



G-2 Gutachten:

**Eignung eines HPV-Tests
als Screening-Untersuchung
in der Früherkennung des Zervixcarcinoms**

31.08.2004

Fachbereich Evidenz-basierte Medizin

**Medizinischer Dienst der Spitzenverbände
der Krankenkassen e.V.**

Dr. S. Bauer, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS
Dr. S. Ziegler, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS

unter Mitarbeit von:

C. Arndt, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS

1 Zusammenfassung

Titel	G-2 Gutachten: Eignung eines HPV-Tests als Screening-Untersuchung in der Früherkennung des Zervixcarcinoms
Erstellt durch	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V., Fachbereich Evidenz-basierte Medizin
Auftraggeber	IKK-BV
Indikationen	gesunde Versicherte (Screening auf Bevölkerungsebene)
Maßnahme	HPV-Test (HC-2-Test und PCR-Methode)
Ziel	Untersuchung der Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixcarcinoms; dazu wurde untersucht, inwieweit sich die diagnostische Validität und der „ Nutzen “ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) der Zervixcarcinom-Früherkennung durch den Einsatz eines HPV-Tests im Vergleich zur jetzigen Früherkennung mit dem Pap-Test verändern
Design	Systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Basis von Publikationen, bestehend aus folgenden Arbeitsschritten: <ul style="list-style-type: none"> • Planungsphase (Konkretisierung des Vorgehens) • Durchführung einer systematischen Recherche sowie einer Umfeldrecherche • Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen anhand festgelegter Auswahlkriterien • Datenextraktion und kritische Bewertung der eingeschlossenen Publikationen • Erstellung des Gutachtens
Auswahlkriterien	Für die systematische Bewertung der Evidenzlage wurden klinische Studien berücksichtigt, die den „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz und/oder -Mortalität) eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) in der Früherkennung im Vergleich zur Früherkennung mit dem konventionellen Pap-Test untersuchen. Ebenfalls berücksichtigt wurden klinische Studien, die die diagnostische Validität eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) in der Früherkennung mit der des konventionellen Pap-Tests vergleichen. Modellbasierte Untersuchungen wurden nicht berücksichtigt.
Datenlage	Es wurden 7 Studien mit insgesamt 55 817 Patientinnen identifiziert, die die Auswahlkriterien erfüllen. Diese stellen hier die Informationsgrundlage dar. Alle 7 Studien sind sogenannte Phase-3-Diagnostestudien. Sie vergleichen die diagnostische Validität eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) mit der diagnostischen Validität des Pap-Tests in einer Primärscreening-Situation. Studien, die den „Nutzen“ im Sinne der Auswahlkriterien untersuchen, wurden nicht gefunden.
Ergebnisse	Aus einer der 7 eingeschlossenen Diagnostestudien sind <i>unverzerrte</i> Schätzungen für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte zu erwarten. Allerdings liegen für diese Studie nur grobe Näherungen für die prädiktiven Werte vor. Die Ergebnisse der restlichen 6 Studien können aufgrund methodischer Mängel (Work-up-Bias und/oder wechselseitige Verblindung nicht gewährleistet) nur als Anhaltspunkte dienen. Die Ergebnisse der 7 Studien deuten darauf hin, dass der HPV-Test (bzw. eine Kombination aus HPV- und Pap-Test) einen besseren negativen prädiktiven Wert, aber einen schlechteren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test. Die absoluten Unterschiede zwischen den positiven prädiktiven Werten sind relativ groß (Größenordnung der positiven prädiktiven Werte: 15% für HPV-Test, 35% für Pap-Test). Die absoluten Unterschiede zwischen den negativen prädiktiven Werten sind klein (Größenordnung der negativen prädiktiven Werte: 99.8% für HPV-Test, 98.9% für Pap-Test); die Qualität der Studien bzw. der Studienergebnisse reicht nicht aus, um diese Unterschiede zuverlässig auf den Screening-Test zurückführen zu können. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede auf unterschiedliche Entnahmetechniken bei HPV- und Pap-Test zurückzuführen sind.

	<p>Die wenigen Daten zu Kombinationen aus HPV- und Pap-Test geben keinen Hinweis auf eine überlegene diagnostische Validität einer solchen Kombination gegenüber der alleinigen Anwendung des HPV-Tests.</p> <p>Für einen Vergleich der beiden HPV-Tests (HC-2, PCR) liegen keine aussagekräftigen Daten vor.</p> <p>Daten zum Nutzen (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) des Screenings mit dem HPV-Test (bzw. mit einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) im Vergleich zum Screening mit dem Pap-Test liegen nicht vor.</p>
Fazit	<p>Derzeit ist nicht ausreichend belegt, dass sich durch die Einführung eines HPV-Tests in das Zervixcarcinom-Früherkennungsprogramm die diagnostischen Eigenschaften des Programms verbessern werden. Ferner gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität durch die Einführung eines HPV-Tests in das Früherkennungsprogramm gesenkt werden.</p> <p>Darüber hinaus sind viele Fragen noch offen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm, das den HPV-Test umfasst, nicht ausgestaltet werden kann, z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welcher HPV-Test sollte verwendet werden? • Sollte der HPV-Test zusätzlich zum Pap-Test verwendet werden oder diesen ersetzen? • Falls beide Tests durchgeführt werden: Welche Konsequenzen sind bei Vorliegen eines positiven HPV-, aber eines negativen Pap-Befundes sinnvoll? <p>Zur Beantwortung dieser Fragen und insbesondere auch der Frage nach einem überlegenen Nutzen und einer überlegenen diagnostischen Validität laufen derzeit Studien bzw. sind in Planung.</p>
Empfehlung	<p>Der Auftraggeber wird gebeten, das Gutachten in die Beratungen der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixcarcinoms“ des Unterausschuss Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) einzubringen.</p>
Datum des Gutachtens	31.08.2004

2 Verzeichnisse

2.1 Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
2	VERZEICHNISSE.....	7
2.1	INHALTSVERZEICHNIS	7
2.2	TABELLENVERZEICHNIS	8
2.3	ABKÜRZUNGEN UND BEZEICHNUNGEN	8
3	FRAGESTELLUNG / AUFTRAG.....	10
4	BESCHREIBUNG DES MEDIZINISCHEN HINTERGRUNDES.....	10
5	BESCHREIBUNG DES ZU BEGUTACHTENDEN VERFAHRENS.....	10
5.1	PATHOPHYSIOLOGISCHE / TECHNISCHE GRUNDLAGEN.....	10
5.2	VERBREITUNG UND ANERKENNUNG	11
6	BESCHREIBUNG DES VORGEHENS.....	11
6.1	RECHERCHE	12
6.1.1	<i>Vorgelegte Unterlagen.....</i>	<i>12</i>
6.1.2	<i>Systematische Recherche.....</i>	<i>12</i>
6.1.3	<i>Umfeldrecherche</i>	<i>12</i>
6.2	AUSWAHL DER STUDIEN ANHAND DER AUSWAHLKRITERIEN.....	13
6.2.1	<i>Benennung der Auswahlkriterien.....</i>	<i>13</i>
6.2.2	<i>Vorgehensweise.....</i>	<i>14</i>
6.3	BEARBEITUNG DER AUSGEWÄHLTEN STUDIEN	15
6.3.1	<i>Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien</i>	<i>15</i>
6.3.2	<i>Zusammenfassende Bewertung</i>	<i>15</i>
7	ERGEBNISSE.....	15
7.1	ERGEBNIS DER RECHERCHE	15
7.2	DARSTELLUNG UND BEGRÜNDUNG AUSGESCHLOSSENER STUDIEN	16
7.3	STUDIENDATEN	17
7.3.1	<i>Einzeldarstellung der Studien</i>	<i>17</i>
7.3.2	<i>Zusammenfassende Darstellung.....</i>	<i>25</i>
8	DISKUSSION	35
9	FAZIT.....	40
10	REVIEW.....	41
11	ANHANG	41
11.1	RECHERCHE	41
11.2	AUSGESCHLOSSENE PUBLIKATIONEN	43
12	LITERATURVERZEICHNIS.....	49

2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der 3 gebräuchlichsten Klassifikationssysteme	9
Tabelle 2: Übersicht über die 6 HTA-Berichte (alle ausgeschlossen)	16
Tabelle 3: Kurzüberblick über die Qualität der eingeschlossenen Studien.....	19
Tabelle 4: Hauptcharakteristika der eingeschlossenen Studien.....	21
Tabelle 5: Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	29

2.3 Abkürzungen und Bezeichnungen

Diagnosestudie	Studie, die die diagnostische Validität eines diagnostischen Tests (z.B. des HPV-Tests) untersucht
Diagnostische Validität = diagnostische Güte = diagnostische Richtigkeit	Unter der diagnostischen Validität eines diagnostischen Tests (z.B. HPV-Test) wird seine Fähigkeit verstanden, Frauen mit Dysplasie („Kranke“) und Frauen ohne Dysplasie („Gesunde“) zuverlässig zu identifizieren. Die diagnostische Validität wird durch die Parameter Sensitivität und Spezifität beschrieben. Auch der positive und der negative prädiktive Wert dienen dazu, die diagnostische Validität zu quantifizieren.
HPV	Humane Papillomaviren
KI	Konfidenzintervall
Negativer prädiktiver Wert (des Screening-Tests), Abkürzung: NPW	Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau mit negativem Screening-Befund tatsächlich gesund ist
Pap-Test	Synonyme: Pap-Abstrich, Papanicolaou-Abstrichtest, zytologischer Abstrich, Zytodiagnostik, zytologische Diagnostik, Zytologie
Phase-3-Diagnosestudie, Phase-2-Diagnosestudie	Das angemessene Design zur Untersuchung der diagnostischen Validität des HPV- bzw. Pap-Tests ist eine Studie, in der bei jeder Frau sowohl der HPV- bzw. Pap-Test als auch das Referenzverfahren durchgeführt wird. Die in die Studie eingeschlossenen Frauen sollten dabei eine repräsentative Stichprobe darstellen – repräsentativ für die Screening-Population (in Deutschland). Man spricht dabei von einer Phase-3-Diagnosestudie nach der Definition nach Köbberling et al. (1991) ¹⁰⁶ . Es ist auch möglich, die diagnostische Validität in einer Phase-2-Diagnosestudie zu untersuchen. Hierbei wird eine Gruppe von Frauen mit Dysplasie („Kranke“) und eine Gruppe von Frauen ohne Dysplasie („Gesunde“) ausgewählt (geschichtete Stichprobe). Beide Gruppen werden mit dem HPV- bzw. Pap-Test untersucht. Eine Phase-3-Diagnosestudie besitzt eine größere Aussagekraft, da sie (bei adäquater Durchführung) im Unterschied zur Phase-2-Diagnosestudie eine Aussage über die diagnostische Validität in der klinischen Anwendungssituation (Bevölkerungs-Screening), insbesondere Aussagen zu den prädiktiven Werten, erlaubt.
Positiver prädiktiver Wert (des Screening-Tests), Abkürzung: PPW	Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau mit positivem Screening-Befund tatsächlich krank ist
Referenzverfahren = Referenztest; manchmal auch „Goldstandard“ genannt	Um im Rahmen einer Studie den wahren Zustand (Dysplasie ja/nein) einer Frau zu ermitteln, wird ein sogenanntes Referenzverfahren herangezogen. Dieses Referenzverfahren dient also als Surrogat für die „Wahrheit“.

Sensitivität (des Screening-Tests), Abkürzung: Sens	Wahrscheinlichkeit, dass eine tatsächlich erkrankte Frau vom Screening-Test entdeckt wird
Spezifität (des Screening-Tests), Abkürzung: Spez	Wahrscheinlichkeit, dass eine tatsächlich gesunde Frau vom Screening-Test negativ befundet wird
Verblindung = wechselseitige Verblindung = wechselseitige Blindheit	Der zu prüfende diagnostische Test wird ohne Kenntnis des Befundes des Referenzverfahrens durchgeführt <u>und</u> das Referenzverfahren wird ohne Kenntnis des Befundes des zu prüfenden diagnostischen Tests durchgeführt.
Work-up-Bias = Verifikationsbias (verification bias)	Positive und negative Befunde des diagnostischen Tests werden mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit oder in unterschiedlicher Weise abgeklärt. Wenn alle in die Studie eingeschlossenen Frauen sowohl mit dem zu prüfenden Screening-Test (Pap- oder HPV-Test) als auch mit dem Referenzverfahren untersucht werden, kann kein Work-up-Bias vorliegen. Wird hingegen der zu prüfende Screening-Test bei allen Frauen, das Referenzverfahren aber nur bei den Frauen, die im Screening-Test positiv waren, angewendet, so kann ein Work-up-Bias vorliegen. Falsch-negative Befunde des Screening-Tests werden übersehen.

