



Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger

Kurzbericht

Übersicht der Empfehlungen zum Zervixkarzinom-Screening

März 2019

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA

1030 Wien, Haidingergasse 1

Kontakt: Tel. 01/ 71132-0

ewg@sozialversicherung.at



Inhalt

Tabellenverzeichnis3

1 Zusammenfassung5

2 Abkürzungsverzeichnis6

3 Einleitung7

4 Häufigkeit des Zervixkarzinoms in Österreich8

5 Pathogenese des Zervixkarzinoms9

6 Screening10

6.1 Screeningprogramm10

6.2 Opportunistisches Screening10

6.3 Screeningmethoden11

 6.3.1.Zytologie11

 6.3.2.HPV-DNA-Test11

7. Screening Empfehlungen15

**7.3.Länderbeispiele mit Empfehlungen für (primäres) Screening mit HPV-
 Tests17**

8. Primäre Prävention: HPV-Impfung20

8.3.Auswirkungen der Impfung auf Empfehlungen zum Screening21

9. Diagnostik nach Screening22

9.3.Primäres zytologisches Screening22

9.4.Primäres HPV- Screening23

Referenzen26



Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Raten der Regression, Persistenz und Progression von CIN-Läsionen nach Ostor (1993) ⁷	9
Tabelle 2: Vergleich verschiedener Screening-Methoden durch relative gepoolte Sensitivität und relative gepoolte Spezifität nach der Meta-Analyse von Koliopoulos et al. (2017) ²	12
Tabelle 3: Relative gepoolte Sensitivität und Spezifität des HC2-HPV-Tests bei Frauen über 30 Jahren und der gesamten Bevölkerung nach der Metaanalyse von Koliopoulos et al. (2017) ²	13
Tabelle 4: Vor- und Nachteile der HPV-Testung ⁸	14
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Leitlinien der EU, WHO, UpToDate und Österreich ...	15
Tabelle 6: Gegenüberstellung der Empfehlungen bei einigen Ländern mit (primärem) HPV-Screening.....	17

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und genehmigt.

Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung zur Zeit der Erstellung als Praktikantin angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Autorenteam

Autorin	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger	Dr. med. univ. Magdalena Kirnbauer
Reviewerin	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH
Reviewerin	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD

Kontakt

Autorin: magdalena-elisabeth.kirnbauer@sozialversicherung.at,
 ewg@sozialversicherung.at

1 Zusammenfassung

Die Inzidenz von Zervixkarzinomen in Österreich lag 2016 bei 8,5 pro 100.000 Frauen. Durch geeignete Früherkennungsstrategien lassen sich Vorstufen und präkanzeröse Läsionen erkennen und behandeln. Fast alle Zervixkarzinome entstehen durch eine persistierende Infektion mit dem Humanen Papillomavirus.

Eine zytologische Beurteilung aus der Zervix abgestrichener Epithelzellen (PAP-Abstrich) bietet eine geeignete Screening-Methode. Seit einigen Jahren sind als Alternativmethode Tests zur Bestimmung von HPV-DNA zugelassen. Sie haben eine höhere relative Sensitivität, aber niedrigere relative Spezifität als die Zytologie. (Details siehe Tabelle 2)

HPV-DNA-Tests als primäre Screening Methode werden momentan von der EU und WHO als zu bevorzugende Primärscreening-Methode empfohlen, wenn sie im Rahmen eines organisierten, bevölkerungsbezogenen Screening-Programms stattfinden. Auch in Österreich wird in den Leitlinien die HPV-Testung empfohlen.

Zwei Länder haben organisierte, nationale Screening-Programme mit primärer HPV-Testung implementiert, Australien und die Niederlande. In Deutschland ist es für die nächsten Jahre geplant.

Immer mehr Länder sehen Impfungen von Mädchen (und teilw. Buben) im Alter zwischen 9 und 15 Jahren vor. Bisher richten sich alle Screening-Empfehlungen an geimpfte und nicht-geimpfte Frauen gleichermaßen.

Eine zytologische Triage bei positivem HPV-Test wird teilweise empfohlen, um die Zahl an falschen Zuweisungen zur Kolposkopie zu verringern. Umgekehrt wird bei primärem Screening durch zytologische Abstriche eine Untersuchung, ob Hochrisiko-HPV-Stämme vorliegen, empfohlen.

2 Abkürzungsverzeichnis

AGC	Atypical endocervical or endometrial or glandular cells oder Atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic
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
bzw.	beziehungsweise
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	Desoxyribonucleic acid
EU	Europäische Union
HC2	Hybrid Capture 2
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HPV	Humanes Papillomavirus
HR-HPV	Hochrisiko- HPV
KI	Konfidenz - Intervall
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
PCR	Polymerase Chain Reaction
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
WHO	World Health Organization

3 Einleitung

Im Rahmen eines Praktikums und als Vorarbeit für geplante Projekte, die sich mit dem Thema Zervixkarzinomscreening befassen, wurden Literatur und Leitlinien zur Übersicht über derzeit gängige Empfehlungen für das Zervixkarzinomscreening zusammengetragen.

In den letzten Jahren gab es durch die Zulassung von HPV-DNA-Tests eine neue Methode zum Screening, die als Alternative oder Additiv zum zytologischen Abstrich gesehen werden kann, weshalb eine Übersicht rezenter Publikationen in diesem Bereich als sinnvoll erachtet wurde.

Es erfolgte eine Suche nach Publikationen aus den letzten fünf Jahren nach den Suchbegriffen „Cervical Cancer Screening“ und „Cervical Cancer Prevention“ in Medline, UpToDate und der Cochrane Library. Weiter wurde auf den Webseiten der WHO, EU und AWMF nach Leitlinien zum Zervixkarzinom-Screening gesucht.

4 Häufigkeit des Zervixkarzinoms in Österreich

Seit 1983 gibt es laut den Daten der Statistik Austria sinkende Fallzahlen von Zervixkarzinom-Neuerkrankungen in Österreich bei etwa gleichbleibendem Niveau in den letzten zehn Jahren des Beobachtungszeitraums (1983: 26,4 Fälle pro 100.000 Frauen bis 2016: 8,5 Fälle pro 100.000 Frauen in altersstandardisierte Raten). Auch die Anzahl an Sterbefällen hat abgenommen (von 7,3 Sterbefällen pro 100.000 Frauen in 1983 auf 2,9 Sterbefälle 100.000 Frauen in 2016 in altersstandardisierten Raten).¹ (siehe Abbildung 1)

