

Foto: Prof. Dr. med. Peter Hillemanns

Thema Zervixkarzinom-Screening

Absehbar längere Intervalle

Erstmals erfährt der Pap-Abstrich als Screeningmaßnahme für jüngere Frauen eine Ergänzung. Gemäß der neuen S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms kann durch die zusätzliche HPV-Testung die Sensitivität verbessert und damit das Screeningintervall verlängert werden.

Ein Meilenstein folgt auf einen anderen. Die Testung auf humane Papillomviren (HPV) fügt der Früherkennung des Zervixkarzinoms die entscheidende molekularbiologische Variante hinzu: Karzinogene HPV-Typen bilden die notwendige Voraussetzung für die Entwicklung zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) und – bei Progression – für ein Zervixkarzinom (1, 2). Der Virusnachweis ist somit von entscheidendem prognostischem Wert.

Die langjährige Entwicklung der Krebsvorstufen (CIN) bis zum Karzinom an der Gebärmutterhals-schleimhaut bildete zusammen mit der Möglichkeit, einfach an einen

Abstrich der Epithelzellen zu gelangen, die ideale Voraussetzung für eine Krebsfrüherkennung. Der griechische Arzt Dr. George Papanicolaou entwickelte das Konzept in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. 1926 beschrieb er Tumorzellen im Vaginalsekret von Frauen mit Zervixkarzinomen. 1943 wurde die entscheidende Arbeit dazu publiziert und 1945 eröffnete die erste Klinik zum Screening von Zervixkarzinomen in Massachusetts (3).

Weltweit treten rund 500 000 Zervixkarzinome im Jahr auf, 80 % aller Zervixkarzinome entfallen auf Entwicklungsländer. In Deutschland erkranken jährlich 4 300 Frauen an einem Zervixkarzinom, 1 700

Dysplasien (CIN) lassen sich in der Kolposkopie nach Betupfen mit 5%iger Essigsäure als weiße Bezirke von der roten Portiooberfläche deutlich abgrenzen.

sterben daran und zur Behandlung der Vorstufen werden rund 50 000 Konisationen vorgenommen. 1971 wurde der Pap-Abstrich die erste Krebsfrüherkennungsmaßnahme in Deutschland. Sie steht seither allen Frauen ab dem Alter von 20 Jahren zu. Man muss sich diese Zeitdimension vergegenwärtigen, um zu er-messen, welch eine langjährige Praxis demnächst abgelöst wird.

Es handelte sich stets um ein opportunistisches Screening. Das bedeutet: Es gibt keine übergeordnete Organisation und keine strukturierten Einladungen. Die Frauen gehen zur Testung oder auch nicht. Weder die Teilnehmerate wird erfasst noch findet eine flächendeckende Quali-

tätskontrolle statt (4). Auch die Anbindung an die gynäkologischen Krebszentren fehlt. Trotz all dieser Mängel sind die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in den vergangenen 5 Jahrzehnten dramatisch zurückgegangen. Auch wenn der Pap-Test vielfach kritisiert wurde und verbesserte Hygiene- und Lebensbedingungen ebenfalls eine Rolle spielten, so hatte doch die zytologiebasierte Früherkennung entscheidenden Anteil am Rückgang der Erkrankungsrate um 60–70 % (5). Während die Erkrankungshäufigkeit ohne jedes Screening bei etwa 3–5 % liegt, beträgt sie hierzulande laut Daten aus 2014 weniger als 1 % (6).

Die HPV-Testung mischt die Karten neu

Jetzt befindet sich die Zervixkarzinomfrüherkennung in einer Umbruchphase. Zum einen ermöglicht der HPV-Test eine zum Teil bessere Detektion von höhergradigen CIN als der Pap-Test. Zum anderen lässt die Einführung der HPV-Impfung in der geimpften Klientel einen signifikanten Rückgang der HPV-bedingten Präkanzerosen und mittelbar auch der Karzinome erwarten, wengleich die Durchimpfungsraten hierzulande noch schlecht sind (siehe Kasten HPV-Impfnoten). Dem trägt die neue S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms Rechnung, die von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) herausgegeben wurde (7): „Wenn bei Frauen über 30 Jahren eine Ko-Testung aus Zytologie und HPV-Test oder eine alleinige HPV-Testung durchgeführt wird, sollte diese in einem organisierten Screening mit einem Intervall von mindestens 3 Jahren erfolgen.“ Die Verlängerung des Screening-Intervalls ist auch im Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Gebärmutterhalskrebs-Screening vom April 2018 enthalten (8). Das IQWiG hatte dem G-BA primär ein alleiniges HPV-Screening ab 30 Jahren empfohlen, dazu in 5-jährlichen

Abständen (9). So war es auch im ersten Entwurf des G-BA vorgesehen. Nach Einspruch vieler Verbände hat sich der G-BA dann in einem zweiten Entwurf auf die kombinierte Testung ab 35 Jahren im 3-Jahres-Intervall festgelegt – dies wird ab 2020 gelten.