Die folgende Tabelle stellt die Befundkategorien der drei gebräuchlichsten Klassifikationssysteme im Vergleich dar:

Tabelle 1: Gegenüberstellung der 3 gebräuchlichsten Klassifikationssysteme

Classification of Squamous Cell Abnormalities			
Description	CIN Grading	Bethesda System (1) (See 4 Below)	Class (outdated)
Normal	Normal	Normal	Class I
Atypia Reactive or Neoplastic	Atypia	ASCUS (2)	Class II
HPV	HPV	Low-Grade SIL (3)	Class II
Atypia with HPV	Atypia, "condylomatous atypia" and "koilocytic atypia"	Low-Grade SIL	Class II
Mild Dysplasia	CIN I	Low-Grade SIL	Class III
Moderate Dysplasia	CIN II	High-Grade SIL	Class III
Severe Dysplasia	CIN III	High-Grade SIL	Class III
Carcinoma in-situ	CIS	High-Grade SIL	Class IV
Invasive Cancer	Invasive Cancer	Invasive Cancer	Class V

1. Kurman, R.J., Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses, Springer-Verlag, New York, 1994
2. ASCUS: Atypical squamous or glandular cells of undetermined significance should be qualified further, if possible, as to whether a reactive or neoplastic process is favored.
3. SIL: Squamous intraepithelial lesion.
4. There will be a Bethesda III conference May, 2001 to further review and modify The Bethesda System (TBS).

Nach Papanicolaou wurden fünf Schweregradklassen von Pap I = Normalbefund bis Pap V = invasives Carcinom benannt. Um die Schwierigkeiten zur Abgrenzung der dazwischenliegenden Befunde (z.B. Pap II W = entzündliches Zellbild, Wiederholung erforderlich) zu verbessern, unterscheidet die CIN-Einteilung zervikale intraepitheliale Neoplasien nach Atypien und Dysplasien verschiedener Schweregrade. Mit dem Bethesda System wurde diese Differenzierung wieder aufgegeben; diese Nomenklatur wollte klarstellen, dass alle Abweichungen vom Normalbefund abklärungsbedürftig sind (d.h. in jeder Bezeichnung steckt immanent eine Aufforderung zum follow-up).

De facto sind alle Klassifikationstitel weiterhin im Gebrauch, was den Vergleich internationaler Studien erschwert und auch zeigt, dass die zytologische Diagnostik von morphologischen Kriterien ausgeht, deren definitorische Abgrenzung unter Fachexperten Schwierigkeiten bereitet.

3 Fragestellung / Auftrag

Mit Schreiben vom 30.7.2003 erweiterte der IKK-BV den bestehenden Auftrag an den MDS zur Früherkennung der Zervixcarcinomes, zusätzlich auch die Eignung des HPV-Tests als Screening Untersuchung zu bewerten. Konkret wurde gefragt, ob der HPV-Test als Ersatz für die Zervixcarcinom-Früherkennung mittels Pap-Abstrich geeignet ist und ob eine Kombination mit dem Pap-Abstrich als Früherkennungsuntersuchung auf Zervixcarcinom geeignet sein könnte.

Das Ziel des vorliegenden Gutachtens ist es deshalb, zu untersuchen, inwieweit sich die *diagnostische Validität* (prädiktive Werte) und der „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) der Zervixcarcinom-Früherkennung durch den Einsatz eines HPV-Tests im Vergleich zur jetzigen Früherkennung mit dem Pap-Test verändern, um so die Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung zu bewerten.

Da die momentane Datenlage die Ausarbeitung eines umfassenden G3-Gutachtens nicht sinnvoll erscheinen lässt, wurde mit den Auftraggebern vereinbart, ein „Kurzgutachten“ zu erstellen. Ein Schwerpunkt des Kurzgutachtens soll die Ausarbeitung derzeit noch offener Fragen zum Screening mit einem HPV-Test sein.

Auftragsgemäß bezieht sich das Gutachten ausschließlich auf die Anwendung eines HPV-Tests im **Primärscreening**.

4 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

Das etablierte Früherkennungsprogramm in Deutschland basiert auf der jährlichen Entnahme eines Abstrichs von der Portio mit Bewertung des zytologischen Befundes nach Papanicolaou. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei etwa 50% und ist verbesserungsbedürftig. Es handelt sich um eine subjektive Befundeinschätzung, die Erfahrung und Standardisierung verlangt. Hier ist mit qualitätssichernden Maßnahmen ein Verbesserungspotential erkennbar. Darüber hinaus wird eine instrumentelle Aufstockung der bisherigen Techniken im Screening diskutiert. Der Schwerpunkt dieses Gutachtens liegt auf der Einschätzung der Eignung des HPV-Tests. Es gibt darüber hinaus noch eine Reihe weiterer technischer Innovationen, deren Nutzen evaluiert werden müsste (z.B. Dünnschichtpräparate, DNA-Zytometrie). Auf diese Verfahren wird im vorliegenden Gutachten nicht eingegangen.

Weitere Informationen zum etablierten Zervixcarcinom-Früherkennungsprogramm finden sich im MDS-Gutachten „Altersgrenzen und Screeningintervalle in der Zervixcarcinom-Früherkennung mittels Pap-Test“ vom 26.11.2003¹³.

5 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

5.1 Pathophysiologische / technische Grundlagen

Alle derzeit marktgängigen HPV-Tests weisen virale DNA im Plattenepithel der Zervix uteri nach. Von den mehr als 75 bisher isolierten HPV Typen infizieren mehr als 30 verschiedene Typen den Genitaltrakt; 15 gelten derzeit als Hochrisiko-Typen.

Es gibt zwei Testverfahren, den HC-2-Test von Digene sowie die PCR-Methode, die z.Zt. nur in universitären Laboratorien angewandt wird. Während der HC-2-Test Gruppen ausgewählter Virusvarianten erkennt, dient die PCR-Methode der exakten Typisierung. Der HC-2-Test kann mit einer Hochrisiko-Sonde verwendet werden oder mit einer Hoch- und einer Niedrigrisiko-Sonde. Die Hochrisiko-Sonde erfasst 13 der 15 HPV-Hochrisiko-Typen. Für den Einsatz im Screening steht der HC-2-Test mit der *Hochrisiko*-Sonde zur Verfügung. Über Kreuzreaktionen mit Niedrigrisiko-Typen wurde berichtet. Digene arbeitet an der Weiterentwicklung der Testsonden; der Nachfolger des HC-2-Tests wird derzeit getestet.

5.2 Verbreitung und Anerkennung

Der HPV-Test wird derzeit von der Gesetzlichen Krankenversicherung bei Vorliegen eines unklaren oder auffälligen zytologischen Abstriches oder bei Zustand nach Präkanzerose bezahlt. Eine vertragliche Vereinbarung für dieses Procedere scheint nicht vorzuliegen. Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit für den Einsatz des HPV-Tests bei Verdacht auf Präkanzerose, also für die Pap-Gruppen IIID, IV oder V, wurden bisher nicht dargelegt.

Der HPV-Test als Primärscreening-Untersuchung ist in Deutschland keine GKV-Leistung. Er wird aber als „Individuelle Gesundheitsleitung“ (IGeL) angeboten.

Prof. Weissenbacher, Vorsitzender des „Kuratoriums Frau und gesunde Lebensführung“ hat zusammen mit der „Initiative HPV-Test – Frauen für bessere Krebsvorsorge“ (Schirmherrin: Prof. Rita Süssmuth) die Veröffentlichung der Studie von Petry et al. im Mai 2003 zum Anlass genommen, um auf die (aus seiner Sicht) eindeutigen Vorzüge eines Kombinationstests aus routinemäßigem PAP-Abstrich und einem HC-2-HPV-Test im primären Screening hinzuweisen. Bei negativem Ergebnis beider Tests könnten Frau und Arzt sich zu fast 100 Prozent sicher sein, dass sich in den nächsten fünf Jahren kein Gebärmutterhalskrebs entwickle; die Screeningintervalle könnten entsprechend auf drei bis acht Jahre verlängert werden.

Inwiefern der HPV-Test in anderen Gesundheitssicherungssystemen bereits Bestandteil der Versorgung ist, lässt sich zur Zeit nicht sicher angeben. In den USA hat die FDA den Test zwar zugelassen, die United States Preventive Services Task Force (d.h. die für die Implementierung von Präventionsmaßnahmen in die Versorgung maßgebliche Institution) aber hat sich wegen der noch nicht ausreichenden Evidenz gegen eine Aufnahme des HPV-Tests ins Primärscreening ausgesprochen. Für die Anwendung in Europa ist die Formulierung sowohl landesspezifischer als auch eines europäischen Screeningprotokolls unter Berücksichtigung eines kombinierten HPV/PAP-Tests Teil der Zielvorgaben eines EU-Forschungsprojektes, mit dem sich das „cervical cancer consortium Europe“ befasst.

6 Beschreibung des Vorgehens

Es wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage zum Nutzen bzw. zur diagnostischen Validität eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung auf der Basis von Publikationen vorgenommen. Dazu wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Planungsphase (Konkretisierung des Vorgehens)
- Durchführung einer systematischen Recherche sowie einer Umfeldrecherche
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Arbeiten anhand der Auswahlkriterien
- Datenextraktion und kritische Bewertung der eingeschlossenen Arbeiten

- Erstellung des Gutachtens

6.1 Recherche

6.1.1 Vorgelegte Unterlagen

Zu Beginn der Gutachtenerstellung wurde von der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ des Unterausschuss Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) eine Reference-Manager-Datenbank mit Abstracts und teilweise Volltexten zur Verfügung gestellt. Ferner lag die Literatur aus dem ersten Teil des Auftrags (Pap-Test) vor.

6.1.2 Systematische Recherche

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den folgenden **Datenbanken**: Cochrane Library, NLM PubMed, AnimAlt-ZEBET, Cancerlit, CCMed, DAHTA-Datenbank, DIQ-Literatur, Ethmed, GEROLIT, MEDIKAT, MEDLINE, Medline Alert, Oldmedline, Ärzteblatt-Verlagsdatenbank für Volltexte, Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte, Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte, German Medical Science, German Medical Science Meetings, XTOXLINE, Virtuelle Videothek für die Medizin, Embase (EM74) und Embase Alert und bei den folgenden **HTA-Institutionen** vorgenommen: CRD, EPTA, INAHTA, ÄZQ, ITA, ASERNIP-S, MSAC, FinOHTA, ANAES, CEDIT, NCCHTA, NICE, AETMIS, AHFMR, CCOHTA, CHSPR, CTFPHC, NZHTA, SBU, MTU-FSIOS/SNHTA, CAHTA/AATM, AHRQ, HTAC, ICSI, TEC, VA TAP.

Die Recherche in den Datenbanken wurde im März 2004 durchgeführt. Genauere Angaben zu den Datenbanken, zu ihren Zugängen, der Anzahl der Treffer und den Suchstrategien finden sich in Abschnitt 11.1. Auf eine mehrfache Anpassung der Suchstrategie wurde verzichtet. Es wurden Einschränkungen bezüglich des Dokumententyps (RCTs, Controlled Clinical Trials, Multicenter Study, Evaluation Studies, Clinical Trial, Editorial, Comment, Guideline) vorgenommen.

6.1.3 Umfeldrecherche

Frau Dr. Klug (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Klinikum der Universität Mainz) wurde aufgesucht, um insbesondere Informationen über eine von der Mainzer Gruppe geplante HPV-Studie zu erhalten. Ferner wurden

- Herr Prof. Iftner (Institut für Medizinische Virologie, Forschungssektion Experimentelle Virologie, Tübingen),
- Herr Prof. Magnus von Knebel Doeberitz (Institut für Molekulare Pathologie, Universität Heidelberg),
- Firma MTM Laboratories AG (Heidelberg)

kontaktiert und u.a. um die Zusendung weiterer Materialien gebeten.

Als Information im Sinne einer Umfeldrecherche wurden außerdem die Stellungnahmen herangezogen, die aufgrund der Ausschreibung des Fragenkatalogs zum Thema „Früherkennung des Zervixcarzinoms“ beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingingen. Das vorlie-

gende Gutachten ist auch Zuarbeit für die vom Unterausschuss „Prävention“ eingerichtete Arbeitsgruppe „Zervixcarcinom-Screening“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (s. Ergebnisvermerk der Sitzung vom 18.3.2004).

6.2 Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien

6.2.1 Benennung der Auswahlkriterien

Eine Studie wurde berücksichtigt, falls sie jede der folgenden Bedingungen hinsichtlich

- Studiendesign
- Verfahren
- Indikation
- verfügbarer Informationen

erfüllten:

Studiendesign:

Klinische Studien, die den „**Nutzen**“ eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung im Vergleich zur Früherkennung mit dem Pap-Test evaluieren, wurden eingeschlossen, sofern sie diese 3 Anforderungen erfüllen:

- Als (ein) Parameter für den „Nutzen“ wird in der Studie die Zervixcarcinom-Inzidenz und/oder die Zervixcarcinom-Mortalität verwendet.
- Der HPV-Test (oder eine Kombination aus HPV- und Pap-Test) wird mit dem konventionellen Pap-Test verglichen. Studien, die als Vergleich ausschließlich die Dünnschichtzytologie oder eine andere Modifikation des konventionellen Pap-Tests herangezogen haben, wurden nicht eingeschlossen.
- Die Studienteilnehmer sind für Deutschland repräsentativ. Insbesondere wurden nur Studien zum *Primärscreening* eingeschlossen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden klinische Studien, die die diagnostische **Validität** eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung mit der diagnostischen Validität des Pap-Tests vergleichen, sofern sie diese beiden Anforderungen erfüllen:

- Die diagnostische Validität des HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) wird mit der diagnostischen Validität des konventionellen Pap-Tests verglichen. Studien, die als Vergleich ausschließlich die Dünnschichtzytologie oder eine andere Modifikation des konventionellen Pap-Tests herangezogen haben, wurden nicht eingeschlossen.
- Es handelt sich um eine Phase-3-Diagnosestudie (siehe Seite 8) mit Studienteilnehmern, die für Deutschland repräsentativ sind. Phase-2-Diagnosestudien wurden nicht berücksichtigt.

