fehlen die erforderlichen Daten. Eine stringente Sicherung und Kontrolle der Qualität des zytologischen Abstrichs ist eine wichtige Maßnahme für die Verbesserung der Zervixkarzinomfrüherkennung und sollte optimiert werden. Zusätzlich wird in den EU LL ein Audit der Screeninghistorien der Krebsfälle vorgeschlagen. Die Ergebnisse des Audits sollte allen Beteiligten als Feedback für ihre Arbeit mitgeteilt werden. Solch ein systematisches Audit gibt es derzeit nicht, allerdings gibt es Labors, die solche Audits im Rahmen der internen Qualitätssicherung durchführen.

Die Nutzung von Versichertendaten zum Zweck der Qualitätssicherung ist bereits gesetzlich geregelt. Für die Konisation wird derzeit eine sektorübergreifende Qualitätssicherung erstellt. Die Qualitätssicherung des zytologischen Abstrichs sollte ggf. integriert werden.

### **3.5. Informationssystem/Monitoring/Evaluation**

Die aktuellen Europäischen Leitlinien beinhalten einheitliche Performance Indikatoren zur Screening-Intensität, Test-Performance, Abklärungsdiagnostik, Behandlung und weiteren Aspekten des Screeningprozesses (z. B. Kosten). Diese dienen zunächst dem Monitoring des Screenings, damit Schwierigkeiten frühzeitig erkannt und darauf reagiert werden kann. Darüber hinaus bilden diese Performance Indikatoren die Basis für den Vergleich europäischer Screeningprogramme zur Weiterentwicklung der Qualität und Effektivität.

Teilweise sind für die Ermittlung dieser Performance Indikatoren personenbezogene Daten und ein Abgleich der Screeningdaten mit den Krebsregisterdaten notwendig. Hierfür wäre eine zentrale Datenerfassung erforderlich. Von Experten wird vorgeschlagen, für Deutschland die Machbarkeit eines bundesweiten Screeningregisters oder mehrere Register auf Landesebene zu prüfen. In dem Register sollen die Daten aus dem Screening zusammengeführt und ausgewertet werden. Viele europäische Länder haben noch kein Informationssystem und Monitoring. Als Alternative werden „ad-hoc surveys“ vorgeschlagen (EU LL S. 43 – 45). Für beide Möglichkeiten sollte ein detailliertes Konzept (Anforderungen, Datenflüsse, Datenschutz, Analysemöglichkeiten, Aufwand, Synergien) erstellt werden.

Auch für die Evaluation wären personenbezogene Daten und ein Abgleich der Screeningdaten mit den Krebsregisterdaten erforderlich (s. auch Papier zu Ziel 3). Die primären Indikatoren für die Evaluation sind die krankheitsspezifische Inzidenz und Mortalität. Bei der Konzeption der Evaluation muss berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeit der Zervixkarzinomfrüherkennung mittels Pap-Test angesichts des Rückgangs der Inzidenz und Mortalität von internationalen Experten angenommen wird (EU LL S. 15 - 19). Seit Mitte 2007 bieten die gesetzlichen Krankenkassen für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren die Impfung gegen HPV an. Somit werden ab 2010 die ersten geimpften Mädchen an der Früherkennung teilnehmen. Um mögliche Auswirkungen der Impfung auf die Früherkennung erfassen zu können, sollten auch Daten zur HPV-Impfung dokumentiert und im Gesamtkonzept der Prävention des Zervixkarzinoms berücksichtigt werden.

Analog zum geregelten Einladungsverfahren müssten gesetzliche Grundlagen für die Nutzung der Daten zum Zweck des Monitorings und der Evaluation geschaffen werden.