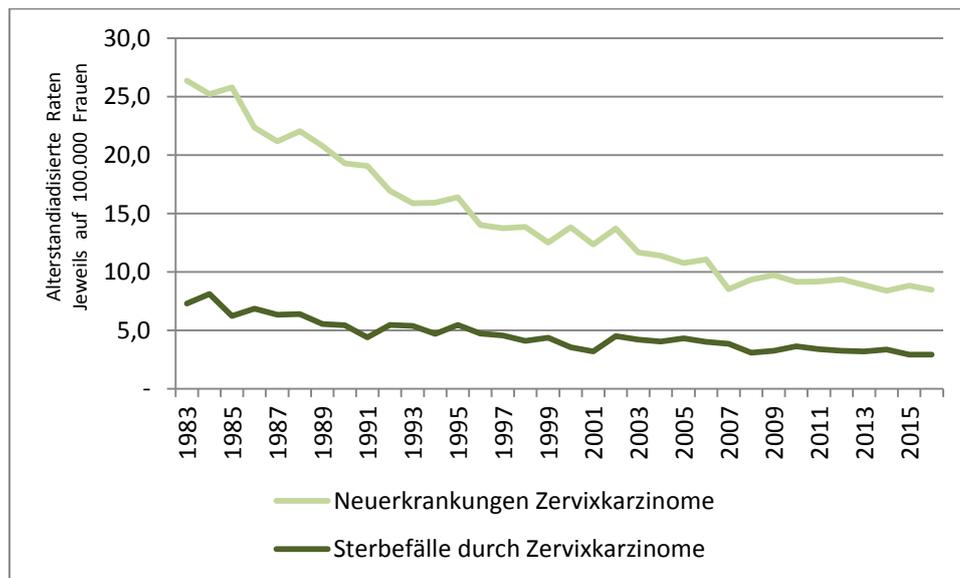


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in Österreich¹

Im Jahr 2016 wurden von der Statistik Austria 3.304 Fälle eines Carcinoma in Situ bei Frauen registriert. Von diesen waren rund 40,4% (1.338 Fälle) an der Zervix lokalisiert.¹

Unter den invasiven Karzinomen in einkommensstarken Ländern ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste Diagnose bei Frauen unter 45 Jahren.²

5 Pathogenese des Zervixkarzinoms

Die Pathogenese eines Zervixkarzinoms setzt, mit Ausnahme weniger Subtypen des Adenokarzinoms, eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) voraus.^{2,3,4} In 99,7% aller Fälle eines Zervixkarzinoms lässt sich HPV-DNA nachweisen.^{2,5}

Zu den Stämmen, mit deren Infektion ein hohes kanzerogenes Risiko einhergeht (HR-HPV), zählen die Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59.⁵ 80% der Zervixkarzinome entstehen durch persistierende Infektionen mit einem der vier HPV-Subtypen 16, 18, 45 oder 31. Circa 20% durch die HPV-Subtypen 31, 33, 45, 52 oder 58.⁶ Jede vierte Infektion mit HPV 16 führt mindestens zu einer zellulären Veränderung im Sinne einer Zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) vom Grad 3.⁶

Präkanzeröse Läsionen benötigen mehrere Jahre, um sich zu einem invasivem Karzinom weiter zu entwickeln.² Nicht alle präkanzerösen Läsionen entwickeln sich zu einem invasiven Karzinom. In den europäischen Leitlinien⁴ wird auf einen Review⁷ aus 1993 Bezug genommen, der die Raten an regressiven, persistierenden und progressiven Läsionen angibt (siehe Tabelle 1). In den eingeschlossenen Studien variierten die Länge des Follow-Up und der Altersdurchschnitt, wodurch es zu einer Unterschätzung gekommen sein könnte.⁴

Tabelle 1: Raten der Regression, Persistenz und Progression von CIN-Läsionen nach Ostor (1993)⁷

Schweregrad der Läsion	Regression	Persistenz	Progression zu CIN3	Progression zu einem invasivem Karzinom
CIN1	60%	30%	10%	1%
CIN2	40%	40%	20%	5%
CIN3	33%	<55%	-	>12%

6 Screening

Ein Screening auf Zervixkarzinome erfüllt die WHO-Voraussetzungen für ein erfolgreiches Massen-Screening-Programm: Eine gibt hohe Krankheitshäufigkeit, die Krankheit hat eine signifikante Mortalitätsrate, es gibt effektive Therapien für prä-invasive oder frühe invasive Stadien und Vorteile der Behandlung in einem noch asymptomatischem Zustand.² (Zitat nach Koliopoulus et.al, übersetzt)

6.1 Screeningprogramm

Ziel eines Zervixkarzinom-Screening-Programms ist es, die Mortalität und Inzidenz invasiver Karzinome zu reduzieren.⁴

Es wurde gezeigt, dass bis zu 80% der Zervixkarzinomfälle mit organisierten Screening-Programmen durch zytologische Testung im 3 bis 5-Jahres-Intervall verhindert werden können. Auch die Mortalität kann um 80% gesenkt werden.^{2,4}

Der Rat der europäischen Union hat 2003 die Einführung bevölkerungsbezogener Zervixkarzinom-Screeningprogramme empfohlen und diese Richtlinie findet sich auch in den Europäischen Leitlinien von 2008. Das Screening soll laut EU-Leitlinien organisiert, bevölkerungsbezogen und mit persönlicher Einladung für jede Frau in der Zielpopulation stattfinden. Für die Umsetzung ist ein nationales Register notwendig.⁴

Kohortenstudien aus den 1980ern haben gezeigt, dass die Inzidenz von Zervixkarzinomen besonders bei Teilnehmerinnen eines organisierten Screenings gesunken ist. Eine Studie in Finnland hat einen doppelt so hohen Effekt an Vermeidung von Zervixkarzinom-Neuerkrankungen durch organisiertes Screening im Vergleich zu opportunistischem Screening festgestellt.⁴

6.2 Opportunistisches Screening

Beim opportunistischen Screening besteht ein „self referring“ der Frauen, weil sie es selbst wollen und/oder vom Arzt bzw. der Ärztin empfohlen wurde.⁴ Zentrale Kritikpunkte am opportunistischen Screening sind die fehlende Dokumentation und Evaluation, die dezentrale Organisationsstruktur ohne Einladungssystem sowie mangelnde Qualitätskontrollen hinsichtlich der ärztlichen Leistung. Die heterogene Qualität führt zu einer limitierten Effektivität der Früherkennung und schlechter Kosteneffektivität. Weitere Nachteile sind zu häufige Untersu-

chungen im Sinne von Überversorgung aber auch Fehl- und Unterversorgung.⁴ In Österreich ist bisher nur ein opportunistisches Screening implementiert.³

6.3 Screeningmethoden

6.3.1. Zytologie

Unter einer zytologischen Untersuchung, kurz auch Zytologie genannt, versteht man das Abnehmen eines gynäkologischen Abstrichs an der Cervix, anschließender Färbung der Zellen nach Papanicolaou und mikroskopischer Auswertung. Durch sie gibt es seit den 1940ern einen effektiven Massen-Screening Test.² In den EU-Leitlinien von 2008 wird die Zytologie als Standard Screening-Test empfohlen.⁴

6.3.2. HPV-DNA-Test

Seit 2009 sind als mögliche Alternativen für die Früherkennung bzw. das Screening HPV-DNA-Tests zugelassen. Der Hybrid Capture 2 (HC2)-Test kann eine Infektion mit einem der dreizehn Hochrisiko-HPV-Typen ermitteln, aber den Subtyp nicht genau spezifizieren. Es muss eine bestimmte Anzahl an viralen Kopien vorhanden sein um ein positives Ergebnis zu bekommen. Alternativ gibt es PCR-Verfahren, die auch bei kleinen Mengen viraler DNA ein positives Ergebnis liefern. Hier gibt es verschiedene Tests, die nur HPV16 und HPV18 oder alle Hochrisiko-HPV-Typen erkennen.²