Nicht berücksichtigt wurden **modellbasierte Untersuchungen**, da ihre Ergebnisse nur der Orientierung, nicht einem abschließenden Beleg der Eignung eines HPV-Tests im Screening dienen können, vergleiche unser Gutachten zum Pap-Test¹³ (Seite 49).

Verfahren:

jeder derzeit gebräuchliche und auf dem Markt befindliche HPV-Test, d.h. HC-2-Test oder PCR-Methode

Indikation:

Screening auf Zervixcarcinom als Früherkennungsmaßnahme (Bevölkerungs-Screening)

Verfügbare Informationen:

Eine Studie wurde berücksichtigt, sofern

- in der Publikation Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädikativem Wert des HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) und des Pap-Tests enthalten sind oder aus der Publikation abgeleitet (selbst berechnet) werden können

ODER

- in der Publikation Ergebnisse zum Einfluss eines HPV-Tests (oder einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) auf die Zervixcarcinom-Inzidenz und/oder -Mortalität im Vergleich zum alleinigen Pap-Test enthalten sind oder aus der Publikation abgeleitet (selbst berechnet) werden können.

Notation: Studien, die die Auswahlkriterien erfüllen, werden als „**eingeschlossene Studien**“ bezeichnet.

Studien, die die Auswahlkriterien nicht erfüllen, werden als „**ausgeschlossene Studien**“ bezeichnet.

6.2.2 Vorgehensweise

Die Recherche in PubMed, Embase und Embase Alert diente nur als mögliche Ergänzung zu DIMDI (freiverfügbare Datenbanken), d. h. es wurden nur Treffer aus diesen Datenbanken berücksichtigt, die nicht in den DIMDI freiverfügbaren Datenbanken zu finden waren. Da bei dieser Recherche mit Dokumenttyp eingeschränkt wurde, fanden sich im Abgleich Medline und Embase, Embase Alert für die Embase-Datenbanken keine Treffer, da diese Datenbanken keine Einschränkungen für die Dokumententypen zulassen. Die durch die Recherche erhaltenen Abstracts bzw. Titel wurden gelesen und es wurde entschieden, welche Artikel die oben aufgeführten Auswahlkriterien sicher nicht erfüllen. Diese Artikel wurden ausgeschlossen, die restlichen Artikel wurden als Volltexte beschafft. Jeder Volltext-Artikel wurde gelesen und es wurde anhand der Auswahlkriterien entschieden, ob er berücksichtigt wird oder nicht. Die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Artikel sowie weiterer relevanter Artikel wurden daraufhin geprüft, ob sie Hinweise auf weitere wichtige Quellen enthalten. Wurden solche Quellen identifiziert, wurden die Artikel beschafft und es wurde entschieden, ob sie die Auswahlkriterien erfüllen.

Alle durch die Recherche erhaltenen Artikel und Abstracts wurden in ein Literaturverwaltungssystem (Reference Manager®) eingegeben, mit Ein- oder Ausschluss gekennzeichnet und zur Einsicht archiviert.

6.3 Bearbeitung der ausgewählten Studien

6.3.1 Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien

Aus den eingeschlossenen Arbeiten wurden die Hauptcharakteristika der Studien sowie die Ergebnisse der Studien extrahiert.

Zu den extrahierten *Hauptcharakteristika* gehören u.a.

- die Information, ob es sich um eine Diagnosestudie oder um eine Studie zur Bewertung des Nutzens des HPV-Tests handelt,
- wesentliche Qualitätsmerkmale der Studien (bei Diagnosestudien: Vermeidung von Work-up-Bias, wechselseitige Verblindung),
- Anzahl eingeschlossener Frauen, Alter der Frauen, verwendeter HPV-Test (HC-2 oder PCR-Methode), Referenzverfahren (nur bei Diagnosestudien).

Die extrahierten *Ergebnisse* umfassen bei Diagnosestudien insbesondere die Sensitivität, die Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert des Pap-Tests und des HPV-Tests (bzw. der Kombination aus HPV- und Pap-Test). Auch die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden extrahiert.

Bei Bedarf wurden die Werte von den Autoren des vorliegenden Gutachtens auf der Basis der in den Studienpublikationen angegebenen „4-Felder-Tafeln“ selbst berechnet.

Bei Studien mit ähnlichen Charakteristika (z.B. selber Autorenkreis und ähnliche Anzahl von Patienten) wurde sorgfältig geprüft, ob es sich um Mehrfachpublikationen der selben Studie handelt. Bei den hier eingeschlossenen Studien kann deshalb davon ausgegangen werden, dass es sich tatsächlich um *verschiedene* Studien handelt.

6.3.2 Zusammenfassende Bewertung

Die zusammenfassende Bewertung der Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixcarcinoms erfolgte durch eine narrative, nicht-quantitative Zusammenfassung der eingeschlossenen Arbeiten.

7 Ergebnisse

7.1 Ergebnis der Recherche

In den kostenfreien verfügbaren Literaturdatenbanken des **Dimdi** (Medline und andere, siehe 11.1) wurden insgesamt 90 Treffer erzielt. 79 dieser Treffer wurden auf Basis des Abstracts ausgeschlossen, die restlichen 11 wurden als Volltexte beschafft. 8 der 11 Arbeiten erfüllten die Auswahlkriterien, waren aber bereits in der Reference-Manager-Datenbank der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ enthalten. Die Recherche in **PubMed** lieferte 76 Arbeiten; 50 davon waren doppelt mit denen aus den Literaturdatenbanken des DIMDI und 2 der restlichen 26 Arbeiten wurden als Volltexte bearbeitet. Keine der 2 Publikationen erfüllte die Auswahlkriterien. In der **Cochrane Library** fanden sich insgesamt 43 Treffer, 31

davon waren doppelt mit den „DIMDI-„ und „HTA-Treffern“. 3 der 12 restlichen Arbeiten wurden als Volltexte bearbeitet, aber keine der Arbeiten wurde eingeschlossen. Die Suche in den „HTA-Datenbanken“ ergab 23 Treffer. 6 der 23 Arbeiten wurden als Volltexte beschafft und bearbeitet; keine erfüllte die Auswahlkriterien. In **Embase** und Embase Alert fanden sich keine Treffer. Die Recherche bei den **HTA-Institutionen** ergab 1 Treffer, der aber nicht die Auswahlkriterien erfüllte. Durch das Prüfen der **Literaturverzeichnisse** der eingeschlossenen und relevanten Publikationen und der **Reference-Manager-Datenbank** der Arbeitsgruppe „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ des Unterausschuss Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) wurden 7 Artikel identifiziert, die die Auswahlkriterien erfüllen.

Insgesamt wurden also 8 Arbeiten gefunden, die die Auswahlkriterien erfüllen. Genaue Angaben zum Ergebnis der Recherche finden sich in Abschnitt 11.1.

7.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien

Die Arbeiten, die nach Durchsicht des Abstracts oder des Volltextes ausgeschlossen wurden, sind in der Tabelle „Ausgeschlossene Publikationen“ (Abschnitt 11.2) mit dem jeweiligen Ausschlussgrund aufgeführt.

Die Recherche lieferte auch 6 HTA-Berichte zum Thema. Diese wurden ausgeschlossen, da die dort eingehenden Primärstudien im vorliegenden Gutachten bereits berücksichtigt wurden. Nähere Angaben hierzu finden sich in der nachfolgenden Tabelle:

Tabelle 2: Übersicht über die 6 HTA-Berichte (alle ausgeschlossen)

HTA	Im HTA eingeschlossene Studien, die (vermutlich) auch die Auswahlkriterien des vorliegenden Gutachtens erfüllen	Im vorliegenden Gutachten eingeschlossen?
Cuzick (1999) ⁴² , UK	Meijer (1999)	nein , da sich hierzu im HTA keine Quellenangabe findet – offenbar nur Kongressbeitrag (die im HTA angegebenen Informationen reichen nicht aus, um zu klären, ob die Auswahlkriterien aus 6.2.1 erfüllt sind)
	Clavel (1999) ³⁴	ja , aber als neuere Publikation: Clavel (2001) ³⁵
	Lörincz (1999)	nein , da sich hierzu im HTA keine Quellenangabe findet – offenbar nur Kongressbeitrag (die im HTA angegebenen Informationen reichen nicht aus, um zu klären, ob die Auswahlkriterien aus 6.2.1 erfüllt sind)
Hartmann (2002) ⁷¹ , US Preventive Task Force	keine	–
Lörincz (2003) ¹²⁰ [Übersichtsarbeit]	Schneider (2000) ¹⁹¹	ja
	Ratnam (2000) ¹⁷⁵	ja
	Clavel (2001) ³⁵	ja
	Sherman (2003b) ²⁰¹	ja
	Petry (2003) ¹⁷⁰	ja
MSAC (2003) ¹³³ , Australien	Clavel (2001) ³⁵	ja
	HART Study → als laufende Studie	ja , da Studie inzwischen abgeschlossen und publiziert: Cuzick (2003) ⁴³
	ARTISTIC (UK) → als laufende Studie	nein , da Studie offenbar noch bis 2006 läuft
	CCaST (Kanada) → als laufende Studie	nein , da Studie offenbar noch bis 2005 läuft
Noorani (2003) ¹⁶³ , CCOHTA, Kanada	Schneider (2000) ¹⁹¹	ja
	Ratnam (2000) ¹⁷⁵	ja
	Clavel (2001) ³⁵	ja
	Petry (2002) ¹⁶⁹	ja
	Coste (2003) ³⁷	ja
Thorp (2001) ²¹⁹ , ICSI	Clavel (1999) ³⁴	ja , aber als neuere Publikation: Clavel (2001) ³⁵

In 5 dieser 6 HTA-Berichte/Übersichtsarbeiten wurde auch die Studie von **Cuzick et al. (1999)**⁴¹ eingeschlossen. Im vorliegenden Gutachten hingegen wurde diese Diagnosestudie mit 2988 Frauen *ausgeschlossen*, da in die Studie ausschließlich Frauen ab einem Alter von

35 Jahren eingeschlossen wurden und deshalb die Population als für Deutschland nicht „repräsentativ“ eingeschätzt wurde. Der Einschluss dieser Studie wäre aber ebenfalls vertretbar gewesen. Hierdurch wird das Gesamtergebnis des Gutachtens nicht beeinflusst.

7.3 Studiendaten

7.3.1 Einzeldarstellung der Studien

Es wurden 8 Arbeiten identifiziert, die die in 6.2.1 beschriebenen Auswahlkriterien erfüllen. 2 der 7 Arbeiten beschreiben die selbe Studie. Da jede der beiden Arbeiten relevante Informationen zu dieser Studie enthält, die in der anderen Arbeit nicht enthalten sind, wurden beide Arbeiten eingeschlossen. Demzufolge werden in den 8 Arbeiten insgesamt **7 Studien** beschrieben, die die Auswahlkriterien erfüllen. Die Hauptcharakteristika dieser 7 Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

In einer der Studien (**Ratnam**) wurde sowohl der HC-2-Test als auch sein Vorgänger, der HC-1-Test, verwendet: In der ersten Hälfte des Studienzeitraums wurde der HC-1, in der zweiten Hälfte der HC-2 verwendet (siehe Tabelle 4). Der derzeit gebräuchliche HC-2-Test erfasst 13 der 15 HPV-Hochrisiko-Typen, der HC-1 hingegen erfasst nur 9 HPV-Hochrisiko-Typen. Bei 69% der in die Studien eingeschlossenen Frauen wurde der HC-1, bei 31% der HC-2 verwendet. Separate Auswertungen für den HC-1 und den HC-2 sind in der Publikation nicht dargestellt und aus der Publikation auch nicht ableitbar. Es ist deshalb diskutabel, ob diese Studie das Auswahlkriterium, dass der HC-2-Test oder die PCR-Methode verwendet wurde (siehe 6.2.1), erfüllt oder nicht erfüllt. Hier wurde sich, insbesondere auf Anregung der Arbeitsgruppe „Früherkennung der Zervixcarcinoms“ des Unterausschusses Prävention (Gemeinsamer Bundesausschuss) für den Einschluss der Ratnam-Studie entschieden. Allerdings sind die Ergebnisse der Studie mit Vorsicht zu interpretieren, insbesondere hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den HC-2. Da der HC-1 vier HPV-Hochrisiko-Typen weniger erfasst als der HC-2, ist zu vermuten, dass er andere diagnostische Eigenschaften (insbesondere niedrigere Sensitivität) besitzt als der HC-2.