### **3.6. Koordinierende Stelle**

In der Definition für ein organisiertes Screening wird dargestellt, dass es ein verantwortliches Team geben sollte, das die Vorschriften umsetzt, die Versorgung organisiert, und die Qualitätssicherung gewährleistet (s. auch Papier zu Ziel 3). Für die Weiterentwicklung der Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland wäre ein solches Team – „koordinierende Stel-

le“ – hilfreich, um die einzelnen Maßnahmen/Studien zur Weiterentwicklung zu planen und zu koordinieren.

#### **4. Workshops zum Thema „Zervixkarzinom-Screening“**

Am 02.03.2010 hat das Bundesministerium für Gesundheit in Bonn einen Workshop zum Thema „Zervixkarzinom-Screening“ veranstaltet. Dieser Workshop hatte das Ziel, mit nationalen und europäischen Experten die Ausgestaltung eines organisierten Zervixkarzinomscreenings zu erörtern.

##### **4.1. Aktuelle Situation in Deutschland**

Zu Beginn wurde in einem Vortrag von Dr. Dominik Dietz (Bundesministerium für Gesundheit) die aktuelle Situation in Deutschland dargestellt. In dem Vortrag wurde u. a. erörtert, dass in Deutschland die Teilnahmeraten vergleichbar sind mit denen von organisierten Screeningprogrammen, obwohl derzeit noch kein organisiertes Screeningprogramm etabliert ist. Unter Berücksichtigung der Hysterektomieprävalenz wäre auch bei Frauen über 60 Jahren die Teilnahmerate über 80%. Es wurde diskutiert, inwieweit nach einer Hysterektomie ein Pap-Abstrich erforderlich ist. Die Notwendigkeit wird in Frage gestellt, es wird aber ebenso angemerkt, dass der Abstrich gemacht werden sollte, denn Vaginalkarzinome können beispielsweise auch nach einer Hysterektomie auftreten.

##### **4.2. Organisierte Programme in den Niederlanden und Finnland**

Von Ahti Anttila (Mass Screening Registry/Finnish Cancer Registry, Helsinki) und Marjolein van Ballegooijen (MD, PhD, Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam) wurden die organisierten Screeningprogramme von Finnland und den Niederlanden vorgestellt:

In Finnland existiert ein nationales organisiertes Screeningprogramm seit 1971. Frauen im Alter von 25 – 69 Jahren (regional unterschiedliche Altersgrenzen) werden alle 5 Jahre zum Screening eingeladen. Neben dem organisierten Screening besteht allerdings ein „graues Screening“. Es kann von etwa 150.000 zusätzlichen Tests pro Jahr innerhalb der letzten 10 Jahre ausgegangen werden. Es wird diskutiert, ob durch diese zusätzlichen, nicht erfassten Untersuchungen, die Daten verfälscht sein könnten. Seitens Ahti Anttila wurde angemerkt, dass es Hinweise gibt, dass kein zusätzlicher Nutzen besteht, da die Qualität der zusätzlichen Abstriche fraglich sei und nur etwa 50 % der Frauen zusätzliche Abstriche durchführen lassen.

In den Niederlanden gibt es ebenfalls seit Anfang der 70iger Jahren ein Screeningprogramm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Von Marjolein van Ballegooijen wurde ausgeführt, dass in den 90iger Jahren folgende Änderungen durchgeführt wurden, um die Effektivität des Programms zu verbessern: Die Zielpopulation wurde von 35 – 53 Jahren erweitert auf 30 – 60 Jahren, das Intervall wurde von 3 auf 5 Jahre verlängert und es erfolgte eine Implementierung von persönlichen Einladungs- und Erinnerungsschreiben sowie eine Optimierung des Follow-ups. Ebenso wurde die Finanzierung, Organisation und Evaluation neu geregelt. Derzeit wird in den Niederlanden über die Einführung eines HPV-Tests zusätzlich zur Zytologie nachgedacht.