In einer Meta-Analyse der Cochrane Collaboration wurden Studienergebnisse zusammengefasst, die sich mit dem Vergleich von Sensitivität und Spezifität verschiedener HPV-DNA-Tests und der Zytologie befassen (siehe Tabelle 2). Es wurden Studien inkludiert, bei denen Teilnehmerinnen organisierter Screening-Programme mit beiden Methoden getestet wurden und das Ergebnis teilweise oder komplett durch eine Kolposkopie (inklusive Histologie im Fall von morphologischen Auffälligkeiten) verifiziert wurde.²

Auch erkannte CIN2 und CIN3 Läsionen sind potenziell regressiv, trotzdem werden die Inzidenz von CIN2 oder CIN3 als Surrogat Marker für die Effektivität des Screenings verwendet. Die Schwelle, ab welchem Grad an zytologischer Veränderung ein PAP-Abstrich als positiv gewertet wurde, war je nach Studiendesign ASC-US (Atypical squamous cells – undetermined significance; entspricht PAP III) oder LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion; entspricht PAP IIID).²

Die Spezifität von HPV-DNA-Tests ist zwischen 4 und 10% geringer als die Spezifität einer Zytologie je nach definierter Krankheitsschwelle, verwendeten Testverfahren und Cut-Off Wert der zytologischen Untersuchung (siehe Tabelle 2).² Es werden durch HPV-Tests auch HPV-Infektionen erkannt, die transient sind und ohne Intervention wieder ausheilen.⁴

Tabelle 2: Vergleich verschiedener Screening-Methoden durch relative gepoolte Sensitivität und relative gepoolte Spezifität nach der Meta-Analyse von Koliopoulos et al. (2017)²

Vergleich	Krankheits- schwelle	Relative Sensitivi- tät (95% KI)	Relative Spezifität (95% KI)	Einge- schlossene Studien
HC2-HPV-Test vs. Zytologie (ASCUS+)	CIN 2+	1,52 (1,24 – 1,86)	0,94 (0,92 – 0,96)	1
HC2-HPV-Test vs. Zytologie (ASCUS+)	CIN 3+	1,46 (1,12 – 1,91)	0,95 (0,93 – 0,90)	2
HC2-HPV-Test vs. Zytologie (LSIL+)	CIN 2+	1,28 (1,15 – 1,41)	0,91 (0,87 – 0,95)	7
HC2-HPV-Test vs. Zytologie (LSIL+)	CIN3+	1,22 (1,12 – 1,32)	0,91 (0,87 – 0,95)	8
PCR-HPV-Test (>12 Subtypen) vs. Zytologie (ASCUS+)	CIN2+	1,37 (0,58 – 3,21)	0,95 (0,76 – 1,19)	5
HC2-HPV-Test vs. Dünnschicht - Zytologie (ASCUS+)	CIN 2+	1,18 (1,10 – 1,26)	0,96 (0,95 – 0,97)	10
HC2-HPV-Test vs. Dünnschicht - Zytologie (ASCUS+)	CIN 3+	1,17 (1,05 – 1,30)	0,96 (0,95 – 0,98)	8
HC2-HPV-Test vs. Dünnschicht - Zytologie (LSIL+)	CIN 2+	1,35 (1,19 – 1,53)	0,92 (0,89 – 0,95)	8
HC2-HPV-Test vs. Dünnschicht - Zytologie (LSIL+)	CIN 2+	1,30 (0,86 – 1,96)	0,92 (0,8 – 1,00)	4
PCR-HPV-Test (>12 Subtypen) vs. Dünnschicht - Zytologie (ASCUS+)	CIN2+	1,53 (0,53 – 4,44)	0,90 (0,89 – 0,92)	3
PCR-HPV-Test (>12 Subtypen) vs. Dünnschicht - Zytologie (ASCUS+)	CIN3+	1,47 (0,64 – 3,35)	0,94 (0,8 – 1,09)	3

Eine geringere Spezifität bedeutet in der Praxis, dass es zu mehr unnötigen Überweisungen zur Kolposkopie und negativen psychischen Effekten durch falsch positive Ergebnisse kommt.^{2,8}

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass die Spezifität der HPV-Testung bei Frauen, die älter als 30 Jahre sind, zunimmt, da es hier zu einem geringeren Auftreten transienter HPV-Infektionen kommt. In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte nur ein statistisch nicht-signifikanter Anstieg der Spezifität um 1% bei mindestens einer CIN2 als Surrogate Marker und 4% bei CIN3 in einer Population von Frauen über 30 Jahren im Vergleich zur generellen Population festgestellt werden (siehe Tabelle 3).²

Tabelle 3: Relative gepoolte Sensitivität und Spezifität des HC2-HPV-Tests bei Frauen über 30 Jahren und der gesamten Bevölkerung nach der Metaanalyse von Koliopoulos et al. (2017)²

Vergleich verschiedener Referenzgruppen	Krankheitsschwelle	Relative Sensitivität (95% KI)	Relative Spezifität (95% KI)	Eingeschlossene Studien
Frauen über 30 Jahren vs. Alle Frauen	CIN2+	1,13 (1,03 – 1,25)	1,01 (0,98 – 1,04)	Frauen über 30: 17 Alle Frauen: 20
Frauen über 30 Jahren vs. Alle Frauen	CIN3+	1,10 (1,02 – 1,19)	1,04 (1,00 – 1,08)	Frauen über 30: 13 Alle Frauen: 14

Die Meta-Analyse ergab gepoolte Sensitivitäten einer einzelnen zytologischen Untersuchung (je nach Cut-Off Wert der Zytologie und verwendetem Surrogate Marker) zwischen 62,84 und 74,43%. Diese nimmt durch die Wiederholung nach einem oder mehreren Jahren deutlich zu. Präkanzeröse Läsionen brauchen mehrere Jahre zur malignen Transformation, und durch Testung im Zeitverlauf wird eine ausreichend hohe Sensitivität erreicht.²

Der HC2-Test und PCR-Verfahren haben eine 1,17- bis 1,53 - mal höhere Sensitivität als die Zytologie (siehe Tabelle 2). Es ist unwahrscheinlicher eine CIN2+ (oder CIN3+) Läsion zu übersehen. Der negativ prädiktive Wert eines HPV-Tests erreicht fast 100%. Das bedeutet, dass das Risiko, dass ein behandlungsbedürftiges Zervixkarzinom oder eine präkanzeröse Läsion vorliegt, bei einem negativen Test weitgehend ausgeschlossen werden kann. Das Risiko in den ersten 5 Jahren nach einem negativem HPV-Test ein Zervixkarzinom zu entwickeln ist äquivalent zu dem Risiko in den ersten 2 Jahren nach einem negativem zytologischen Befund.^{2,3}