Die 7 Studien schließen zusammen 55 817 Frauen ein. Alle 7 Studien sind sog. **Phase-3-Diagnostestudien** (siehe auch Seite 8): Eingeschlossen wurde eine Primärscreening-Population von Frauen und bei allen Frauen werden der Pap-Test und der HPV-Test (bzw. eine Kombination aus HPV- und Pap-Test) angewendet. Außerdem wird bei *allen* Frauen (optimales Design) oder zumindest *einem Teil* der Frauen das Referenzverfahren angewendet. Zur Ermittlung der diagnostischen Validität des Pap-Tests wird dann der Pap-Befund der Frau mit ihrem Befund aus dem Referenzverfahren verglichen. Entsprechend wird zur Ermittlung der diagnostischen Validität des HPV-Tests (bzw. einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) der HPV- (bzw. Kombinations-) Befund der Frau mit ihrem Befund aus dem Referenzverfahren verglichen. Auf diesem Wege werden – über alle in die Studie eingeschlossenen Frauen hinweg – die Sensitivität, die Spezifität und die prädiktiven Werte in der Studie berechnet.

Eine Studie, die den „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung im Vergleich zur Früherkennung mit dem Pap-Test evaluiert, wurde nicht eingeschlossen. Es wurden zwar Hinweise auf geplante oder laufende Studien dieser Art gefunden (siehe 8), aber eine abgeschlossene solche Stu-

die, deren Ergebnisse bereits verfügbar sind (dies ist hier ein Auswahlkriterium), wurde nicht identifiziert.

Als HPV-Test wurde in 5 der 7 Studien der HC-2-Test verwendet, in einer Studie (Ratnam) wurden HC-1- und HC-2-Test verwendet (s.o.) und in einer Studie (Schneider) wurde die PCR-Methode verwendet. Der HC-2-Test wurde in allen 6 Studien mit der Hochrisiko-Sonde verwendet, siehe 5.1. In allen 6 Studien wurde der von der Herstellerfirma empfohlene Schwellenwert für den HC-2-Test verwendet ($RLU \geq 1$ pg).

Eine Kombination aus HPV- und Pap-Test wurde in 4 der Studien (Petry, Sherman, Cuzick, Ratnam) untersucht. In diesen 4 Studien wurde außerdem auch die alleinige Anwendung des HPV-Tests untersucht.

In allen 7 Studien wurde entsprechend der Auswahlkriterien der konventionelle Pap-Test, nicht etwa die Dünnschichtzytologie o.ä., angewendet. Der verwendete „Schwellenwert“ für den Pap-Test (Kriterium, welche Pap-Befunde als *positiv* eingestuft werden) variiert von Studie zu Studie, siehe Tabelle 4.

Als Referenzverfahren diente in 5 der 7 eingeschlossenen Studien die Kolposkopie mit histologischer Abklärung. In einer Studie (Schneider) wurde die alleinige Histologie als Referenzverfahren verwendet. In einer Studie (Sherman) war das Referenzverfahren ein bis zu 122-monatiges Follow-up mit histologischer Abklärung von Auffälligkeiten. Das Kriterium dafür, welche Befunde des Referenzverfahrens als *positiv* eingestuft werden (Definition von „krank“), ist in den meisten Studien: Läsionen \geq CIN 2. In einer Studie (Sherman) ist das Kriterium enger gefasst: \geq CIN 3; in einer Studie (Clavel) ist es weiter gefasst: \geq ASCUS.

Die Anzahl eingeschlossener Frauen schwankt in den 7 Studien zwischen 1757 und 20810.

Die beiden zentralen **Qualitätsmerkmale** von Phase-3-Diagnosestudien, die die Aussagekraft solcher Studien wesentlich beeinflussen, sind die **wechselseitige Verblindung** und das Vermeiden von **Work-up-Bias**, siehe Seite 8.

Die wechselseitige Verblindung ist in 2 der 7 Studien gewährleistet. In einer Studie (Coste) wurden sowohl die zu evaluierenden Tests (Pap und HPV) als auch das Referenzverfahren bei *allen* Frauen angewendet, so dass ein Work-up-Bias vermieden ist. In 4 Studien wurde zwar das Referenzverfahren nicht bei allen eingeschlossenen Frauen angewendet, aber es wurde eine „Korrektur“ für Work-up-Bias vorgenommen: In der Petry-, der Cuzick- und der Ratnam-Studie wurde aus den Frauen, die im HPV- und im Pap-Test negativ waren (und deshalb eigentlich nicht mit dem Referenzverfahren untersucht werden sollten), eine 5%-ige (bzw. eine 10%-ige) Zufallsstichprobe gezogen. Die Frauen dieser Stichprobe wurden mit dem Referenzverfahren untersucht, so dass ermittelt werden konnte, bei wie viel Prozent dieser Frauen *ohne* die Anwendung des Referenzverfahrens eine tatsächlich vorhandene Dysplasie (meist \geq CIN 2) übersehen worden wäre (Rate der Falsch-Negativen). Dieses Ergebnis wurde mittels eines statistischen Verfahrens von der 5%-igen bzw. 10%-igen Zufallsstichprobe auf alle Screeningtest-negativen Frauen „hochgerechnet“. Auf diese Weise wurden Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert berechnet, die für Work-up-Bias „korrigiert“ sind. In der vierten Studie (Schneider) wurde eine ähnliche statistische Korrektur vorgenommen. Allerdings wurde offenbar *keine Zufallsstichprobe* aus den Pap- bzw. HPV-Negativen gezogen (siehe Tabelle 4 für Details), so dass die für die Korrektur herangezogene Gruppe von Pap- bzw. HPV-negativen Frauen vermutlich *nicht repräsentativ* ist für *alle* Pap- bzw. HPV-negativen Frauen der Studie. Aus diesem Grund ist das dort

vorgenommene „Hochrechnen“ auf alle Pap- bzw. HPV-negativen Frauen problematisch und damit die Korrektur für Work-up-Bias wenig valide.

Aber auch die zunächst sinnvoll und valide erscheinenden Korrekturen bei Petry, Cuzick und Ratnam mittels einer 5%-igen bzw. 10%-igen Zufallsstichprobe sind *hier* mit Vorsicht zu interpretieren: Da die Prävalenz von Dysplasien gering ist (ca. 0.6-2.4%, s. Tabelle 5), müssten sehr große Stichproben von Pap- bzw. HPV-Negativen mit dem Referenzverfahren untersucht werden, um überhaupt mit ausreichend großer Wahrscheinlichkeit einige Frauen mit Dysplasie in der Stichprobe vorfinden zu können. Hinzu kommt, dass die Wahrscheinlichkeit, in der Stichprobe von Test-Negativen einige Frauen mit Dysplasie (Falsch-Negative) vorzufinden, von der Sensitivität des Screening-Tests abhängt. Je größer die Sensitivität ist, desto kleiner ist diese Wahrscheinlichkeit und desto größer müsste die Stichprobe sein. Außerdem wurde die angestrebte 5%-ige bzw. 10%-ige Zufallsstichprobe in den Studien nicht „erreicht“: In der Cuzick-Studie (HART) wurde eine 5%-ige Zufallsstichprobe bestehend aus 460 Frauen gezogen. Von diesen gingen allerdings nur 283 Frauen zur Kolposkopie; dies entspricht einer 3.1%-igen Stichprobe. In der Petry-Studie wurde ebenfalls eine 5%-ige Zufallsstichprobe von Frauen zur Kolposkopie eingeladen. 250 Frauen folgten der Einladung; dies entspricht einer 3.4%-igen Stichprobe. In der Ratnam-Studie war eine 10%-ige Zufallsstichprobe angestrebt, tatsächlich wurde eine 8.2%-ige Stichprobe erreicht. Aus den genannten Gründen dürften die hier verwendeten Zufallsstichproben deutlich zu klein sein, um eine wirkliche Korrektur für Work-up-Bias zu erlauben. Diese Problem wird auch allgemeiner für Diagnosestudien zu Früherkennungs-Maßnahmen gesehen und ist bei Abel (1993),¹ einem klassischen Lehrbuch zu Diagnosestudien, auf Seite 100 beschrieben.

In einer Studie (Sherman) wurden *keine* Maßnahmen ergriffen, um für Work-up-Bias zu korrigieren.

In 2 der 7 Studien ist *keines* der beiden Qualitätsmerkmale (wechselseitige Verblindung, Vermeiden von Work-up-Bias) erfüllt. In einer Studie sind beide Qualitätsmerkmale erfüllt. In 3 Studien ist die Verblindung nicht gewährleistet, es wurde aber eine Korrektur für Work-up-Bias vorgenommen. In einer Studie ist die Verblindung gewährleistet und es wurde eine Korrektur für Work-up-Bias vorgenommen, die allerdings nicht valide ist. Details finden sich in Tabelle 4, hier ein Kurzüberblick:

Tabelle 3: Kurzüberblick über die Qualität der eingeschlossenen Studien

Studie	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?
Clavel	nein	nein
Coste	ja	ja
Cuzick (HART)	Korrektur	nein
Petry	Korrektur	nein
Ratnam	Korrektur	nein
Schneider	(Korrektur)	ja
Sherman	nein	nein

In den Studien, in denen Work-up-Bias möglich ist, ist zu erwarten, dass die Sensitivitäten überschätzt und die Spezifitäten unterschätzt werden (Abel (1993)¹, Seite 98). Dies betrifft wegen der o.g. Probleme auch die Studien mit Korrektur für Work-up-Bias. In den Studien, in denen die wechselseitige Verblindung nicht gewährleistet ist, sind ebenfalls verfälschte / verzerrte Ergebnisse zur diagnostischen Validität des HPV- und Pap-Tests zu erwarten.

Demzufolge sind unverzerrte Schätzungen für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte nur aus einer der eingeschlossenen Studien (Coste) zu erwarten; dies ist die

kleinste der 7 Studien. Die Ergebnisse der anderen 6 Studien können *nur als Anhaltspunkte* für den Vergleich der diagnostischen Validität des HPV-Tests (bzw. Kombination aus HPV- und Pap-Test) mit der des Pap-Tests dienen.

Tabelle 4: Hauptcharakteristika der eingeschlossenen Studien

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Clavel (2001) ³⁵	7932	Frankreich (Reims)	08/97-02/01	MW: 34 SD: – Range: 15-76	Bethesda	HC-2	Pap: bei 2281 Frauen Spatel (konventioneller Pap), bei 5651 Frauen Bürste (flüssigkeitsbasierte Zytologie) HPV: Bürste	Kolposkopie, histologische Abklärung	NEIN (Referenzverfahren nur bei Pap-Positiven) Aber gewisse Nachverfolgung der anderen Frauen – allerdings nur mittels Pap- und HPV-Test: Bei Pap neg und HPV pos: erneuter Pap- und HPV-Test nach 6 Monaten Bei Pap neg und HPV neg: erneuter Pap- und HPV-Test nach 2 oder 3 Jahren (Routine))	NEIN (da nur Pap-Positive zur Kolposkopie)	≥ ASCUS	RLU ≥ 1 pg	≥ HSIL	bei 2281 Frauen konventioneller Pap, bei 5651 Frauen <i>flüssigkeitsbasierte Zytologie</i>
Coste (2003) ³⁷ , de Cremoux (2003) ⁴⁴	1757 (1323 mit HPV-Test)	Frankreich	09/99-05/00	MW: 33 SD: 11 Einschlusskriterium: ≥18	Bethesda	HC-2	Pap: Bürste oder Spatel HPV: aus Rest-Material des Pap-Abstriches	Kolposkopie, histologische Abklärung	JA (Referenzverfahren bei allen)	JA	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ HSIL	1785 Frauen eingeschlossen, davon 1323 Routine-Screening Kolposkopie wurde bei allen Frauen durchgeführt!
Cuzick (2003) ⁴³ „HART study“	10358	UK	08/98-11/01	MW: 42 SD: 9 Einschlusskriterium: 30-60	Bethesda	HC-2	Pap: Spatel HPV: Bürste	Kolposkopie, histologische Abklärung	Korrektur für Work-up-Bias Bei Pap-positiven Frauen: Kolposkopie Bei Frauen mit (HPV-pos und Pap-neg) sowie bei Frauen mit (HPV-pos und Pap-borderline) sowie bei Frauen mit (HPV-neg und Pap-borderline): Randomisierte Zuordnung zu C Kolposkopie oder → Kontrolle (mit Pap- und HPV-Test) zu 6 und 12 Monaten Bei allen anderen: 5%-Stichprobe zur Kolposkopie → dadurch statistische Korrektur für Work-up-Bias möglich	NEIN (da die Kolposkopierenden Zugang zu den Pap-Ergebnissen hatten)	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ mild dyskaryosis	