#### **4.3. Ergebnisse aus deutschen Projekten zur Weiterentwicklung der Zervixkarzinom-Früherkennung**

Von Prof. K. U. Petry (Klinikum der Stadt Wolfsburg) und Uta Engelhardt (Deutsche BKK) wurden die Ergebnisse des Wolfsburger Pilotprojekts vorgestellt. Das Wolfsburger Pilotprojekt ist ein kontrolliertes, risikoadaptiertes Vorsorgemodell, das im Primärscreening einen HPV-Test im 5-Jahresintervall anwendet. Ergänzend werden hierzu weiterhin jährliche gynäkologische Untersuchungen mit Pap-Test durchgeführt. Im Rahmen des Projekts werden auch entsprechende Behandlungspfade für die Abklärung auffälliger Screeningbefunde entwickelt. Erste Ergebnisse zeigen, dass ein negativer HPV-Test eine große Sicherheit bietet, in den nächsten 5 Jahren nicht an einem Zervixkarzinom oder einer schwerwiegenden Läsion (CIN3) zu erkranken. Gleichzeitig werden Zervixkarzinome und Läsionen (CIN3+) zuverlässiger erkannt. In der anschließenden Diskussion wird kontrovers diskutiert, ob bei einem HPV-Screening mit einem 5-Jahresintervall noch jährliche gynäkologische Untersuchungen ohne Abstrich sinnvoll sind. Neben einer allgemeinen Beratung wäre diese gynäkologische Untersuchung erforderlich, da neben dem Zervixkarzinom beispielsweise auch das Endometrium- und Mammakarzinom eine Rolle spielen.

Außerdem wurde von Prof. S. J. Klug (Universitäts KrebsCentrum Dresden) die MARZY-Studie, eine von der Deutschen Krebshilfe geförderte bevölkerungsbezogene Kohortenstudie aus der Region Mainz, vorgestellt. Diese hat primär folgende Ziele: Untersuchung der Effektivität verschiedener Einladungsmodelle zur Verbesserung der Teilnehmerate an der Krebsfrüherkennung, Erfragung von Gründen der Nicht-Teilnahme an der Krebsfrüherkennungsuntersuchung und Schätzung der bevölkerungsbezogenen HPV-Prävalenz. Die Studienpopulation wurde in zwei Gruppen randomisiert, mit der Einladung zur Studie erhielt eine Gruppe eine ausführliche Informationsbroschüre, die andere Gruppe lediglich ein Anschreiben. Die Ergebnisse der Basisuntersuchung zeigen, dass sich die Teilnehmerate beider Gruppen nicht unterscheidet. Für die Studie wurde eine neue Broschüre entwickelt, die vorher in einer Testgruppe erprobt wurde. Es wird diskutiert, ob eventuell der Inhalt oder die Ausgestaltung der Broschüre relevant ist für eine positive Wirkung auf die Teilnehmerate. Derzeit ist wenig über die Vor- und Nachteile der Inhalte einer Informationsbroschüre bekannt. Es ist zu vermuten, dass der Inhalt keinen Einfluss hat, denn eine schwedische Studie hat ebenfalls gezeigt, dass eine Informationsbroschüre sich nicht positiv auf die Teilnehmerate auswirkt. Die Untersuchung der Nichtteilnehmerinnen ergab, dass 37 % angaben, dass sie keine Zeit oder kein Interesse an einer Teilnahme hätten. In der Diskussion wird darauf hingewiesen, dass die Gründe für eine Nicht-Teilnahme nicht nur bei den Frauen gesucht werden dürfe, sondern auch auf der Service/Provider Seite liegen könne, wie z. B. zeitliches Angebot der Sprechstunden oder die Art der Gesprächsführung. Die Bewertung der Kommunikation ist ein weiteres Modul innerhalb der MARZY-Studie, das noch bearbeitet wird. In der Studie haben nur 65,6% der Frauen, die einen positiven Test hatten und zur Experten-Kolposkopie eingeladen wurden, diese auch tatsächlich durchführen lassen. Einige behandelnde Gynäkologen lehnten eine Kolposkopie ihrer Patientin in der Dysplasiesprechstunde der Universitätsklinik ab und einige Frauen mit auffälligen Läsionen akzeptierten die Notwendigkeit einer Expertenkolposkopie zur Abklärung nicht. Die MARZY-Studie hat eine bevölkerungsbezogene Prävalenz der kzinogenen HPV-Typen von 6,4% (hc2-Test) ermittelt.