Die Vor- und Nachteile der HPV-Testung sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Nachteile überwiegen vor allem in der jüngeren Bevölkerungsgruppe (25-35 Jahre). Die Zahl der Überweisungen zur Kolposkopie nach falsch positivem Screening-Test kann durch zytologische Triage nach positivem HPV-Test verringert werden.⁸

Tabelle 4: Vor- und Nachteile der HPV-Testung⁸

Vorteile HPV-Testung	Nachteile HPV-Testung
<ul style="list-style-type: none"> - Höhere Sensitivität für präkanzeröse Läsionen - Höherer Schutz vor invasivem Zervixkarzinom - Weniger CIN2- und CIN3 - Belastung (frühere Entdeckung präkanzeröse Läsionen) - Geringere Zervixkarzinom-Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> - Höhere positive Test-Raten - Mehr Kolposkopie-Überweisungen und Biopsien - Überdiagnose von nicht-progressiven CIN2+ - Läsionen

Der HC2-Test war bis vor kurzem teurer als eine zytologische Untersuchung (PAP), ist aber mittlerweile billiger in der Anschaffung geworden. Werden HPV-Tests in einem hohen Ausmaß ausgeführt, könnte bald ein einzelner HPV-Screening-Test mit geringeren Kosten als eine zytologische Screening-Untersuchung verbunden sein.^{2,9}

Nach einem positiven Screeningtest besteht der Goldstandard der Diagnostik darin, eine Kolposkopie durchzuführen. Werden morphologische Auffälligkeiten entdeckt, wird eine Biopsie entnommen und es folgt anschließend eine histologische Untersuchung.²

7. Screening Empfehlungen

Als internationale Empfehlungen, die für die Umsetzung eines Screening-Programms in Österreich relevant sind, wurden die Leitlinien der Europäischen Union (EU)^{4,8} und der World Health Organization (WHO)¹⁰ herangezogen. Da diese bereits in den Jahren 2008 (mit Revidierung bzw. Supplementierung im Jahr 2015) für die EU und 2013 für die WHO herausgegeben wurden, wird als weitere Informationsquelle der Artikel aus UpToDate zum Thema „Screening for cervical cancer“ angegeben, der zum Zeitpunkt des Abrufens alle relevanten Veröffentlichungen, die bis Jänner 2019 publiziert waren, miteinbezogen hat.¹¹ Für die Darstellung der Empfehlungen in Österreich wurde die Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe aus 2018 verwendet.³

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Leitlinien der EU, WHO, UpToDate und Österreich

	EU-Leitlinie ^{4,8}	WHO-Leitlinie ¹⁰	UpToDate ¹¹	ÖGGG - Leitlinie ³
Bevorzugte Methode	<u>2008:</u> Zytologie HPV-Test: Nicht empfohlen (ungenügende Evidenz) ⁴ <u>2015:</u> Primäres Testen auf HPV als organisiertes, bevölkerungsbezogenes Screening Programm (I-A) ⁸	HPV-Test ist der Zytologie als primäres Screening vorzuziehen Zytologie-Screening-Programm weiterführen, wenn eines besteht	Möglichkeiten: -HPV-Test allein -Zytologie allein -Zytologie mit Reflex HPV-Test	Folgende Verfahren werden empfohlen: - Kolposkopie - Zytologie - Biopsie - HPV-Test Bei geimpften Frauen > 30 Jahren ist HPV-Testung zu bevorzugen
Details	Nicht empfohlen außerhalb eines organisierten Programms.	Keine Reflex-Zytologie nach HPV-Testung. (Direkt behandeln od. Inspektion und Essigsäure-Test)		Keine subtypen-spezifische Testung Keine Untersuchung auf HPV- Niedrigrisiko-stämme
Ko-Testung	Nicht empfohlen ⁸		Empfohlen	Nicht empfohlen

	EU-Leitlinie^{4,8}	WHO-Leitlinie¹⁰	UpToDate¹¹	ÖGGG - Leitlinie³
Alternativmethode		Inspektion & Essigsäure-Test sind Zytologie vorzuziehen, wenn es nicht genügend Ressourcen für HPV-Testung gibt		
Zielpopulation				HPV-geimpfte und nicht-geimpfte Frauen
Alter, in dem das Screening begonnen wird	Zytologie: 20-30 Jahre ⁴	Zytologie: ungenügende Evidenz, Priorität: ab 30 Jahren	Zytologie: 20-25 Jahre (international)	
	HPV-Test: Nicht unter 30 Jahren, 35 Jahre oder älter ⁸	HPV-Test: Ungenügende Evidenz, Priorität: ab 30 Jahren	HPV-Test: Nicht unter 30 Jahren	HPV-Test: Ab 30 Jahren
Intervall	Zytologie: 3-5 Jahre ⁴	Zytologie: 3-5 Jahre	Zytologie: 3 Jahre	
	HPV-Test: Mind. 5 Jahre (I-A) Bis zu 10 Jahre je nach Alter und Vorgeschichte (III-C) ⁸	HPV-Test: 5 Jahre	HPV-Test: 5 Jahre	HPV-Test: Zumindest alle 3 Jahre
Alter, in dem das Screening beendet wird	Zytologie: Nicht unter 60 Jahren, 60 oder 65 Jahre ⁴	Zytologie: Ungenügende Evidenz, Priorität: bis 49 Jahre		
	HPV-Test: 60 oder 65, wenn es einen kürzlich neg. Test gab (VI-B) ⁸	HPV-Test: Ungenügende Evidenz, Priorität: bis 49 Jahre	HPV-Test: Optimales Alter unklar	

7.3. Länderbeispiele mit Empfehlungen für (primäres) Screening mit HPV-Tests

Die Niederlande und Australien wurden als bisher einzige Länder identifiziert, die ein organisiertes Screening-Programm auf primäre HPV-Testung statt zytologischer Testung umgestellt haben. Bei beiden geschah dies im Jahr 2017.^{9,12} In vielen anderen Ländern laufen Pilotprojekte zur primären HPV-Testung und in Deutschland soll ab voraussichtlich 2020 ein Programm zur Ko-Testung eingeführt werden. Die Informationen für Deutschland stammen aus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)⁵ und der Website des Krebsinformationsdienstes.¹³ (siehe Tabelle 6)

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Empfehlungen bei einigen Ländern mit (primärem) HPV-Screening

	Niederlande⁹	Australien¹²	Deutschland^{5,13}
Einführung des Programms	Seit Beginn 2017	Seit Dezember 2017	Momentan: Zytologie (jährlich) im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung ➔ Ab voraussichtlich Anfang 2020: ¹³
Methode	Primäre HPV-DNA-Testung als organisiertes Screening - Programm	Primäre HPV-DNA-Testung als organisiertes Screening-Programm (HPV-Test mit partieller Genotypisierung)	Weiterhin Anspruch auf jährliche Zytologie, Alternativ Screening durch Ko-Testung mit organisiertem Einladungsverfahren ¹³ Leitlinie der DGGG: Organisiertes Screening mit HPV-Testung <i>oder</i> HPV-Ko-Testung empfohlen ⁵
Selbstabstrich	Selbstabstrich ist auf Nachfrage verfügbar	Selbstabstrich ist auf Nachfrage verfügbar	