Für jüngere Frauen sieht die S3-Leitlinie ein 2-jährliches Pap-Screening als ausreichend an, hält gleichwohl fest, dass die Co-Testung mittels HPV-Test für Frauen ab 30 Jahren sicherer ist. Der G-BA legt für die gesetzlich Versicherten fest, dass für die nächsten 6 Jahre bis zur Evaluierung des neuen Screenings das jährliche Pap-Screening für diese Altersgruppe beibehalten wird (7).

Die Leitlinie bildet die jüngste wissenschaftliche Evidenz ab und formuliert Empfehlungen. Verbindlich sind die gesetzlichen Richtlinien, die der G-BA festlegt. Bis 2020 müssen sich mithin GKV-versicherte Frauen gedulden, bis die Kosten für einen HPV-Test ab dem 35. Lebensjahr übernommen werden. „Es empfiehlt sich, in der Zwischenzeit die Patientinnen darüber aufzuklären, dass ein zusätzlicher HPV-Test mehr Sicherheit verspricht“, erläutert Prof. Dr. med. Peter Hillemanns, der Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Universitätsklinik Hannover und federführender Herausgeber der neuen Leitlinie. „Allerdings müssen gesetzlich Versicherte dies bis Inkrafttreten der neuen Richtlinie selbst bezahlen.“

Das Screening muss anders organisiert werden

Die Datengrundlage der S3-Leitlinie bildet unter anderen ein eigens hierfür erstellter Review von 6 großen randomisierten Studien, in die 462 096 Frauen eingeschlossen worden waren. Nicht alle Ergebnisse daraus lassen sich auf deutsche Verhältnisse übertragen. In puncto Zervixkarzinominzidenz belegen 4 Studien eine signifikante Reduktion des relativen Risikos durch das HPV-basierte Screening (10). Die Hauptaussage hierbei lautet:

Das Auftreten von Karzinomen konnte um 71 % gegenüber der konventionellen Zytologie bei

Frauen gesenkt werden, die älter als 30 bzw. 35 Jahre sind (RR: 0,29; 95%-Konfidenzintervall 011–073).

„Manche Studien hatten Frauen ab einem Alter von 35 Jahren, andere ab einem von 30 Jahren eingeschlossen“, erklärt Hillemanns. „Daraus resultiert eine Unschärfe, die dazu führte, dass manche Experten eine zusätzliche oder alleinige HPV-Testung bereits ab dem Alter von 30, andere erst später für sinnvoll halten“. Weitere Reviews, eine Metaanalyse sowie zahlreiche Kohortenstudien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Ebenso stützt der IQWiG-Bericht die Inkorporation der HPV-Testung in das laufende Screening. Wichtig ist, dass ein HPV-Test bestimmte Kriterien erfüllen muss, um im bevölke-

Schlechte HPV-Impfnoten für Deutschland

Seit gut 10 Jahren ist die HPV-Impfung Kassenleistung in Deutschland – Anlass für eine traurige Bilanz. Die Durchimpfungsraten liegen bei rund einem Drittel, genauer: Von den 15-jährigen Mädchen sind 31 % durchgeimpft, unter den 17-Jährigen sind es 43 %. Zum Vergleich: In Australien und Großbritannien sind bis zu 80 % der weiblichen Teenager geimpft.

Mehr als 50 % aller Frauen durchlaufen in ihrem Leben einmal eine Infektion mit den onkogenen Hochrisiko-varianten der rund 100 humanen Papillomviren. Die WHO stuft 12 HPV-Typen als karzinogen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) und 13 als vermutlich (68) oder möglicherweise (26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97) karzinogen ein.