#### **4.4. Bedeutung des HPV-Tests und der HPV-Impfung für die Zervixkarzinom-Früherkennung**

Ein zentrales Thema des Workshops war die Frage, wie sich die Implementierung eines HPV-Tests und die HPV-Impfung auf die Krebsfrüherkennung auswirken werden. Die Europäische Kommission plant hierzu ein Addendum zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervix-Karzinom-Screenings zu veröffentlichen. Von Nereo Segnan (MD MSc Epi, Head Department of Cancer Screening and Unit of Cancer Epidemiology CPO Piemonte and S.Giovanni University Hospital V.San Francesco da Paola Turin) wurden die geplanten Inhalte und die Methodik des Addendum zu den Europäischen Leitlinien vorgestellt.

#### **4.5. Fazit des Workshops**

Die abschließende Diskussion zeigte, dass die Teilnehmer des Workshops sehr unterschiedliche Vorstellungen bezüglich der Notwendigkeit und Ausgestaltung eines organisierten Zervixkarzinom-Screenings haben. Es wurde auch deutlich, dass aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen die Organisationsstrukturen aus anderen europäischen Ländern nur bedingt auf Deutschland übertragen werden können. Am Ende wurde vorgeschlagen, verschiedene Modelle für das zukünftige Vorgehen zu prüfen und Änderungen an den bestehenden Programmstrukturen zunächst in Modellregionen zu testen.

## 5. Entwicklung von Maßnahmen und Empfehlungen

Die Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung soll an die Qualitätsvorgaben der aktuellen Auflage der "Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervix-Karzinom-Screenings" angepasst werden. Wie in dem Zielepapier dargestellt, beinhaltet dies eine organisatorische Weiterentwicklung und teilweise Neuorganisation der bereits etablierten Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung. Wichtige Schritte sind hierbei die Verbesserung der Qualitätssicherung, Durchführung eines organisierten Einladungsverfahrens, Anpassung des Screeningintervalls, die Regelung des Follow-ups der auffälligen Befunde incl. Differentialkolposkopie und die Etablierung eines Informationssystems für das Monitoring und die Evaluation. Die genannten Neuerungen sollen in einem organisierten, bevölkerungsbezogenen Rahmen durchgeführt werden.

Ziel dieser Neuorganisation ist eine weitere Senkung der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Deutschland. Im Vergleich zu vielen anderen Tumorerkrankungen können beim Zervixkarzinom mit der zytologischen Früherkennung bereits präkanzerogene Läsionen erkannt und, wenn nötig, therapiert werden. Früherkennung hat aber auch Nachteile. Ein weiteres Ziel der Neuorganisation ist deshalb die Minimierung der Risiken des Zervixkarzinom-Screenings. Diese ergeben sich durch falsch-positive Befunde, die zu unnötigen Abklärungsuntersuchungen führen sowie aus der unnötigen Therapie von Läsionen, die sich auch ohne Behandlung wieder zurückgebildet hätten, ebenso wie ggf. die Vermittlung einer falschen Sicherheit durch falsch-negative zytologische Befunde. Mit der Neuorganisation soll ebenso eine kosteneffektivere Versorgung angestrebt werden.