	Niederlande⁹	Australien¹²	Deutschland^{5,13}
Triage	Bei positivem HPV-Test: Triage über Zytologie	Bei positivem HPV-Test: Triage über Dünnschichtzytologie	Bei positivem HPV-Test: Triage über Zytologie ⁵
Zielpopulation		Screening unabhängig vom Impfstatus	Screening unabhängig vom Impfstatus ⁵
Alter, in dem das Screening begonnen wird	30 Jahre	25 Jahre	35 Jahre ¹³ 25 Jahre, HPV-Test basiertes Screening ab 30 Jahren ⁵
Intervall	5 Jahre	5 Jahre	Zytologie: 1 Jahr Ko-Testung: 3 Jahre ¹³ 3-5 Jahre ⁵
Alter, in dem das Screening beendet wird	60 bis 65 Jahre	70 bis 75 Jahre, wenn der letzte HPV-Test negativ war	Auch Frauen > 65 Jahre sollen motiviert werden teilzunehmen ⁵
HPV-Impfung	Impfung der 12-jährigen Mädchen empfohlen (seit 2009)	Impfung von 10 bis unter 15 Jahren empfohlen ¹⁴	Impfung ab dem 9. Geburtstag empfohlen ⁵
Anmerkungen	Gründe für die Einführung des HPV-Screenings: Mehr Fälle von CIN3 und invasivem Karzinomen entdeckt, bessere Reproduzierbarkeit, Kostenersparnis ab 2022 erwartet		

Ebell et.al. hat 2018 Leitlinien für Screening-Strategien der Länder mit den höchsten Gesundheitssystem-Ausgaben weltweit zusammengetragen. Hier zeigt sich ein heterogenes Bild der Empfehlungen für das Screening für Zervixkarzinome.¹⁵ (siehe Abbildung 2)

Table 3 Recommendations for cervical cancer screening, in order of overall healthcare spending

Country	Organization (Type)	Year	Test	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
United States ¹	US Preventive Services Task Force (A)	2012	Cyt	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
United States ¹	US Preventive Services Task Force (A)	2012	Cyt+HPV	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
United States ¹	US Preventive Services Task Force draft (A)	2017	Cyt	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
United States ¹	US Preventive Services Task Force draft (A)	2017	HPV	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
United States ¹	American Cancer Society (B)	2016	Cyt	Green						
United States ¹	American Cancer Society (B)	2016	Cyt+HPV	Green						
United States ¹	American College of Obstetrics & Gynecology	2016	Cyt	Green						
United States ¹	American College of Obstetrics & Gynecology	2016	Cyt+HPV	Green						
Luxembourg	Ministry of Health (A)			Grey						
Switzerland ²	League Against Cancer (B)	2010	Cyt	Green						
Norway ³	Cancer Registry of Norway (B)	2010	Cyt	Green						
Norway ³	Cancer Registry of Norway (B)	2010	HPV	Green						
Netherlands ⁴	NIPHE (A)	2015	Cyt	Green						
Germany ⁵	Federal Joint Committee (A)	2015	Cyt	Green						
Sweden ⁶	National Board of Health and Welfare (A)	2014	Cyt	Green						
Sweden ⁶	National Board of Health and Welfare (A)	2014	HPV	Green						
Ireland ⁷	National Screening Service (A)	2009	Cyt	Green						
Austria ⁸	Austrian Cancer Aid Society (B)	NR	Cyt	Green						
Denmark ⁹	National Board of Health (A)	2014	Cyt	Green						
Denmark ⁹	National Board of Health (A)	2014	HPV	Green						
Belgium ¹⁰	Foundation Against Cancer (B)	2017	Cyt	Green						
Canada	CTFPHC (A)	2013	Cyt	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Australia ¹¹	Australian Government Department of Health (A)	2017	Cyt	Green						
Australia ¹¹	Australian Government Department of Health (A)	2017	HPV	Green						
France ¹²	National Cancer Institute (A)	2017	Cyt	Green						
Japan ¹³	National Cancer Center (A)	2010	Cyt	Green						
Japan ¹³	National Cancer Center (A)	2010	HPV	Green						
Japan ¹³	National Cancer Center (A)	2010	Cyt+HPV	Blue						
Japan ¹³	National Cancer Center (A)	2010	HPV with cyt triage	Blue						
Iceland ¹⁴	Icelandic Cancer Society (B)	NR	Cyt	Green						
UK ¹⁵	UKR National Screening Committee (A)	2016	HPV	Green						
Finland ¹⁶	Cancer Society of Finland (B)	2010	Cyt or HPV	Green						
New Zealand ¹⁷	Ministry of Health (B)	2014	Cyt	Green						
Italy ¹⁸	National Screening Observatory (A)	2015	Cyt	Green						
Spain ¹⁹	Cancer Strategy of National Health System (A)	2009	Cyt	Green						

Recommend:	Recommend selectively:	Do not recommend	Insufficient evidence:
Every 7 years:	Every 5 years:	Every 3 years:	
Every 2 years:	Every year:	No interval specified:	

Type of organization: A national guideline committee, B cancer society, C specialty society, D other
Start and stop age coding: wavy border—not specified
Most guidelines recommend that screening cease between ages 65 and 70 years in women with consistently normal screening in the previous decade. Screening is not recommended for women who have had a hysterectomy for benign disease
¹USA: screening age of 21–65 years for cytology and 30–65 years for cytology and HPV testing
²Switzerland: start and stop ages are not recommended
³Norway: screening age of and 25–69 years for cytology and 34–69 years for HPV testing
⁴Netherlands: screening age of 30–60 years
⁵Germany: stop age is not recommended
⁶Sweden: screening age of 23–29 years for cytology and 30–64 years for HPV testing
⁷Ireland: screening age of 25–61 years
⁸Austria: stop age is not recommended
⁹Denmark: screening age of 23–59 years for cytology and 60–64 years for HPV testing
¹⁰Belgium: screening age of 25–65 years for cytology
¹¹Australia: screening age of 18–69 years for cytology (current recommendation) and 25–75 years for HPV testing (will implement from December 2017)
¹²France: screening age of 25–65 years
¹³Japan: stop age and screening interval are not recommended
¹⁴Iceland: screening age of 23–65 years
¹⁵UK: screening age of 25–64 years
¹⁶Finland: screening age of 30–60 years
¹⁷New Zealand: screening age of 20–70 years
¹⁸Italy: screening age of 25–64 years (some programs have moved into 25–30/35 years with cytology and 30/35–64 years with HPV testing)
¹⁹Spain: screening age of 25–65 years
Abbreviations: *USPSTF* United States Preventive Services Task Force, *NIPHE* National Institute for Public Health and the Environment, *CTFPHC* Canadian Task Force on Preventive Health Care, *NA* not applicable (cannot find information), *Cyt*, cytology, *Cyt + HPV* cytology plus HPV co-testing
+Date website with recommendation last updated