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Petry (2003) ¹⁷⁰	8101	Deutschland (Hannover + Tübingen)	12/98-12/00	MW: 42 SD: – Einschlusskriterium: ≥30	München II	HC-2	Pap: Routine meist Wattestäbchen HPV: Spezialinstrument	Kolposkopie, histologische Abklärung	Korrektur für Work-up-Bias (Referenzverfahren nur bei den Frauen, die entweder Pap≥IIw oder HPV-pos oder beides waren, sowie bei 5%-Stichprobe der restlichen Frauen → dadurch statistische Korrektur für Work-up-Bias möglich)	vermutlich NEIN (Kein Hinweis, dass Kolposkopie blind gegen Pap- und HPV-Befund. Vermutlich nicht blind, da nur die Test-Positiven zur Kolposkopie bestellt wurden (+5%-Stichprobe der Test-Negativen)	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ Pap III (auch ≥ Pap IIw)	8101 Frauen eingeschlossen, 8083 mit vollständigen Basaldaten, 7908 vollständige Daten im follow-up
Ratnam (2000) ¹⁷⁰	2098	Neufundland (Kanada)	11/96-08/98	MW: 30 SD: – Range: 18-69	Bethesda	bis 09/97: HC-1; danach HC-2	Bürste und Spatel	Kolposkopie, histologische Abklärung	Korrektur für Work-up-Bias (Referenzverfahren nur bei den Frauen, die entweder Pap-pos oder HPV-pos oder beides waren, sowie bei 10%iger Stichprobe der restlichen Frauen → dadurch statistische Korrektur für Work-up-Bias möglich)	NEIN (da die Kolposkopierenden die Screening-Ergebnisse kannten)	≥ CIN 2	RLU ≥ 1 pg	≥ HSIL (auch: ≥ LSIL, ≥ ASCUS)	Bei 69% der Frauen wurde der HC-1, bei 31% der HC-2 durchgeführt. Separate Auswertungen der beiden Tests werden in der Publikation nicht berichtet. Zur Frage, ob und inwieweit das „Vermischen“ dieser beiden HPV-Tests problematisch ist, finden sich in der Publikation keine Aussagen.

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Schneider (2000) ¹⁹¹	4761	Deutschland (Ost-Thüringen)	01/96-10/98	MW: – SD: – Median : 35 Einschlusskriterium: 18-70	München II	PCR-Methode (16 Hochrisiko-HPV-Typen: dieselben 15 wie im HC-2 und Typ 66)	Bürste und Wattestäbchen	Histologie	(Korrektur für Work-up-Bias) Histologie nur bei den Frauen, die in mindestens <i>einem</i> der 3 Tests (Pap, HPV, Kolposkopie) positiv waren. Bei allen anderen erneute Untersuchung (Pap, HPV-Test, Kolposkopie) nach 4-8 Monaten. Es wurde eine „Korrektur“ für Work-up-Bias (Begg-Korrektur) vorgenommen. Sie erfolgte hier <i>nicht</i> , indem eine Zufallsstichprobe von Test-Negativen dem Referenztest unterzogen wurde. Vielmehr erfolgte die Korrektur für den HPV-Test offenbar auf Grundlage all der HPV-negativen Frauen, die im Pap-Test oder der Kolposkopie positiv waren und deshalb (s.o.) histologisch abgeklärt wurden. Analog erfolgte die Korrektur für den Pap-Test offenbar auf Grundlage all der Pap-negativen Frauen, die im HPV-Test oder der Kolposkopie positiv waren und deshalb histologisch abgeklärt wurden. Diese „Korrektur“ ist problematisch, da die einbezogene Gruppe von HPV- (bzw. Pap-) Negativen vermutlich <i>nicht repräsentativ ist für alle</i> HPV- (bzw. Pap-) Negativen der Studie.	JA	≥ CIN 2	–	≥ Pap III	Kolposkopie (ist hier NICHT Referenztest!) wurde bei <i>allen</i> Frauen durchgeführt. Ebenso HPV- und Pap-Test.

Autor (Jahr)	Anzahl Frauen	Ort	Einbringungs-Zeitraum	Alter (in Jahren)	Klassifikation	HPV-Test	Abstrich-Technik	Referenzverfahren	Work-up-Bias vermieden?	Verblindung gewährleistet?	Def. „krank“ (Referenzverfahren)	Def. HPV-positiv	Def. Pap-positiv	Bemerkungen
Sherman (2003) ²⁰¹ "Portland-Studie"	20810	USA (Portland)	04/89-11/90	MW: 36 SD: – Range: 16-94 Einschlusskriterium: ≥16	Bethesda 2001	HC-2	Pap: Spatel und Bürste HPV: aus Spülflüssigkeit	Follow-up bis 122 Monate, histologische Abklärung (kein einheitliches, systematisches Follow-up, sondern Beobachtung im Rahmen des Routine-Screening-Programms (jährlicher Pap-Test))	NEIN	NEIN	≥ CIN 3	RLU ≥ 1 pg	≥ ASC	Frauen, die nicht zur jährlichen Screening-Untersuchung erschienen, wurden nicht „nachverfolgt“ (→ loss-to-follow-up) Der Umgang mit auffälligen Pap-Befunden ist nicht näher beschrieben („according to standard practice guidelines“). Beim weiteren Management wurden nur auffällige Pap-Befunde, nicht aber auffällige HPV-Befunde berücksichtigt.

– : keine Angaben verfügbar; Verblindung = wechselseitige Verblindung, siehe 8 für Definition; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Def. = Definition; RLU = relativ light unit

7.3.2 Zusammenfassende Darstellung

Die extrahierten Ergebnisse der 7 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Extrahiert bzw. selbst berechnet wurden im wesentlichen Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Pap-Tests, des HPV-Tests und der Kombination aus beiden (sofern verfügbar).

Die **prädiktiven Werte** stellen im Vergleich zu Sensitivität und Spezifität die klinisch **relevantere** Information dar, da sie insbesondere die Perspektive der Teilnehmerinnen am Früherkennungsprogramm widerspiegeln: Wenn ich ein positives Testergebnis habe, wie wahrscheinlich ist es dann, dass ich tatsächlich „krank“ bin (Dysplasie)? Wenn ich ein negatives Testergebnis habe, wie sicher ist es dann, dass ich tatsächlich „gesund“ bin (keine Dysplasie)?

Für die einzige der 7 Studien (Coste), die beide Qualitätsmerkmale (Verblindung, Vermeidung von Work-up-Bias) erfüllt und deshalb als einzige Studie valide, unverzerrte Ergebnisse liefern kann, sind in den Studienpublikationen *keine* Werte für die prädiktiven Werte berichtet und sie sind aus den dort angegebenen Daten auch nicht für beide Tests (HPV- und Pap-Test) direkt berechenbar. Deshalb wurde ersatzweise eine *grobe* Berechnung über die Bayes-Formeln angestellt, siehe auch Legende unter Tabelle 5.

HPV-Test vs Pap-Test:

In allen 7 Studien ist die *Sensitivität* des HPV-Tests deutlich besser als die des Pap-Tests, siehe Tabelle 5. Gleichzeitig ist in allen Studien die *Spezifität* des HPV-Tests schlechter als die des Pap-Tests. Der Vergleich der Konfidenzintervalle für die beiden Tests macht deutlich, dass hinsichtlich Sensitivität und Spezifität deutliche Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test bestehen.

Die überlegene Sensitivität des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test schlägt sich auch in einem besseren *negativen prädiktiven Wert* (NPW) nieder. Auch hier ist in allen 7 Studien der NPW-Schätzer des HPV-Tests höher als der des Pap-Tests. Während der Sensitivitäts-Unterschied zwischen HPV- und Pap-Test sehr groß ist, ist der Unterschied im NPW zahlenmäßig gering. Dies wird durch die geringe Prävalenz verursacht.

Die unterlegene Spezifität des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test schlägt sich in einem geringeren *positiven prädiktiven Wert* (PPW) nieder: Der PPW-Schätzer des HPV-Tests ist niedriger als der des Pap-Tests; dies gilt für alle Studien.

Die 7 Studien haben also durchgängig einen besseren NPW, aber einen schlechteren PPW des HPV-Tests im Vergleich zum Pap-Test beobachtet. Um sich einen ganz groben, ausschließlich orientierenden Überblick über die Größenordnung dieser Unterschiede zu verschaffen, wurde über die 7 Studien hinweg der arithmetische Mittelwert der PPW-Schätzer und der arithmetische Mittelwert der NPW-Schätzer gebildet^a:

NPW: ca. 99.8% für HPV und ca. 98.9% für Pap,
PPW: ca. 15% für HPV und ca. 35% für Pap.

^a Diese Mittelwert-Bildung liefert i.a. keine validen Schätzwerte, vor allem bei Heterogenität zwischen den Studien, die hier offenbar vorliegt. Die Zahlen dienen hier ausschließlich der cursorischen Orientierung.

Zur Interpretation:

Ein 99.8%-iger NPW des HPV-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen negativen HPV-Befund hat, ein noch 0.2%-iges Risiko hat, tatsächlich doch „krank“ zu sein. Während also vor Durchführung des HPV-Tests die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau krank ist, bei 1.5% lag^b (Prävalenz, vor-Test-Wahrscheinlichkeit), liegt sie nach der Testung – bei Vorliegen eines negativen Befundes – bei 0.2% (nach-Test-Wahrscheinlichkeit).

Ein 98.9%-iger NPW des Pap-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen negativen Pap-Befund hat, ein noch 1.1%-iges Risiko hat, tatsächlich doch „krank“ zu sein. Vor der Testung lag also die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau krank ist, bei 1.5%, danach bei 1.1%.

Ein 15%-iger PPW des HPV-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen positiven HPV-Befund hat, mit 15%-iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich „krank“ ist.

Ein 35%-iger PPW des Pap-Tests bedeutet, dass eine Frau, die einen positiven Pap-Befund hat, mit 35%-iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich „krank“ ist.

Der Unterschied zwischen dem positiven prädiktiven Wert des HPV- und des Pap-Tests ist relativ groß und erscheint auch klinisch relevant. Der Unterschied zwischen den beiden negativen prädiktiven Wert ist hingegen zahlenmäßig klein; ob er klinisch relevant ist, kann diskutiert werden: Einerseits erscheint ein Unterschied zwischen etwa einer 0.2%-igen und einer 1.1%-igen Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen eines negativen Screening-Befundes in Wahrheit doch „krank“ zu sein, von eher untergeordneter Bedeutung. Bezieht man diese „nach-Test-Wahrscheinlichkeiten“ jedoch auf die sehr geringe Prävalenz von etwa 1.5%, so erscheint der Unterschied zwischen einem „Restrisiko“ von z.B. 0.2 und 1.1% doch nicht vernachlässigbar.

Der beobachtete zahlenmäßig kleine Vorteil des HPV-Tests hinsichtlich des NPW wird durch die zum Teil unterschiedlichen **Abstrichtechniken** bei HPV- und Pap-Test etwas relativiert: In einigen Studien war die Abstrichtechnik für den HPV-Test besser als die für den Pap-Test. Dies gilt nicht für die Studie von Sherman, die das Material für die HPV-Tests aus Spülflüssigkeit nach Portiospülung gewonnen haben, mit Sicherheit aber etwa für die Studie von Petry, wo der Pap-Test mit einem Wattestäbchen, der HPV-Test aber mit einem Spezialinstrument abgenommen wurde. Von einer besseren Entnahmetechnik verspricht man sich im Vergleich zu einer schlechteren Entnahmetechnik weniger falsch-negative Befunde und somit einen höheren NPW. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass der höhere NPW des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test (zum Teil) durch die bessere Entnahmetechnik bedingt sein könnte. D.h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Anwendung der selben Entnahmetechnik der beobachtete Vorteil des HPV-Tests reduziert oder nicht mehr vorhanden sein könnte.

Die Coste-Studie verweist auf ein weiteres Problem: hier geht es nicht vorrangig um die Abstrichtechnik, sondern um die Reihenfolge der Testansätze aus dem gewonnenen Material – und damit um die Frage einer möglichen Beeinflussung des Testergebnisses, wenn der HPV-Test nach Anfertigung des Dünnschichtpräparats aus der verbleibenden Zellsuspension angesetzt wurde.

^b Der grobe Schätzwert von 1.5% für die Prävalenz wurde berechnet, indem der arithmetische Mittelwert der Prävalenzen der 7 Studien gebildet wurde.

Eine Diskussion der Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test wird hier nicht fortgesetzt, da zuvor die Verlässlichkeit der Studienergebnisse – auf diesen baut die Relevanzbetrachtung auf – zu bewerten ist.

Nur auf der Basis *valider* Diagnosestudien ohne wesentliche methodische Mängel ist es möglich, Unterschiede von der hier beobachteten Größenordnung zwischen den beiden NPW (z.B. 99.3% vs 100.0% in der Clavel-Studie) zuverlässig auf den Screening-Test (Pap vs HPV) zurückführen zu können. Bei Studien mit wesentlichen methodischen Mängeln kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese kleinen Unterschiede auf mögliche Verzerrungen innerhalb der Studien (z.B. Work-up-Bias) zurückzuführen sind.