Folgende Maßnahmen werden zur Weiterentwicklung des Zervixkarzinom-Screenings empfohlen:

1. Es werden die gesetzlichen Grundlagen zur Nutzung von Einwohnermelddaten/ Versichertendaten zum Zweck der Organisation einer Früherkennungsuntersuchung (geregeltes Einladungsverfahren, Follow-up, Qualitätssicherung, Monitoring, Evaluation) geschaffen. In diesem Zusammenhang sollte auch die kostenlose Bereitstellung der Daten für organisierte Früherkennungsprogramme geregelt werden.
2. Nach Schaffung der gesetzlichen Grundlagen soll ein bevölkerungsbezogenes, qualitätsgesichertes und organisiertes Zervixkarzinom-Screening implementiert werden.
3. Die Effektivität, Machbarkeit, Kosten und Akzeptanz einzelner bzw. kombinierter Maßnahmen (z. B. geregeltes Einladungsverfahren, Monitoring, fail-safe-System zur Sicherstellung der Abklärung auffälliger Befunde, Register) sollen zunächst im Rahmen von Pilotstudien/Modellprojekten getestet werden.
4. Für das Zervixkarzinom-Screening wird ein detailliertes Evaluationskonzept – auf der Basis der LL der EU und aufbauend auf den Empfehlungen des Papiers zu Ziel 3 – entwickelt, um Ziele, Parameter sowie den Umfang der erforderlichen Daten zu klären.
5. Das Zervixkarzinom-Screening soll in ein umfassendes System der Qualitätssicherung und -kontrolle eingebettet werden. Hierzu gehören auch die bestehenden vertragsärztlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Abstrichuntersuchung. Dazu werden die Jahressammelstatistiken ausgewertet und ggf. weitere Untersuchungen durchgeführt. Auf der Grundlage der Ergebnisse erfolgt ggf. eine Anpassung. Ein umfassendes System zur Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle innerhalb des neuen organisierten Screeningprogramms soll entwickelt und implementiert werden.

6. Eine flächendeckende Versorgung mit einer qualitätsgesicherten Kolposkopie und ggf. Biopsie ist zu gewährleisten. Der G-BA soll prüfen, wie eine flächendeckende Versorgung mit qualitätsgesicherter Kolposkopie erreicht werden kann.
7. Derzeit wird im Auftrag des G-BA eine sektorenübergreifende Qualitätssicherung für die Konisation entwickelt. Indikatoren zur Bewertung der Zytologie und Kolposkopie sollten in diesem Rahmen miterfasst und ggf. ergänzt werden. Zur Vermeidung von Doppelstrukturen soll bei Etablierung eines organisierten Zervixkarzinom-Screenings geprüft werden, ob und wie die bereits existierenden Qualitätssicherungsmaßnahmen integriert werden können.
8. Der G-BA hat das IQWiG mit einer Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening beauftragt. Nach Abschluss dieser Nutzenbewertung soll der G-BA prüfen, ob die Voraussetzungen für die Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening erfüllt sind.
9. Zur Verbesserung der informierten Entscheidung und besseren Compliance (z.B. Wahrnehmung der notwendigen Abklärungsuntersuchungen) soll ein geeignetes Kommunikationskonzept/Informationskonzept entwickelt werden. Dies umfasst auch Maßnahmen zur Akzeptanz von notwendigen Änderungen im Programm, wie z.B. Intervallveränderungen, bei den anspruchsberechtigten Frauen und den Leistungserbringern
10. Aus epidemiologischer Sicht wird eine datenhaltende und –auswertende Stelle (im Sinne eines Screeningregisters) benötigt. Es ist zu prüfen, ob bzw. in welchem Umfang die Einrichtung einer solchen Stelle insbesondere unter den derzeitigen datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen möglich ist.
11. Es wird empfohlen, eine S3 Leitlinie für die Diagnostik und Therapie von Frauen mit auffälligen Befunden aus der gynäkologischen Krebsvorsorge zu entwickeln.
12. Der G-BA sollte prüfen, ob eine Anpassung der unteren und oberen Altersgrenzen, sowie des Untersuchungsintervalls eines qualitätsgesicherten Zervixkarzinom-Screenings erforderlich ist.