Hauptauslöser sind die HPV-Typen 16 und 18, auf sie führt man rund 70 % der weltweiten Fälle von Gebärmutterhalskrebs zurück. Derzeit deckt der bivalente Impfstoff Cervarix diese beiden Viren ab, der tetravalente Impfstoff Gardasil beugt auch gegenüber HPV 6 und 11 vor, Virustypen, die man für die Entstehung von Feigwarzen (Condylomata acuminata) verantwortlich macht. Ein nonavalenter HPV-Impfstoff (9vHPV) ist seit 2016 in Deutschland erhältlich, er schützt vor 7 weiteren HPV-Typen (31/33/45/52/58). Bei allen 3 Impfstoffen handelt es sich um Totimpfstoffe, die aus DNA-freien, nichtinfektiosen Virus-like-Partikeln (VLP) bestehen. Die Impfung hat mittelbar vermutlich Auswirkungen auf die weitere Prävention. Es gibt bereits erste Hochrechnungen, wonach HPV-geimpfte Mädchen im Erwachsenenalter seltener an der einschlägigen Früherkennungsuntersuchung teilnehmen müssen.

Quellen: 4, 25–27

rungsbezogenen Screening anwendbar zu sein (11, 12) (siehe *Kasten Kriterien für HPV-Tests*).

Damit die neuen Empfehlungen überhaupt erfolgreich sein können, pocht die Leitlinie auf Veränderung. Die hohe Sensitivität des HPV-Tests bei mäßiger Spezifität erfordert ein strukturierteres Vorgehen als bislang. Außer einem Einladungsmodell benötigt ein organisiertes Screening einen verbindlichen Abklärungsalgorithmus und macht erforderlich, dass sich die Frauen in zertifizierten Kolposkopie-Einheiten zur Absicherung des histologischen Befundes vorstellen.

Die Intervalle richten sich künftig nach dem Alter

Eine Qualitätssicherung ist unabdingbar, um kein Über- oder Unterschreeing zu produzieren. „Entscheidend ist auch, das ‚graue‘ Screening einzudämmen“, mahnt Hillemanns. Hier handelt sich um Tests, die nicht erfasst werden und somit bei der Evaluation unberücksichtigt bleiben. Außerdem sollte sichergestellt werden, dass jenen Frauen das Screening zugute kommt, die erfahrungsgemäß seltener dran teilnehmen. Dazu zählen Frauen aus sozial niedrigeren Schichten und Ältere.

Viele Länder verzichten auf ein Screening vor dem 25. Lebensjahr,

da die Inzidenz des Zervixkarzinoms hier noch sehr gering ist und HPV-Infektionen meist transient sind. Außerdem fehlt der Nachweis für den Nutzen eines Screenings in dieser Altersgruppe. Zwar finden sich häufig CIN, aber die Rate der Spontanheilungen ist deutlich höher als bei älteren Frauen (13). Dadurch birgt ein Screening die Gefahr von Überdiagnostik und unnötigen Konisationen und damit ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit. Aus diesen Gründen sollte ein organisiertes Screening erst ab dem 25. Lebensjahr beginnen.

Was die Intervalle angeht, so betragen sie in dem meisten randomisiert-kontrollierten Studien 3 oder 5 Jahre für den HPV- oder Zytologiebasierten Test. Deshalb sind nur einige Studien (KAISER-Permanente, EU-finanzierte HPV-CCS Studie, Wolfsburger Pilotprojekt) hilfreich, um einen Vergleich mit dem jährlichen Pap-Test in Deutschland zu ermöglichen (14). Ein 3- bis 5-jähriges HPV-basiertes Screening hatte in den meisten Szenarien ein relativ günstiges Schaden-Nutzen-Verhältnis und wurde als kosteneffektiv angesehen.

Soll das bisherige Intervall von einem Jahr verlängert werden, ist dies ausführlich zu begründen und zu vermitteln. Andernfalls besteht das Risiko, dass noch weniger

Frauen als bisher das Screening nutzen. Die jährliche Teilnehmerate beträgt etwa 50 %, in einem 3-Jahres-Zeitraum rund 70 % (15). Ein erheblicher Teil der Frauen bleibt damit dem Screening fern. Vorwiegend jüngere und sozial besser gestellte Frauen nutzen die Krebsfrüherkennung. Das geplante Einladungssystem sollte hier ansetzen und mehr von denen erreichen, die bislang nicht teilgenommen haben.