Nur eine der hier eingeschlossenen Studien (Coste) ist eine valide Diagnosestudie, die restlichen 6 Studien besitzen mindestens einen gravierenden methodischen Mangel, siehe Abschnitt 7.3.1. Zur Coste-Studie liegen aber (siehe oben und Legende unter Tabelle 5) nur grob berechnete Näherungen für die prädiktiven Werte – ohne Angabe von Konfidenzintervallen – vor. Auch diese sind ungeeignet, um sicherzustellen, dass der HPV-Test tatsächlich einen höheren NPW besitzt als der Pap-Test (die Näherung beträgt ca. 99.9% für den HPV-Test und ca. 98.8% für den Pap-Test).

Folglich kann aus den eingeschlossenen Studien kein ausreichender Beleg für einen überlegenen negativen prädiktiven Wert des HPV-Tests gegenüber dem Pap-Test abgeleitet werden.

Weitere Überlegungen zur Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test sind deshalb nicht erforderlich.

Heterogenität zwischen den Studien:

Die Schätzer für die Sensitivität des HPV-Tests variieren in den 6 Studien zwischen 64% und 100%; die des Pap-Tests zwischen 14% und 78%. Die Spezifitäts-Schätzer des HPV-Tests schwanken zwischen 85% und 95%, die des Pap-Tests zwischen 95% und 99%. Die negativen prädiktiven Werte liegen zwischen 99.1% und 100.0% für den HPV-Test und zwischen 97.5% und 99.8% für den Pap-Test. Die positiven prädiktiven Werte reichen von 4% bis 36% für den HPV-Test und von 9% bis 71% für den Pap-Test.

Diese große *Heterogenität* zwischen den Studien lässt sich – zumindest teilweise – dadurch erklären, dass

- einige Studien die Kolposkopie bei *allen* Frauen durchführen, während andere sie nur bei *einem Teil* der Frauen (insbesondere bei den Pap- bzw. HPV-Positiven) durchführen,
- die Definition von „krank“ (das Kriterium dafür, welche Befunde des Referenzverfahrens als *positiv* eingestuft werden) zwischen den Studien variiert.

In den beiden Studien (Coste, Schneider), in denen *alle* Frauen kolposkopiert wurden, ist die Prävalenz – wie zu erwarten – am höchsten. Der auffallend hohe PPW des HPV-Tests und des Pap-Tests in der Schneider-Studie (36% bzw. 71%) ist vermutlich durch die höhere Prävalenz bedingt. In der Sherman-Studie sind der PPW des HPV- und des Pap-Tests im Vergleich zu den anderen Studien sehr gering. Die Ursache hierfür ist vermutlich, dass in dieser Studie die „engste“ Definition von „krank“ (\geq CIN 3) verwendet wurde.

Kombination aus HPV- und Pap-Test:

In 4 der Studien wurde auch eine *Kombination* aus HPV- und konventionellem Pap-Test untersucht. In allen 4 Studien sah die Kombination so aus, dass ihr Befund als positiv galt, wenn mindestens einer der beiden Einzeltests „positiv“ war. Die Ergebnisse zur diagnostischen Validität dieser Kombinationen unterscheiden sich kaum von den Ergebnissen des alleinigen HPV-Tests. Aus den (wenigen) vorhandenen Daten lässt sich deshalb kein diagnostischer Vorteil einer solchen Kombination gegenüber dem alleinigen HPV-Test ableiten.

HC-2 vs PCR-Methode:

In einer Studie (Schneider) wird die PCR-Methode als HPV-Test verwendet, in den übrigen Studien der HC-2 (bzw. in der Ratnam-Studie HC-2 und HC-1). In der Schneider-Studie wird zwar ein deutlich höherer PPW des HPV-Tests beobachtet als in den Studien mit HC-2, aber dies ist höchstwahrscheinlich *nicht* auf die Wahl des HPV-Tests zurückzuführen: Der im Vergleich zu den anderen Studien sehr hohe PPW wurde nicht nur für den HPV-Test, sondern auch für den Pap-Test beobachtet. Wie oben erläutert, ist dieser Effekt vermutlich darauf zurückzuführen, dass in dieser Studie *alle* Frauen kolposkopiert wurden und dadurch die Prävalenz höher ist als in den anderen Studien.

Deshalb lässt sich aus den eingeschlossenen Studien keine Aussage darüber ableiten, ob sich die beiden HPV-Tests in ihrer diagnostischen Validität unterscheiden.

Problemkonstellationen:

Der Anteil an problematischen Befundkonstellationen mit negativer Zytologie und positivem HPV-Test schwankt in den Studien zwischen 6% und 12%. Der Anteil ist höher, wenn mehr jüngere Frauen untersucht wurden. Es stellt sich allerdings die Frage, ob mit zunehmender Durchseuchung in der Population im Laufe der Zeit auch bei den älteren Frauen dieser Anteil steigt.

Limitationen der Studien:

In den eingeschlossenen Studien wurde ausschließlich die *einmalige* Testanwendung untersucht. Studien, die ein ganzes Früherkennungs-Programm (wiederholte Testanwendung in gewissen Zeitabständen) auf Basis des HPV-Tests mit einem Früherkennungs-Programm auf Basis des Pap-Tests hinsichtlich der diagnostischen Validität verglichen, wurden nicht gefunden.

Die eingeschlossenen Studien erlauben keine Aussagen zum „**Nutzen**“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. –Mortalität) des HPV-Tests im Vergleich zum Pap-Test. Studien, die den Nutzen evaluieren, wurden *nicht* gefunden. Es wurden lediglich Hinweise auf derzeit noch laufende Studien mit dieser Zielsetzung gefunden, siehe Abschnitt 8. Solange keine Ergebnisse solcher Studien vorliegen, sind Aussagen über den Nutzen nicht möglich.

Tabelle 5: Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Autor	Prävalenz (Referenzverfahren)	Anteil HPV-positiver Frauen	Anteil Pap-positiver Frauen	HPV-Test				Pap-Test				Kombination aus Pap- und HPV-Test				Problemkonstellation Pap-neg / HPV-pos	
				Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	PPW (KI)	NPW (KI)	Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	PPW (KI)	NPW (KI)	Definition der Kombination	Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	PPW (KI)		NPW (KI)
Clavel ³⁵	47/2281 (2.1%)	331/2281 (14.5%)	136/2281 (6.0%)	100% (94-100%)	87.3% (85.9-88.7%)	14% (10-18%)	100.0% (99.8-100.0%)	68% (55-79%)	95.3% (94.5-96.2%)	24% (16-31%)	99.3% (99.0-99.6%)	-	-	-	-	-	231/2281 (10%)
Coste ^{37,44}	41/1755 (2.3%)	-	34/1755 (1.9%)	96% (88-100%)	85% (83-87%)	ca. 13%	ca. 99.9%	51% (36-67%)	99% (99-100%)	ca. 55%	ca. 98.8%	-	-	-	-	-	-
Cuzick ⁴³	90/10358 (0.9%)	784/10358 (7.6%)	213/10211 (2.1%)	97% (91-99%)	93.2% (92.7-93.7%)	11% (9-14%)	100% (99.9-100.0%)	78% (68-86%)	98.6% (98.3-98.8%)	33% (27-40%)	99.8% (99.7-99.9%)	pos, falls Pap pos ODER HPV ≥ 2 pg	100% (96-100%)	94.0% (93.4-94.5%)	14% (12-18%)	-	614/10358 (6%)
Petry ¹⁷⁰	46/8083 (0.6%)	521/8083 (6.4%)	84/8083 (10.4%)	98% (86-100%)	95.3% (93.5-96.6%)	11% (8-14%)	100.0% (55.3-100.0%)	37% (24-52%)	99.4% (98.5-99.8%)	27% (18-39%)	99.6% (98.8-99.9%)	pos, falls Pap ≥ PapIw ODER HPV pos	100% (94-100%)	93.8% (91.8-95.3%)	9% (7-11%)	100.0% (98.8-100.0%)	478/8083 (6%)
Ratnam ¹⁷⁰	-	227/2098 (10.89%)	-	68% (-)	90.6% (-)	15% (-)	99.1% (-)	14% (-)	99.1% (-)	28% (-)	97.9% (-)	pos, falls Pap pos ODER HPV pos	72% (-)	90.3% (-)	16% (-)	99.2% (-)	-
Schneider ¹⁹¹	114/4761 (2.4%)	371/4719 (7.9%)	42/4734 (0.9%)	89% (81-99%)	93.9% (93.2-94.6%)	36% (30-41%)	99.6% (99.3-100.0%)	20% (11-29%)	99.2% (98.8-99.5%)	71% (41-95%)	97.5% (96.9-98.0%)	-	-	-	-	-	271/4761 (6%)
Sherman ²⁰¹	171/2081 (0.8%)	2979/20810 (14.3%)	654/20810 (3.1%)	64% (57-72%)	86.1% (85.6-86.6%)	4% (3-4%)	99.7% (99.6-99.7%)	35% (27-42%)	97.1% (96.9-97.3%)	9% (7-11%)	99.4% (99.3-99.5%)	pos, falls Pap pos ODER HPV pos	72% (65-79%)	85.0% (84.5-85.5%)	4% (3-5%)	99.7% (99.6-99.8%)	2562/20810 (12%)

- : keine Angaben verfügbar; Pap = konventioneller Pap; pos = positiv; KI = 95%-Konfidenzintervall; PPW = positiver prädiktiver Wert, siehe 8 für Definition; NPW = negativer prädiktiver Wert, siehe 8 für Definition

Petry (2003): Die angegebenen Schätzer für Sens, Spez, PPW, NPW sind für Work-up-Bias korrigiert (mithilfe der 5%-Stichprobe aus den HPV- und Pap-Negativen); die Werte wurden aus der Publikation extrahiert.

Coste (2003): Die angegebenen Werte für PPW und NPW wurden selbst berechnet, da sich keine Angaben in der Publikation fanden. Die Berechnung erfolgte über die Bayes-Formel, da die erforderlichen Angaben zur „direkten Berechnung“ (aus 4-Felder-Tafel) in den beiden Publikationen für den HPV-Test nicht verfügbar sind. Diese Angaben sind zwar für den Pap-Test verfügbar, so dass für diesen eine direkte Berechnung aus der 4-Felder-Tafel möglich ist (Ergebnis: PPW=62% (44-78%), NPW=98.8% (98.2-99.3%)). In der Tabelle sind aber auch für den Pap-Test die aus der Bayes-Formel berechneten prädiktiven Werte dargestellt, um einen Vergleich zwischen HPV- und Pap-Test anstellen zu können. Generell ist eine direkte Berechnung aus der 4-Felder-Tafel hier vorzuziehen, da sie die verlässlicheren Ergebnisse liefert. Eine Berechnung über die Bayes-Formel kann nur grobe Anhaltspunkte liefern. Die Ergebnisse für die Spezifität können für diese Studie nicht, wie bei den anderen Studien, mit einer Nachkommastelle angegeben werden, da in der Publikation nur die oben dargestellten Werte verfügbar sind.

Sherman (2003): Die hier dargestellten Werte für Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte wurden direkt aus der jeweiligen 4-Felder-Tafel berechnet (ohne Korrektur für loss-to-follow-up). Diese Berechnungen wurden durch die Autoren des Gutachtens vorgenommen. In der Publikation sind für PPW und NPW hingegen Werte aus Berechnungen angegeben, die zensierte Daten / loss-to-follow-up berücksichtigen (Kaplan-Meier-Methoden):

HPV: PPW= 6.9% (5.5-8.4%), NPW=99.1% (98.9-99.4%)

Pap: PPW=10.2% (7.6-12.9%), NPW=98.6% (98.3-98.9%)

Kombination: PPW= 6.8% (5.5-8.2%), NPW=99.2% (99.0-99.5%)

Cuzick (2003): Die hier dargestellten Werte für Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte für den HPV-Test und für den Pap-Test (nicht für die Kombination) wurden selbst berechnet. Als Berechnungsgrundlage dienten die in der Publikation verfügbaren 4-Felder-Tafeln. Es wurden deshalb nicht die in der Publikation angegebenen Werte übernommen, da dort Angaben zum NPW fehlen. Für die Kombination konnte keine eigene Berechnung durchgeführt werden, da die hierfür erforderliche 4-Felder-Tafel in der Publikation nicht verfügbar (und auch nicht ableitbar) ist. Die in der Publikation angegebenen Werte sind für Work-up-Bias korrigiert. Da jedoch in der 5%-Stichprobe der „doppel-Negativen“ (siehe oben) keine Fälle mit ≥ CIN-2 gefunden wurden, dürften sich diese Ergebnisse nicht relevant von den oben dargestellten unterscheiden. Tatsächlich unterscheiden sie sich aber beim Sens-Schätzer für den Pap-Test deutlich, der Grund hierfür ist unklar.