## Literatur

1. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. 2008.
2. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, McGoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007; 18(3):133-139.
3. Becker N. Screening aus epidemiologischer Sicht. *Onkologe* 2008; 14(2):113-119.
4. Becker N, Brenner H, Klug SJ, Schilling FH, Spix C. Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung-[Epidemiological contributions to cancer screening]. *Onkologe* 2006; 12(11):1136-1145.
5. Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van BM, van den Brule AJ, Meijer CJ. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004; 110(1):94-101.
6. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6(4):204.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1):17-27.
8. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v., Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2005-2006. Häufigkeiten und Trends. 7. überarbeitete Ausgabe ed. Berlin: 2010.
9. Giersiepen K, Hense HW, Klug SJ, Antes G, Zeeb H. Entwicklung, Durchführung und Evaluation von Programmen zur Krebsfrüherkennung: Ein Positionspapier. *ZaeFQ* 2007; 101(1):43-49.
10. Hakama M. Screening for cervical cancer. In: Miller AB, editor. *Advances in Cancer Screening*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1996 p. 41-49.
11. IARC. Human Papillomaviruses. Lyon, France: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol. 64; 1995.
12. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 7: Breast Cancer Screening. IARC Press; 2002.
13. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10: Cervix Cancer Screening. IARC Press; 2005.
14. IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6548):659-664.
15. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da SD, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008; 19(6):342-354.

16. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da SD, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009; 20(1):5-16.
17. Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening - Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Dt Ärztebl* 2003; 3:A132-A136.
18. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Düzenli N, Schopp B, Petry K-U, Iftner T. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79(5):616-625.
19. Klug S.J., Taylor K.J., Scheidemann-Wesp U., Lautz D., Güther B., Potthoff P., Blettner M. Participation in cervical cancer screening in Germany. *Preventive Medicine* 2010; 51: 431-432.
20. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2003), Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zur Krebsvorsorge KOM(2003) 230.
21. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1612-1623.
22. Marquardt K, Büttner HH, Broschewitz U, Barten M. Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 2004; 45(9):812-815.
23. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1579-1588.
24. Miller AB. Cervical cancer screening programmes: managerial guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
25. Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer* 2002; 38(3):321-326.
26. Miller AB, Goel V. Screening. In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2002 p. 1823-1839.
27. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders P, Meijer CJLM. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6):518-527.
28. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1589-1597.
29. Petry K-U, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van Den Akker E, Iftner T. Inclusion of HPV-Testing in Routine Cervical Cancer Screening for Women Above 29 Years in Germany: Results for 8466 Patients. *Br J Cancer* 2003; 88(10):1570-1577.
30. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;(12):97-103.
31. Ronco G., et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11 (3) 249 -57.

32. Sasieni P., Adams J., & Cuzick J. (2003). Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br. J. Cancer* 89: 88-93.
33. Sawaya, G.F., McConnell, K.J., Kulasingam, S.L., Lawson, H.W., Kerlikowske, K., Melnikow, J., Lee, N.C., Gildengorin, G., Myers, E.R., Washington, A.E. (2003) Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med*, 349: 1501-1509.
34. Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms - [Epidemiology, aetiology and prevention of carcinoma of the cervix]. *Onkologie* 2001; 7:814-826.
35. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Heid R, Nindl I, Müller B, Haerting J, Dürst M. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89((6)):529-534.
36. Schneider A, von Knebel-Doeberitz M, Muth C, Kühn W, von Keyserling H, Glastetter E. Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2008; 14(2):147-155.
37. Wentzensen N, Klug SJ. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Suche nach einem Gesamtkonzept. *Dt Ärztebl* 2008; 105(37):617-622.
38. WHO IAfRoC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC Press; 2002.
39. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007; 18(2):67-78.
40. World Health Organization, International Agency For Research On Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Volume 90: Human Papillomaviruses. 2007.
41. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (2008) Entwurf Abschlussbericht Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten; [www.zi-berlin.de](http://www.zi-berlin.de)