Abbildung 2: Verschiedene Screening-Empfehlungen nach Ebell (2018)¹⁵

8. Primäre Prävention: HPV-Impfung

Die Impfung gegen bestimmte HPV-Subtypen kann die Inzidenz von CIN und Adenokarzinomen verringern. In Australien sind seit der Einführung des nationalen HPV-Impfprogramms Fälle von niedrig-gradigen CIN um 34% und von hoch-gradigen CIN und Adenokarzinome in situ um 47% gefallen, vor allem in der geimpften jüngeren Bevölkerungsgruppe.¹⁶

Mittlerweile gibt es einen Impfstoff (Gardasil 9), der insgesamt 9 Subtypen des HPV abdeckt und damit fast 90% der HPV-assoziierten Krebsfälle verhindern kann.¹⁷

Die EU empfiehlt ein bevölkerungsbezogenes Impf-Programm für eine höhere Abdeckung, geringere soziale Ungleichheit und geringere Kosten pro Impfdosis. Falls es in einem Land bereits einen opportunistischen Ansatz gibt, wird empfohlen auf ein organisiertes Programm umzusteigen, das auf eine Abdeckung von mindestens 70%, besser 80% der Bevölkerung zielt.⁸

Die primäre Zielgruppe sind Mädchen vor der Aufnahme sexueller Aktivität, üblicherweise zwischen 10 und 13 Jahren. Durch Catch-Up Impfungen von älteren Mädchen und jungen Frauen kann die Wirkung der Impfung verstärkt werden. Die quadrivalente und 9-valente Impfungen sind auch für Jungen ab dem 9. Geburtstag zur Prävention von Genitalwarzen, präkanzeröse Läsionen des Anus und Analkarzinom zugelassen. Eine Impfung von Jungen und Männern soll auch die Herdenimmunität stärken und die Zirkulation von HPV verringern.⁸

Zu Beginn des Jahres 2014 hatten 21 EU-Länder (plus Norwegen und Island) HPV-Impfkationen gestartet. In den meisten Ländern ist die Impfung gratis und wird vor allem durch schul-bezogene Programme organisiert. Die Durchimpfungsrate in den EU-Ländern ist am höchsten in Belgien, Dänemark, Malta, Portugal, Schweden und dem Vereinigten Königreich (> 80%).⁸

Im österreichischen Impfplan ist der 9-valente Impfstoff (Gardasil 9, HPV9) im kostenfreien Impfprogramm für Mädchen und Buben enthalten und wird im Alter von 9 bis 11 Jahren verabreicht. Die Impfung wird allen Männern und Frauen bis 45 Jahren empfohlen.^{3,18}

8.3. Auswirkungen der Impfung auf Empfehlungen zum Screening

Trotz Impfung wird das Screening für geimpfte und ungeimpfte Frauen von allen Ländern und Gesellschaften weiter empfohlen, weil die Impfstoffe nur inkompletten Schutz vor allen Hochrisiko-Subtypen bieten.^{8,17,19}

Durch den besseren Schutz wird aber vorgeschlagen, dass man geimpfte Frauen erst ab einem höheren Alter (25 Jahre) zum Screening einladen sollte oder möglicherweise auch mit längeren Intervallen.^{17,19} Bei ungeimpften Frauen wird meist empfohlen ab 20 Jahren mit dem Screening durch PAP-Abstriche zu beginnen, auch wenn ab dem 30. Lebensjahr primär ein Screening durch HPV-Tests empfohlen wird.^{5,8,11} Der Impfstatus sollte beim Screening bekannt sein.⁸

Obwohl man annehmen könnte, dass die Bereitschaft fürs Screening nach der Impfung abnehmen könnte, hat eine Studie aus dem Vereinten Königreich eine positive Korrelation entdeckt mit weniger zytologischen Auffälligkeiten unter der geimpften Studienpopulation.¹⁷

Durch die Abnahme zytologischer Auffälligkeiten sinkt der positive Vorhersagewert des zytologischen Screenings (durch die geringere Prävalenz). Das könnte wiederum die Rate an falsch-negativen Zytologie-Ergebnissen erhöhen.¹⁷

Wenn Frauen in allen Altersgruppen der Zielpopulation des Screening bereits im Kindesalter geimpft wurden und die Durchimpfungsrate hoch genug ist, könnten Zervixkarzinome eine so geringe Inzidenz haben, dass die Nachteile durch das Screening die Vorteile durch Früherkennung überwiegen.¹⁷

9. Diagnostik nach Screening

Nicht alle Leitlinien enthalten zusätzlich zu Empfehlungen zum primären Screening auch weiterführende Angaben zur daran anschließenden Diagnostik. Bei den Leitlinien, die diese enthalten, wurden die betreffenden Informationen zusammengefasst. Ergänzende Leitlinien wurden nicht recherchiert.

9.3. Primäres zytologisches Screening

Die EU-Leitlinien empfehlen, dass bei einer höher-gradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien, wiederholte niedrig-gradigen Läsionen oder einer uneindeutigen Läsion und einem positivem HPV-Test zur Kolposkopie überwiesen werden sollte. Bei dieser sollte die Lokalisation der abnormalen Zellen identifiziert und Biopsien entnommen werden.⁴

Auch in dem Cochrane Review wird empfohlen Frauen mit auffälligem zytologischen Befund zur weiteren Abklärung durch Wiederholung der Zytologie, HPV Triage oder Kolposkopie zu überweisen.²

Die deutsche Leitlinie spricht sich dafür aus, dass bei einem Befund von PAP I mit zusätzlich auffälliger Anamnese, die Patientin zunächst zu keiner weiteren diagnostischen Abklärung überwiesen werden sollte. Bei PAP II oder PAP IIID sollte ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist dieser positiv, sollte zur Kolposkopie überwiesen werden, ist er negativ sollen eine zytologische und HPV-DNA-Kontrolle nach 12 Monaten stattfinden. Alternativ zum HPV-Test kann eine p16/Ki-67-Immunzytochemie nach positiven PAP-Befunden zur weiteren Abklärung stattfinden. Bei schlechteren Ergebnissen im PAP-Befund soll direkt zur Kolposkopie und weiteren Abklärung überwiesen werden.⁵

In Österreich empfiehlt die ÖGGG, dass hochgradige zytologische Läsionen sofort abgeklärt werden sollten, während für grenzwertige und niedrig-gradige Läsionen mehrere Optionen in Betracht kommen. Die einfache Wiederholung des zytologischen Abstrichs ohne Kolposkopie und ohne HPV-Status (bei Frauen über 30 Jahren) wird nicht als geeignete Maßnahme empfohlen.³

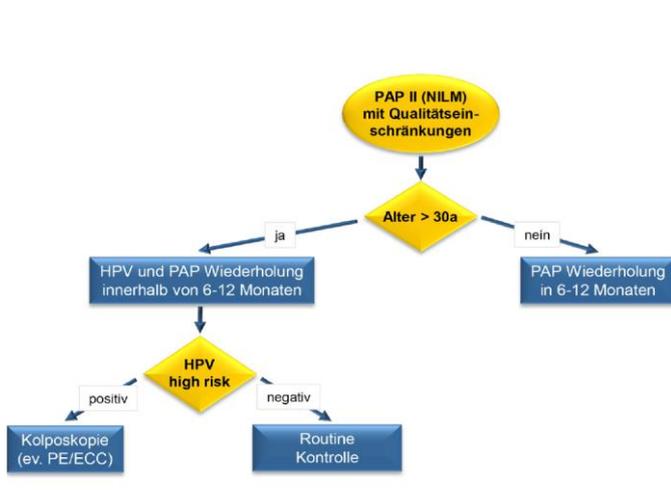


Abbildung 3: Empfohlenes Vorgehen bei positiver Zytologie (PAP II) nach der ÖGGG³