HPV: Sens=97% (91-99%), Spez=93% (93-94%), PPW=13% (10-16%)
Pap: Sens=70% (59-80%), Spez=99% (98-99%), PPW=34% (28-41%)

Clavel (2001): Es wurden nur die Ergebnisse für den *konventionellen* Pap-Test (2281 Frauen), nicht die Ergebnisse für die flüssigkeitsbasierte Zytologie (5651 Frauen), extrahiert. Um die Validität des Pap-Tests mit der des HPV-Tests vergleichen zu können, ist es sinnvoll, die Validität des HPV-Tests nur für diejenigen Frauen zu berechnen, die den konventionellen Pap-Test erhielten. Die HPV-Ergebnisse für *alle* 7932 Frauen sind deshalb in der Tabelle nicht dargestellt.; diese Ergebnisse lauten (aus eigenen Berechnungen): Sens=100% (97-100%), Spez=86% (85-87%), PPW=11% (9-13%), NPW=100.0% (99.9-100.0%). Die oben angegebene Prävalenz bezieht sich entsprechend nicht auf alle eingeschlossenen Frauen, sondern nur auf die 2281 Frauen, die sowohl mit dem HPV-Test als auch mit dem konventionellen Pap-Test untersucht wurden. Die auf alle Frauen bezogene Prävalenz beträgt: 129/7932 (1.6%).

Schneider (2000): Die hier dargestellten Werte für Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte sind für Work-up-Bias korrigiert (Begg-Korrektur). Die Werte wurden aus der Publikation extrahiert. Berechnet man die Werte direkt (ohne Korrektur für Work-up-Bias) aus den 4-Felder-Tafeln, die aus der Publikation erhalten werden können, so ergibt sich:

HPV:	Sens=95% (89-98%),	Spez=94.3% (93.6-94.9%),	PPW=29% (25-34%),	NPW=99.9% (99.7-100.0%)
Pap:	Sens=18% (12-27%),	Spez=99.6% (99.3-99.7%),	PPW=50% (34-66%),	NPW=98.0% (97.6-98.4%)

Ratnam (2000): Die angegebenen Schätzer für Sens, Spez, PPW, NPW sind für Work-up-Bias korrigiert (mithilfe der 10%-Stichprobe aus den HPV- und Pap-Negativen); die Werte wurden aus der Publikation extrahiert. Angaben zu den zugehörigen Konfidenzintervallen finden sich in der Publikation nicht. Sie sind anhand der Informationen in der Publikation auch nicht berechenbar. Zusätzlich zu den oben dargestellten Werten sind in der Publikation die entsprechenden Werte auch ohne Korrektur für Work-up-Bias dargestellt:

HPV:	Sens=85%	Spez=58.0%	PPW=16%	NPW=97.7%
Pap:	Sens=21%	Spez=95.2%	PPW=28%	NPW=93.0%
Kombi:	Sens=91%	Spez=56.1%	PPW=16%	NPW=98.6%

Nachfolgend werden die 4 größten Studien weitergehend beschrieben und kommentiert. Für die beiden kleinsten Studien (Schneider, Coste) wird hierauf verzichtet, da sie sich in der Anzahl eingeschlossener Frauen deutlich von diesen 4 Studien unterscheiden.

Bei **Clavel et al.**³⁵ folgte der Abstrichentnahme eine kolposkopische Abklärung. Es kamen verschiedene Verfahren zur Herstellung des zytologischen Präparates zum Einsatz. In 2281 Fällen wurde ein konventionelles Präparat hergestellt, in 5651 Fällen kam die flüssigkeitsbasierte Zytologie zur Anwendung. 92% der entnommenen Abstriche erhielten Endocervixzellen. Alle zytologisch auffälligen Befunde wurden sofort kolposkopisch abgeklärt, Fälle der Problemkonstellation „Zytologie negativ, HPV positiv“ sechs Monate später zur Kontrolluntersuchung vorgesehen. Änderte sich dieser Befund nicht, dann erfolgte in sechs bis zwölf Monaten eine weitere Kontrolle.

Der hohe Abklärungsaufwand für diese Befundkategorie korrelierte mit einem hohen Lost to follow-up für die dritte Kontrolluntersuchung. Zur Bestätigung einer persistierenden Infektion erschienen von 231 noch 66 Patientinnen. Es resultiert ein Lost to follow-up von 71,4%. Leider lässt sich nicht feststellen, wie viele Untersuchungen tatsächlich nötig waren, um aus den eingangs identifizierten 231 Problemfällen 15 hochgradige Plattenepithelläsionen zu diagnostizieren. Im Vergleich zwischen konventionell erstelltem zytologischen Abstrich und dem Dünnschichtpräparat lässt sich festhalten, dass letzteres zwar in der Sensitivität Vorteile bietet, nicht aber hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes, auf den es in der Früherkennung aber ausschlaggebend ankommt. Auch die aus dem Dünnschichtpräparat gewonnenen positiven prädiktiven Werte aufgrund des HPV-Nachweises sind schlechter. Den besten positiven prädiktiven Wert für eine hochgradige Plattenepithelläsion weist die konventionelle Zytologie auf.

Die Auswertungen dieser Studie enthalten auch Daten für die positiven prädiktiven Werte differenziert nach verschiedenen hohen Virustitern. Sie liegen für konventionell erstellte Präparate deutlich besser als für Dünnschichtpräparate. In wie fern eine bessere Messbarkeit der Viruslast hier Fortschritte erbringt, bleibt abzuwarten. Darüber hinaus halten die Autoren eine Reihe von Studien für erforderlich, die das Abklärungsprocedere für die verschiedenen Fallkonstellationen besser erfassen und insbesondere mit gesundheitsökonomischen Daten hinterlegen sollten. Sie selber haben in ihrem Abklärungsalgorithmus keine Lösung für das Management der Problemkonstellation „Zytologie negativ, HPV positiv“ angeboten, die über eine Wiederholungsschleife alle sechs Monate hinausreicht.

Sherman et al.²⁰¹ legen die Ergebnisse einer großen amerikanischen Studie vor. Hier standen Daten von 20.810 Versicherten der HMO „Kaiser Permanente“ zur Analyse zur Verfügung. Im Screening wurden der Pap- und HPV-Test zeitgleich angewandt. Anschließend erfolgte ein Follow-up, für dessen Management allerdings die HPV-Ergebnisse nicht zur Verfügung standen. Die Aussagen zur Art des Follow-up sind dürftig („...according to standard practice guidelines“).

Bei der Erstuntersuchung hatten 654 Patientinnen einen auffälligen zytologischen Befund, 178 mindestens im Sinne eines LSIL.

Von den 171 mit CIN 3 oder höhergradigen Ca-Diagnosen indizierten Fällen waren 59 bereits bei der Eingangsuntersuchung auffällig (mind. ASC). Für diese Patientinnen errechnet

sich ein Inzidenz-Risiko im Follow-up, von 7.82% für die ersten 9 Monate, über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 122 Monaten ergibt sich eine kumulative Inzidenz von 10.22%.

Für diejenigen, deren Erstuntersuchungsbefund mindestens als LSIL aufgefallen war, lag die kumulative Inzidenz nach 122 Monaten noch höher, nämlich bei 16.90%, allerdings wären mit diesem Schwellenwert nur 39 der 171 späteren Carcinomfälle zu identifizieren gewesen.

Die Ergebnisdarstellung aus Tabelle 2 wirft die Frage auf, weshalb 8 der 59 Carcinomfälle trotz auffälliger Ausgangsbefunde erst nach 9 Monaten Follow-up als manifeste Krebserkrankungen identifiziert werden konnten.

123 spätere Krebspatientinnen fielen bei der Erstuntersuchung mit positiven Pap- und/oder HPV-Testergebnissen auf. Diese stellten 102 von insgesamt 118 Fällen, bei denen sich die Diagnose innerhalb von 45 Monaten bestätigte.

Insgesamt ließen sich im Follow-up nach 57 Monaten 22 Fälle mit vorangegangenem negativem Befund identifizieren. Für den negativen prädiktiven Wert der Testkombination errechneten die Autoren einen Wert von 99,21%. Die Konstellation der HPV-positiven, zytologisch aber unauffälligen Befunde wird als problematisch erkannt. Eine Lösung für diese Fallkonstellation wird allerdings nicht angeboten. Die Wirksamkeit des HPV-Tests im Primärscreening müsse in weiteren randomisierten Studien untersucht werden.

Petry et al.¹⁷⁰ berichten aus der Anwendung des HPV-Tests im Rahmen des deutschen Früherkennungsprogramms bei Frauen über 30 Jahren und stellen die Ergebnisse von insgesamt 8.466 aus der Routine rekrutierten Fälle dar. Vollständige Follow-up-Daten liegen von 7.908 Fällen vor. Hier wurde der HPV-Test im Routine-Screening zusätzlich zum üblichen Abstrich integriert. Auffälligkeiten jedweder Art sollten im Rahmen einer Experten-Kolposkopie abgeklärt werden. Von den 772 identifizierten Fällen mit einem identifizierten abklärungsbedürftigen Befund verweigerten 175 (21,6%) die Kontrolle. Letztlich konnten 86 Fälle diagnostiziert werden. Als Falldefinition lag $CIN \geq 2$ zugrunde. Bemerkenswert ist, dass es einen Fall gibt, der in der Zytologie mit Pap IIID aufgefallen war und HPV-negativ gewesen ist.

Die Autoren ziehen das Fazit, dass ein verbesserter, spezifischerer HPV-Test wünschenswert wäre und, dass es noch nicht genügend Daten gibt, um den protektiven Effekt der doppelt negativen Befundkonstellation aus Zytologie und HPV-Test zu beschreiben. Es besteht ein hohes Risiko für Übertherapie. Mehr Studien seien nötig, um den zeitlichen Verlauf des negativen prädiktiven Wertes für diese Ergebniskonstellation zu erfassen, damit eine evidenz-basierte Aussage für eine eventuelle Intervallverlängerung möglich wird.

Interessanterweise findet sich in den Stellungnahmen zur Ausschreibung des Fragenkatalogs im Deutschen Ärzteblatt auch ein Beitrag von Menton und Menton, den Mitautoren dieser letztgenannten Studie. Sie distanzieren sich von dem Ansinnen, man könne aus den Daten ihrer Studie die Einführung des HPV-Test im Primärscreening legitimieren. Es bestünde eine erhebliche Gefahr der Übertherapie mit negativen Nebenwirkungen (z.B. Anstieg der Frühgeborenenrate aufgrund unnötig durchgeführter Konisationen), deren Einfluss auch auf die Effizienz eines solcher Art modifizierten Früherkennungsprogramms unbedingt berücksichtigt werden müsse.

Im Dezember 2003 wurde die Studie von **Cuzick et al.**⁴³ aus Großbritannien vorgelegt. Im Rahmen einer Multicenter-Studie kamen Pap-Abstrich und HPV-Test im Primärscreening bei 11.085 Frauen zwischen 30 und 60 Jahren zur Anwendung. Der Frage nach der Notwendigkeit einer zügigen Abklärung gingen die Autoren im Rahmen eines randomisierten Ansatzes für auffällige Befundkonstellationen nach. 414 Frauen mit einer von den Autoren als „minimal abnormality“ bezeichneten Problemkonstellation („zytologisch negativ, HPV positiv“ oder grenzwertig auffällige Zytologie) wurden direkt einer Kolposkopie zugeführt. Bei 411 Frauen wurde der Befund nach sechs bis zwölf Monaten mit derselben Testkombination, nämlich Pap-Abstrich und HPV-Test wiederholt. Für 90 Fälle mit histologisch gesichertem Befund eines CIN2+ sind Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert aufgeführt. Zytologie und HPV-Test zusammen haben einen schlechteren positiven prädiktiven Wert als die konventionelle Zytologie allein.

Interessant ist auch der Versuch einer Korrelation des histologischen Befundes mit steigenden Virustitern. Demnach lässt sich nur für fortgeschrittene Auffälligkeiten eine Übereinstimmung mit sehr hohen Titergraden, nämlich über 10 RLU nachweisen. Insbesondere für die histologischen Normalbefunde zeigen sich Titerkonstellationen, die alle Stufen durchlaufen mit Maxima sowohl unter 0,3 wie auch über 10 RLU. Die Maßeinheit RLU (relativ light unit) bezieht sich auf den Eichwert von 1 pg/mL HPV DNA einer vorgegebenen Probe mit bekannter Viruskonzentration. Diese Daten verweisen auf die Notwendigkeit, die Korrelation zwischen Virustiter und Dysplasie-Wahrscheinlichkeit noch einmal gezielt zu untersuchen.