Ein organisiertes Programm mit Einladungsmodell bietet daher prinzipiell die Chance für eine sozial ausgewogenere Inanspruchnahme (16). In Deutschland existieren keine Erfahrungen mit einem populationsbasierten Einladungsmodell. Vorgesehen ist, dass die Krankenkassen die anspruchsberechtigten Frauen in regelmäßigen Abständen zur Krebsvorsorge einladen.

Die Chancen eines Selbstabstriches nutzen

Der vaginale Selbstabstrich zum Nachweis von HPV bietet die Möglichkeit, das Screening auch jenen Frauen nahezubringen, die bisher nicht teilgenommen haben. Mittels Selbstabstrich lässt sich Studien zufolge die Teilnehmerrate unter den Frauen, die sonst nur unregelmäßig oder nie zum Screening kamen, mehr als verdoppeln (relative Teilnehmerate: 2,71, 95%-KI = 1,45–5,08). Die absolute Differenz zwischen beiden Gruppen beträgt 14 % (17–19).

Eine Metaanalyse von 36 Studien mit 154 556 Teilnehmerinnen zur Qualität des Selbstabstriches im Vergleich zum professionell gewonnenen Abstrich zeigte zwar für den HPV-Selbstabstrich eine um 11 % signifikant niedrigere Sensitivität (20). Kriterium war die Detektion von CIN 3+. Außerdem war die Spezifität zum Ausschluss von CIN 2+ im Vergleich zum professionell entnommenen HPV-Abstrich um 4 % geringer. Der HPV-Selbsttest eignet sich im Gegensatz zum zytologischen Selbstabstrich dennoch als Screeningtest. Andere Länder haben ihn daher bereits im Screeningprogramm (siehe *Kasten Screening in anderen Ländern*).

Ist der HPV-Test positiv, ist gegenwärtig die Abklärung mit Zyto-

Kriterien für die Anwendbarkeit von HPV-Tests im bevölkerungsbezogenen Screening

Konsensbasierte Empfehlung

Es sollen nur HPV-Testverfahren angewendet werden, die alle folgenden Kriterien erfüllen:

1. Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68.
2. Mindestens 90 % der Sensitivität eines etablierten und validierten HPV-Tests für CIN 2+.
3. Mindestens 98 % Spezifität eines etablierten und validierten HPV-Tests für CIN 2+. Der Anteil positiver Testergebnisse in zytologisch negativen Frauen einer Screeningpopulation soll nicht größer sein als der von validierten und etablierten HPV-Tests.
4. Die Inter- und Intra-Labor-Reproduzierbarkeit (durchgeführt von verschiedenen Personen und auf unterschiedlichen Geräten) sollte mindestens 90 % betragen.

Konsensusstärke im Rahmen der Leitlinienabstimmung: 87,5 % (DKFZ und Gesellschaft für Virologie e. V. enthielten sich wegen Interessenkonflikten der Abstimmung.)

logie weltweiter Standard. Das ist so effizient wie sicher. Bei auffälliger Zytologie können je nach Schweregrad des Pap-Ergebnisses mittels Kolposkopie und Biopsie bis zu 40 % CIN 3+ entdeckt werden. Das CIN-3+-Risiko bei zytologisch negativem, aber HPV-positivem Befund für eine CIN 3+ liegt bei 4–9 % und macht weitere Abstrichkontrollen notwendig.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Qualität der Zytologie in der Routine möglicherweise deutlich heterogener ist als unter Studienbedingungen. Alternativ empfiehlt die S3-Leitlinie eine immunzytochemische Testung auf den Biomarker p16/Ki-67. Der soll genauer sein als der Pap-Test, allerdings gibt es hierzu nicht so umfangreiche Daten.

Zur Abklärung ist die Kolposkopie der Goldstandard

Ist in der kombinierten HPV-Zytologie-Testung beides auffällig, folgt die Kolposkopie. Ein eigener Abklärungsalgorithmus regelt das Vorgehen bei positivem HPV-Test und unauffälliger Zytologie sowie bei negativem HPV-Test. Wurden Frauen unter 35 zytologisch gescreent, sollte bei hochgradigen Befunden sofort kolposkopisch abgeklärt werden, andernfalls wird der HPV-Test als Abklärungsverfahren empfohlen.