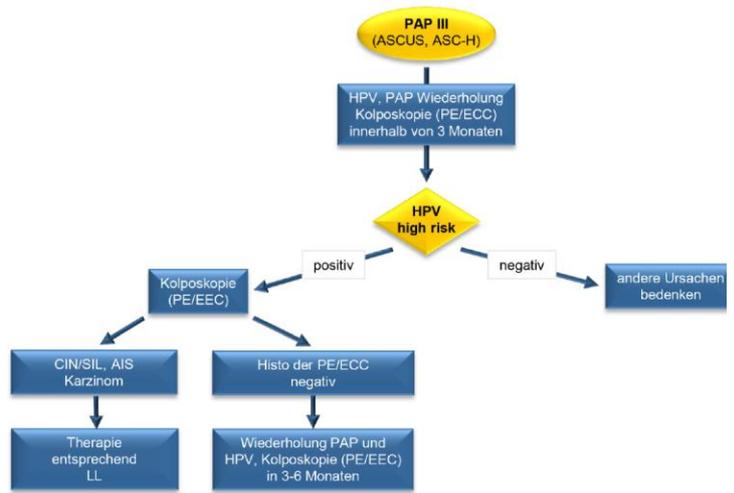


Abbildung 4: Empfohlenes Vorgehen bei positiver Zytologie (PAP III) nach der ÖGGG³

Bei auffälliger Zytologie im Sinne eines PAP II wird primär ein HPV-Test zur weiteren Abklärung empfohlen. Bei positivem Test auf Hochrisiko-HPV-Subtypen soll zur Kolposkopie überwiesen werden.³ (siehe

Abbildung 3) Bei PAP IIID/G sollten eine HPV-Testung, eine Zytologie-Wiederholung und eine Kolposkopie zur weiteren Diagnose in Betracht gezogen werden. (siehe **Fehler! erweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Bei PAP IV oder V soll direkt eine Kolposkopie erfolgen.³

9.4. Primäres HPV- Screening

Primäres HPV-Screening wird erst ab einem höheren Alter, meist um das 30. Lebensjahr, empfohlen.^{3,5,8,9,11,13} Meist wird eine Reflex-Zytologie, also das automatische und unverzügliche Durchführen einer zytologischen Untersuchung durch das Labor nach einem positivem HPV-Test, als Triage empfohlen, um die Zahl unnötiger Überweisungen zur Kolposkopie möglichst gering zu halten.^{3,8,9,12} Für die zytologische Triage sollten am besten Zellen aus der Probe, die auch für den HPV-Test verwendet wurde, genutzt werden.⁸

In den Leitlinien der DGGG wird bei positivem HPV-Test zu einer weiteren Abklärung mittels Zytologie geraten. Alternativ kann eine p16/Ki-67-Immunzytochemie durchgeführt werden. Ab einem Befund von PAP II oder schlechter, soll eine kolposkopische Untersu-

chung stattfinden. Ist ein HPV-Test positiv auf die Hochrisiko-Subtypen 16 oder 18 kann direkt zur Kolposkopie überwiesen werden.⁵

In der Ergänzung der EU-Leitlinien von 2015 wird eine Vorgehensweise bei primärem HPV-Test und einem möglichen positiven Befund empfohlen. (siehe Abbildung 5) Es soll eine Triage über eine sekundäre zytologische Testung stattfinden. Eine direkte Überweisung zur Kolposkopie bei allen HPV-positiven Frauen wird nicht empfohlen.⁸

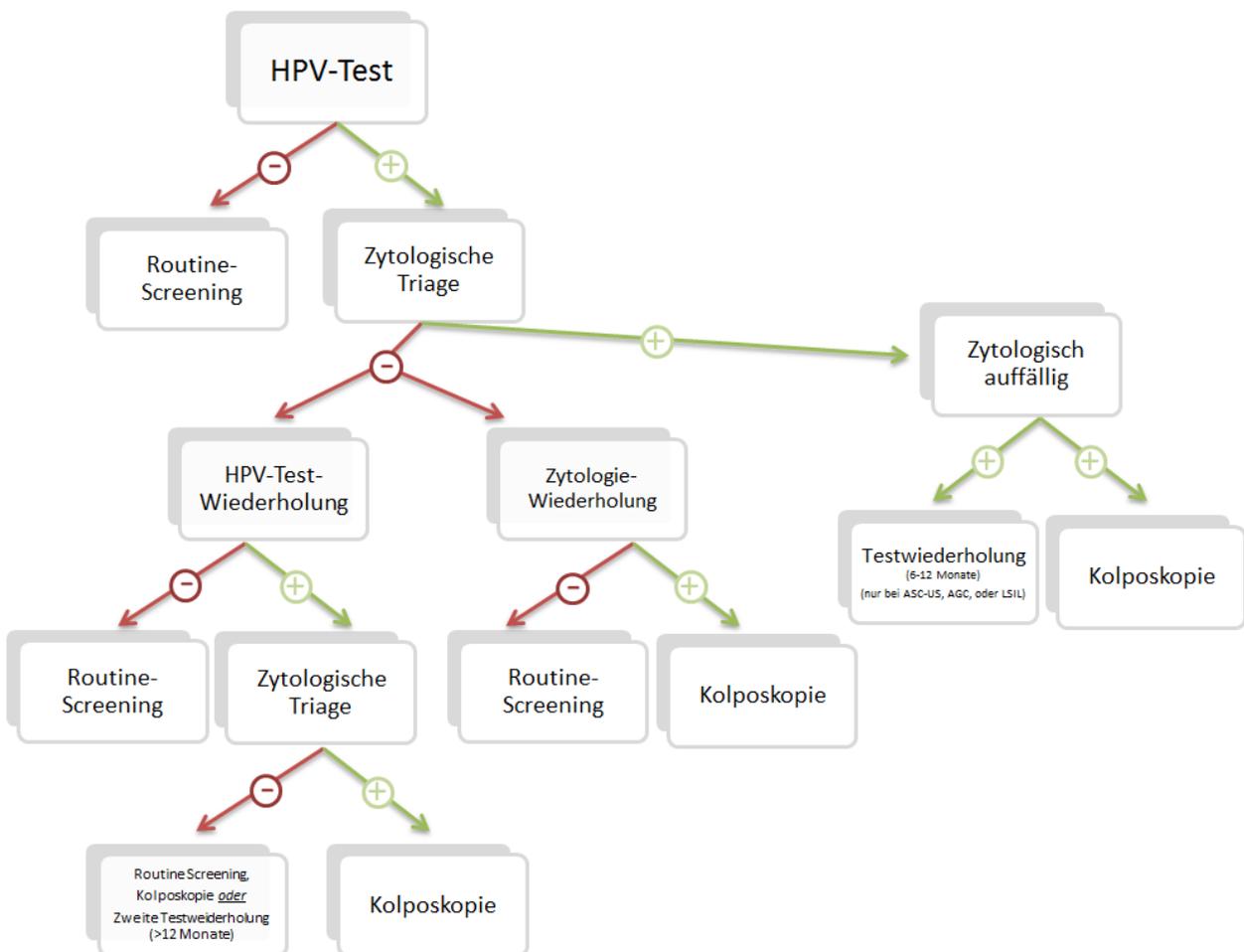


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Empfehlungen der EU zum weiteren Vorgehen bei einem positiven HPV-Test⁸

Bei diesen Befunden wird entweder eine Kolposkopie oder eine Testwiederholung nach sechs bis zwölf Monaten empfohlen:

- ASC-US (*Atypical squamous cells–undetermined significance*; entspricht PAP III),
- AGC (*Atypical endocervical or endometrial or glandular cells* oder *Atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic*; entspricht PAP IIIG) oder
- LSIL (*Low grade squamous intraepithelial lesion*; entspricht PAP IIID).^{3,8}

Bei folgenden zytologischen Befunden soll direkt zur Kolposkopie überwiesen werden:

- ASC-H (*Atypical squamous cells – cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion*; entspricht PAP III)
- HSIL (*High grade squamous intraepithelial lesion*; entspricht PAP IV)
- AIS (*Endocervical Carcinoma in situ*; entspricht PAP IV)^{3,8}

Ist die zytologische Triage negativ, soll entweder der HPV-Test oder die Zytologie wiederholt werden. Auch die wiederholte HPV-Testung soll mit einer Reflex-Zytologie triagiert werden. Ist diese zum wiederholten Mal negativ kann eine Rückkehr zum Routine-Screening, eine Kolposkopie oder eine zweite Testwiederholung (nach mehr als 12 Monaten) erfolgen.⁸

Die Leitlinie der ÖGGG empfiehlt eine direkte Überweisung zur Kolposkopie bei positiver Testung auf HPV 16 oder HPV 18 und eine zytologische Untersuchung bei anderen Hochrisiko-HPV-Subtypen. Die zytologische Untersuchung sollte in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten durchgeführt werden.³ (siehe Abbildung 6)

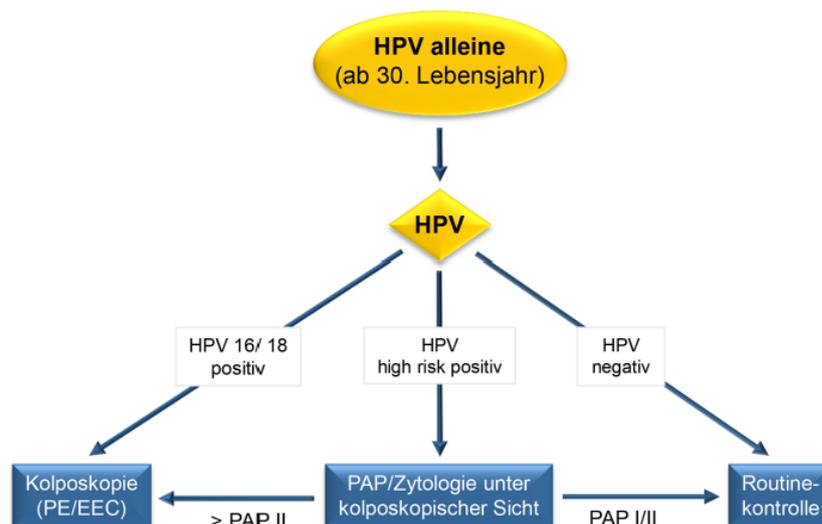


Abbildung 6: Empfehlungen der ÖGGG bei positivem HPV-Test³

Ab einem Ergebnis schlechter als PAP II sollte wiederum zur Kolposkopie überwiesen werden.³

Referenzen

- 1 www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/index.html
(abgerufen am 06.02.2019)
- 2 Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., Bryant A., Martin-Hirsch P.P.L., Mustafa R.A., Schünemann H., Paraskevidis E., Arbyn M. (2017). Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587.*
- 3 OECD Data.. Verfügbar auf: <https://data.oecd.org/>
(abgerufen am 14.01.2019)
- 3 Reich O., Braune G., Eppel W., Fiedler T., Graf A., Hefler L., Joura E., Kölbl H., Marth C., Pokieser W., Regitnig P., Reinthaller A., Tamussino K., Widschwendter A., Zeimet A., Kohlberger P. (2018). Gemeinsame Leitlinie der OEGGG, AGO, AGK und ÖGZ zur Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien sowie Vorgangsweise bei zytologischen Befunden mit eingeschränkter Qualität
- 4 Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A., ... von Karsa, L. (2010). 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*, 21(3), 448-58.
- 5 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, AWMF Registernummer: 015/027OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/> (abgerufen am: 04.03.2019)
- 6 Uhl B. (2018). Gynäkologie und Geburtshilfe compact, Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. 6. Vollständige und überarbeitete Auflage, *Georg Thieme Verlag KG*
- 7 Ostor AG. (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12(2):186-92.

- 8 von Karsa, L., Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S., Patnick, J., Ronco, G., Segnan, N., Suonio, E., Törnberg, S., ... Anttila, A. (2015). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*, 1, 22–31.
- 9 Polman N.J., Snijders P.J.F., Kenter G.G., Berkhof J., Meijer C.J.L.M (2019). HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme, *Preventive Medicine* 119 (2019) 108-117
- 10 Broutet N., Dangou J.M., Fadhil I., Lazdane G., Luciani S., Mathur A., Okero A., Peerapakorn S., Ullrich A., Varghese C., Valquez A., ... Zubizarreta E. (2013). WHO guidelines for screening and treatment of pre-cancerous lesions for cervical cancer prevention, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data
- 11 Feldman S., Goodman A., Peipert Jeffrey.F. (2019). Screening for cervical cancer, *2019 UpToDate* (abgerufen am 05.02.2019)
- 12 www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/national-cervical-screening-policy (abgerufen am 05.02.2019)
- 13 www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/gebaermutterhalskrebs/frueherkennung.php#hpv-test (abgerufen am 07.02.2019)
- 14 beta.health.gov.au/resources/publications/national-immunisation-program-schedule-portrait (abgerufen am 28.02.2018)
- 15 Ebell M.H., Thai Thuy Nhu, Royalty K.J. (2018). Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. *Ebell et.al. Public Health Reviews* (2018) 39;7
- 16 Lee L., Garland S.M. (2017). Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):866

- 17 E-Zein M., Richardson L., Franco E.L. (2016). Cervical Cancer Screening of HPV Vaccinated Populations: Cytology, Molecular Testing, Both or None. *J Clin Virol.* 2016 March ; 76(Suppl 1): S62–S68
- 18 www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/5/4/7/CH4062/CMS1546865142466/190211_impfplan_oesterreich_2019_web.pdf
(abgerufen am 28.02.2019)
- 19 Ouh Y., Lee J.K. (2018). Proposal for cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(3):298-308