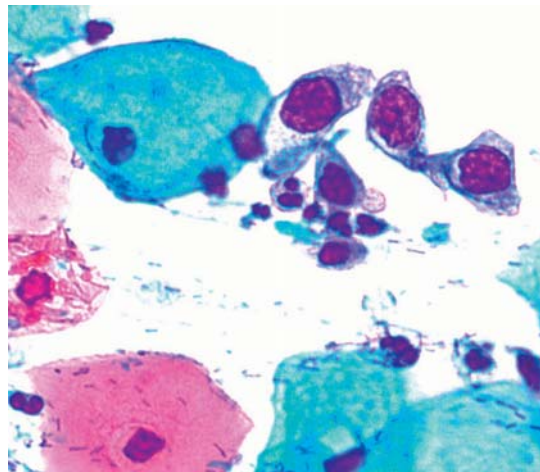


Foto: Dr. B. Soudki, Institut für Pathologie, MHH

len. Weiterhin erlaubt die S3-Leitlinie auch die Verwendung von HPV-Tests mit Genotypisierung. Sollte im Primär-Screening der Nachweis auf die Hochrisikogenotypen 16 und 18 positiv sein, geht dies mit einer Wahrscheinlichkeit für CIN 3+ von rund 16 % einher. Hieraus resultiert eine direkte Empfehlung zur Kolposkopie.

Sowohl die europäische als auch die US-amerikanische Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms sieht die Abklärungskolposkopie als Goldstandard der Diagnostik des frühen Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen an (21–23). Während Screening- und Abklärungstests (Triage) dazu dienen, Frauen mit einem Risiko für das Vorliegen

Portio-Abstrich einer 27 Jahre alten Patientin: Hochgradig dysplastische Zellen mit atypischen Kernen und unregelmäßiger Chromatinstruktur (Papanicolaou-Färbung).

einer CIN 3+ von $\geq 10\%$ zu identifizieren, erfolgt die Diagnosestellung durch Abklärungskolposkopie mit Entnahme von Biopsien aus allen erkennbaren Läsionen. Die Abklärungskolposkopie sollte von erfahrenen Untersuchern durchgeführt (Expertenkolposkopie) werden, um squamöse und glanduläre Atypien/Neoplasien histologisch zu diagnostizieren und die operative Strategie festzulegen. Die TOMBOLA-Studien konnten zeigen, dass bei Frauen mit leichten zytologischen Auffälligkeiten durch Kolposkopie mit Biopsien genauso viele CIN 2+ erkannt wurden wie durch sofortige Konisation, aber viele Übertherapien und unnötige Kosten vermieden werden konnten (24).

Bei Präkanzerosen das Frühgeburtsrisiko beachten

Präkanzerosen der Cervix uteri können unter dem Kolposkop vollständig exzidiert oder destruiert/abladert werden. Beide Vorgehensweisen verhindern die Progression der CIN 3 und damit die Entstehung von Zervixkarzinomen. Exzisionsverfahren werden bevorzugt, um etwaige invasive Läsionen histologisch zu erkennen. Bei allen Verfahren gilt das Prinzip, „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“ zu entfernen. Ein Rezidiv soll vermieden werden, aber bei bestehendem Kinderwunsch gilt es, dem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit wegen verkürzter Cervix uteri bestmöglich vorzubeugen.

Das weitere Vorgehen bezieht stets den Grad der CIN, den Zeitfaktor – persistiert eine Präkanzerose oder nicht? – und das Alter der Patientin mit ein. Je nach Befund wird weiter beobachtet oder sofort therapiert. Nach Therapie einer CIN soll eine kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie in der Nachbetreuung eingesetzt werden, da das Rezidivrisiko mit Progression zum Karzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist.

Dr. med. Martina Lenzen-Schulte

Wie screenen andere Länder auf Zervixkarzinome?

Aufgrund der neuen Datenlage wurde in vielen nationalen Leitlinien auf ein HPV-basiertes Screening umgestellt oder die Pap-Testung ergänzt. Die jüngsten US-amerikanischen Empfehlungen sehen im Alter von 21–30 Jahren ebenfalls den Pap-Test als einzige Option, hier alle 3 Jahre. Zwischen dem 30. und 65. Lebensjahr wird erstmals ein allein HPV-basiertes Screening alle 5 Jahre empfohlen. Alternativ besteht die Option, mittels Zytologie 3-jährlich zu testen oder eine Kombination aus beidem alle 5 Jahre. Ein organisiertes Screening mit Einladungsmodell existiert auch in den USA nicht.

Die Niederlande vertrauen schon ganz auf ein Screening mit dem alleinigen HPV-Test. Hier werden Frauen im Alter von 30, 35, 40, 50 und 60 Jahren allein auf HPV getestet – also nur

5-mal im Leben einer Frau, wenn alle Befunde negativ sind.

Das nationale Zervixkarzinom-Screening in Australien hat 2017 ebenfalls auf ein primäres HPV-Screening umgestellt. Auch hier haben sich 5 Jahre als Screeningintervall bei unauffälligem HPV-Test durchgesetzt. Und: Beide Länder schicken im Rahmen des nationalen Screening-Programms den Frauen, die nicht an der Vorsorge teilnehmen (Non-Responder), einen HPV-Test zur Selbstabnahme nach Hause. Die Türkei hat schon 2015 die Zervixkarzinom-Früherkennung mit dem HPV-Test eingeführt. In vielen weiteren Ländern ist das HPV-Screening als Primärscreening angelaufen oder wird in Pilotprojekten evaluiert (Italien, Portugal, Schweden, Norwegen, Finnland, Argentinien, Kolumbien, Mexiko) (4, 27).

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0318
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 3/2019, zu:

Zervixkarzinom-Screening

Absehbar längere Intervalle

Erstmals erfährt der Pap-Abstrich als Screeningmaßnahme für jüngere Frauen eine Ergänzung. Gemäß der neuen S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms kann durch die zusätzliche HPV-Testung die Sensitivität verbessert und damit das Screeningintervall verlängert werden.

Literatur

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–9.
2. IARC: A Review of Human Carcinogens – Biological Agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012; 255–313.
3. Tan SY, Tatsumura Y, George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J* 2015; 56 (10): 586–7.
4. Hillemanns P: Krebsfrüherkennung: Zervixkarzinom – Doppelter Paradigmenwechsel. *Dtsch Arztebl* 2016; 113 (7): A282.
5. Bujan Rivera J, Klug SJ: Cervical cancer screening in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2018; 61 (12): 1528–35.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten: Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). ICD-10 C53. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebarmutterhalskrebs/gebarmutterhalskrebs_node.htm (last accessed on 9 January 2019).
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Hrsg): S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. Langversion 1.0 – Dezember 2017. AWMF-Registernummer 015/027OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OL_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01.pdf (last accessed on 9 January 2019).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss: Umsetzungsreifes Konzept für organisierte Früherkennung auf Gebärmutterhalskrebs liegt vor. Pressemitteilung vom 18. April 2018. <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/742/> (last accessed on 9 January 2019).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung. IQWiG-Berichte 2014; 222.
10. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al.: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524–32.
11. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, 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: 516–20.
12. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M: The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 335–7.
13. Petry KU, Rinnau F, Bohmer G, et al.: Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer* 2013; 13: 379.
14. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten K, et al.: Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer* 2014; 135: 1408–16.
15. Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P: Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (3): 623–9.
16. Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, et al.: Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 172–83.
17. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, et al.: HPV self-sampling or the Pap-smear: A randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J Cancer* 2013; 133: 2681–7.
18. Gok M, van Kemenade FJ, Heideman DA, et al.: Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2012; 130: 1228–35.
19. Kellen E, Benoy I, Vanden Broeck D, et al.: A randomized, controlled trial of two strategies of offering the home-based HPV self-sampling test to non-participants in the Flemish cervical cancer screening program. *Int J Cancer* 2018; 143 (4): 861–8.
20. Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, et al.: Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 172–83.
21. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, et al.: European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 255–8.
22. Tombola Group: Options for managing low grade cervical abnormalities detected at screening: cost effectiveness study. *BMJ* 2009; 339: b2549.
23. Tombola Group: Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2548.
24. Cruickshank M, Murray G, Parkin D, et al. (TOMBOLA-Group): Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2546.
25. Oxford-Debatte „Im Jahr 2020 wird jedes Mädchen in Deutschland im Alter von 9 bis 14 Jahren gegen HPV geimpft sein“ beim 33. Deutschen Krebskongress am 22. Februar 2018 in Berlin.
26. Borchers M: Wird die Prävention von Krebs in Deutschland vernachlässigt? *Im Focus Onkologie* 2018; 21 (4): 28.
27. Landy R, Windridge P, Gillman MS, Sasieni PD: What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study. *Cancer Epidemiology* 2017. <https://online.library.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31094> (last accessed on 20 December 2018).
28. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al.: 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: 687–705.