Als Ergebnis der randomisierten Studie bleibt festzuhalten, dass eine Fortentwicklung zu höhergradigen Dysplasiestufen in beiden Untersuchungsgruppen gleich verteilt war und sich insbesondere ein invasives Karzinom nicht finden ließ, so dass die Autoren der Ansicht sind, eine Kontrolle nach einem Jahr für diese auffälligen Befunde sei ausreichend. Diese Aussage ist mit einem erheblichen Bias behaftet, da erstaunlich viele Frauen mit einer „minimal abnormality“, die für eine Abklärung vorgesehen waren, diese Kontrolle nicht wahrnahmen. Von 536 mit der Befundkonstellation „Zytologie negativ, HPV positiv“ kamen 164 (30,6%), von 178 mit Borderline-Zytologie und negativem HPV-Befund 79 (44,4%) und von 78 Borderline-Zytologie mit positivem HPV-Test 23 zum Follow-up (29,5%) - das heißt, über die Hälfte ging im Follow-up verloren und das, obwohl unter Studienbedingungen mit erheblichem Aufwand gearbeitet wurde. Zum Teil wurden zwei neue Termine angeboten und die Frauen wurden telefonisch an ihr Versäumnis erinnert. In der Diskussion erfährt man, dass es einige Ethik-Komitees wohl nicht erlaubt hatten, den Frauen ein positives Testergebnis für HPV mitzuteilen. Hier zeigt sich ein ganz gravierendes Problem, dass nämlich der Abklärungsaufwand gerade für die als Problemfälle identifizierten Konstellationen nicht plausibel kommunizierbar und folglich nicht umsetzbar gewesen ist. Bei denen die zum Follow-up kamen, war eine Regression des ursprünglich positiven HPV-Befundes in einen negativen Testwert bei 45% der zytologisch unauffälligen und 35% der Borderline-Fälle festzustellen. Zur Sinnhaftigkeit der Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening werden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Unbedingt seien weitere Studien nötig um herauszufinden, ob die Inzidenz des Zervixcarcinoms mit Einführung des HPV-Test tatsächlich fällt. Im Rahmen des National Health Service sind drei Pilotprojekte aufgelegt, die bessere Daten zu einem risikoadaptierten Screeningintervall in Erfahrung bringen sollen (wobei zu berücksichtigen ist, dass das britische Früherkennungsprogramm von einem 3jährlichen Screening ausgeht).

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die 7 eingeschlossenen Studien:

- Eine Überlegenheit des HPV-Tests (bzw. einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) gegenüber dem Pap-Test hinsichtlich der **diagnostischen Validität** ist nicht ausreichend belegt.

Die bisherigen, allerdings nicht ausreichend validen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) einen besseren negativen prädiktiven Wert, aber einen schlechteren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test. Die Unterschiede (in absoluten Differenzen) zwischen den positiven prädiktiven Werten sind relativ groß (Größenordnung: PPW=15% für HPV-Test, PPW=35% für Pap-Test). Die Unterschiede (in absoluten Differenzen) zwischen den negativen prädiktiven Werten sind zahlenmäßig klein (Größenordnung: NPW=99.8% für HPV-Test, NPW=98.9% für Pap-Test); die Qualität der Studien bzw. der Studienergebnisse reicht nicht aus, um diese kleinen Absolut-Unterschiede zuverlässig auf den Screening-Test zurückführen zu können.

- Zu Kombinationen aus HPV- und Pap-Test liegen nur wenige Daten vor. Diese geben keinen Hinweis auf eine überlegene diagnostische Validität einer solchen Kombination gegenüber der alleinigen Anwendung des *HPV-Tests*.
- Für einen Vergleich der beiden HPV-Tests (HC-2, PCR) liegen keine aussagekräftigen Daten vor.
- Daten zum **Nutzen** (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) des Screenings mit dem HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) im Vergleich zum Screening mit dem Pap-Test liegen derzeit nicht vor.

8 Diskussion

Das Ziel dieses Gutachtens ist es, die Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung des Zervixcarcinoms zu bewerten. Dazu wurde untersucht, inwieweit sich die diagnostische Validität und der „Nutzen“ (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) der Zervixcarcinom-Früherkennung durch den Einsatz eines HPV-Tests im Vergleich zur jetzigen Früherkennung mit dem Pap-Test verändern.

Derzeitige Evidenz

Eine überlegene **diagnostische Validität** des HPV-Tests (bzw. einer Kombination aus HPV- und Pap-Test) gegenüber dem Pap-Test in der Zervixcarcinom-Früherkennung ist nicht ausreichend belegt. Die bisherigen, allerdings nicht ausreichend validen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) einen besseren negativen prädiktiven Wert, aber einen schlechteren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test.

Daten zum **Nutzen** (Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität) des Screenings mit dem HPV-Test (bzw. Kombination HPV / Pap) im Vergleich zum Screening mit dem Pap-Test liegen derzeit nicht vor.

Auch die Autoren der eingeschlossenen Studien halten die weitere Evaluation eines um den HPV-Test erweiterten Primärscreenings für erforderlich. Diese Aussage steht in deutlichem Gegensatz zu dem Fazit, das Lörincz und Richart¹²⁰ aus ihrer Meta-Analyse von zehn großen Studien zum Einsatz des HPV-DNA-Tests in Früherkennungsprogrammen ziehen. Vier der von ihnen berücksichtigten Studien finden sich aufgrund unserer Auswahlkriterien in diesem Gutachten wieder. Für alle errechneten Angaben zur diagnostischen Validität ergibt sich eine hohe Übereinstimmung. Auch die Überlegenheit der Testsensitivität mit dem HPV-Test ist unstrittig. Allerdings ergeben sich Diskrepanzen hinsichtlich des Stellenwerts, der noch offenen Fragen eingeräumt wird. Da die beiden Autoren die Sichtweise der Firma Digene vertreten, die den HC-2-Test vermarktet, ist dieser unterschiedliche Blickwinkel erklärlich.

Offene Fragen

In den derzeit vorliegenden und eingeschlossenen Studien wurden (siehe 7.3.2) zwar Unterschiede zwischen HPV- und Pap-Test beobachtet, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede gar nicht (oder nur teilweise) auf den Screening-Test zurückzuführen sind, sondern auf

- methodische Mängel der Studien oder/und
- unterschiedliche Entnahmetechniken bei HPV- und Pap-Test.

Es stellt sich deshalb die Frage:

- **Welche Ergebnisse liefern Studien, die keine methodischen Mängel aufweisen und außerdem bei Pap- und HPV-Test die gleiche Entnahmetechnik verwenden?**

Solche Studien sind erforderlich, um die Eignung eines HPV-Tests in der Früherkennung beurteilen zu können.

Die eingeschlossenen Studien geben, wie in 7.3.2 dargestellt, keinen Hinweis auf eine überlegene oder unterlegene diagnostische Validität einer **Kombination aus HPV- und Pap-Test** – also Anwendung des HPV-Tests *zusätzlich* zum Pap-Test – gegenüber der alleinigen

Anwendung des HPV-Tests. Es liegen allerdings bislang nur wenige Daten zur diagnostischen Validität einer Kombination vor; diese sind nicht dazu geeignet, Unterschiede zwischen einer Kombination und dem alleinigen *HPV-Test* aufzuzeigen. Deshalb ist die folgende Frage noch offen:

- **Sollte der HPV-Test zusätzlich zum Pap-Test oder anstelle des Pap-Tests eingesetzt werden?**

In den derzeit vorliegenden, abgeschlossenen Studien zum Primärscreening wird lediglich die *einmalige* Testanwendung des HPV-Tests (bzw. einer Kombination HPV / Pap) und des Pap-Tests evaluiert. Studien, die ein komplettes Früherkennungsprogramm – mit mehrmaliger Anwendung des Screeningtests in gewissen Zeitabständen – evaluieren, liegen offenbar nicht vor. Deshalb sind insbesondere diese Fragen derzeit unbeantwortet:

- **Welches Screening-Intervall ist bei Anwendung eines HPV-Tests in der Zervixcarcinom-Früherkennung sinnvoll?**
- **Ist es sinnvoll, bei einem negativen Pap- und einem negativen HPV-Befund das Screening-Intervall zu verlängern und wenn ja, um wie viel?**

Vielfach findet sich der Vorschlag, bei gleichzeitig negativem Pap-Test und negativem HPV-Test das Screening-Intervall zu verlängern. Empirische Belege dafür, dass dies ein sinnvolles Vorgehen ist, fehlen bislang. Außerdem gibt es, wie sich unserem Gutachten vom 26.11.2003 entnehmen lässt, hinreichende Gründe zur Verlängerung des Screeningintervalls bei entsprechender Screeninganamnese, *ohne* dass man dafür den HPV-Status der Patientin kennen muss. Der Ausschluss einer HPV-Infektion könnte diese Entscheidung zwar absichern, würde das Screeningintervall dann aber im Einzelfall vom Fortbestehen eines negativen HPV-Testergebnisses abhängig machen – und damit die Frage aufwerfen, in welchen Abständen bzw. unter welchen Umständen (z.B. Änderung im Sexualleben der Frau oder ihres Partners) der Test wiederholt werden sollte.

Die vorliegenden Studien erlauben, wie in 7.3.2 dargestellt, keinen Vergleich des HC-2-Tests mit der PCR-Methode. Die folgende Frage ist also noch offen:

- **Welcher HPV-Test (HC-2 oder PCR-Methode) ist sinnvoll?**

Die hier eingeschlossenen Diagnosestudien geben Hinweise darauf, dass der HPV-Test (ebenso wie auch die Kombination HPV / Pap) einen deutlich niedrigeren positiven prädiktiven Wert besitzt als der Pap-Test. Es stellt sich deshalb die Frage:

- **Gibt es HPV-Tests, die weniger falsch-positive Befunde produzieren?**

Die derzeit auf dem Markt befindlichen HPV-Tests, der HC-2 von Digene und der HPV-PCR-Test, untersuchen das gewonnene Zellmaterial nach einem Abstrich auf die Anwesenheit viraler DNA, das heißt, der Test erfasst eine Infektion, nicht aber eine Dysplasie. Insbesondere aus der Stellungnahme zum Fragenkatalog zum Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ von Prof. Magnus von Knebel Doeberitz, Prof. Harald zur Hausen und Frau Prof. Gisela Dallenbach-Hellweg an den Gemeinsamen Bundesausschuss sind einige wichtige Informationen zum pathophysiologischen Hintergrund der HPV-Infektion zu entnehmen. Diese beziehen sich eigentlich nicht auf den von der Arbeitsgruppe beim Gemeinsamen Bun-

desausschuss vor-gegebenen Fragenkatalog, sind aber zum Verständnis der Testvalidität so wichtig, dass sie hier erwähnt werden sollen. Prof. zur Hausen hat die persistierende Infektion durch sogenannte Hochrisikotypen der humanen Papillomaviren als wesentliche pathogenetische Ursache des Zervixcarcinoms identifiziert.

Bei akuten HPV-Infektionen werden virale Gene nur in den differenzierten Zellen des Zervix-Epithels aktiviert. Diese Infektionen sind harmlos und heilen spontan nach einigen Wochen bis Monaten wieder aus. In seltenen Fällen kann es zu einer Aktivierung viraler Gene in den Basalzellen des Epithels kommen, wodurch eine chromosomale Instabilität hervorgerufen wird. Dieser Prozess wird insbesondere dann als Initialzündung der Karzinogenese verstanden, wenn die viralen Gene E 6 und E 7 in den Basalzellen aktiviert werden. Es ist also nicht die Infektion, sondern nur der sehr selten auftretende aberrante Verlauf der High-risk-HPV-Infektion, der für die Pathogenese des Zervixcarcinoms relevant ist. Dies trifft auf maximal 10% der akuten Infektionen zu. Um also einen idealen Marker für den Übergang einer harmlosen Infektion in eine Dysplasie der Zervix uteri zu definieren, kommt es darauf an, dass dieser spezifisch die Expression der viralen Gene in der epithelialen Stammzellen anzeigen kann. Ein solcher Marker ist zur Zeit in der Entwicklung. Es handelt sich um den monoklonalen Antikörper p16INK4a. Der Test wird von einem Spin-off-Unternehmen des DKFZ in Heidelberg, MTM Laboratories AG entwickelt.

Nach erster erfolgreicher Anwendung an histologischen Präparaten, sind inzwischen zwei Testkits auf dem Markt, der zweite weist p16INK4a aus zytologischen Abstrichen nach. Die besten Ergebnisse werden an LBC-Präparaten erzielt, allerdings sind die Protokolle in der technischen Durchführung noch sehr heterogen. Derzeit werden Studien vorbereitet, die die Validität dieses Test mit jener der (flüssigkeitsbasierten) Zytologie und dem Nachweis einer HPV-Infektion vergleichen. Um exakte Analysen des positiven und negativen Prädiktionwertes der verschiedenen Diagnostikverfahren vornehmen zu können, sollen als Referenz kolposkopisch gewonnene Biopsate untersucht werden (Mitteilung Prof. Magnus von Knebel Doeberitz, 18.5.2004).

Die Bedeutung eines positiven HPV-Tests ist vom Kontext des vorliegenden zytologischen Befundes abhängig:

Handelt es sich um Kombinationen mit PAP IIID, IV oder V, dann ergibt sich allein aus der Zytologie das Abklärungserfordernis, diesem Präkanzeroseverdacht durch eine gezielte Biopsie nachzugehen.

Handelt es sich um eine Borderline-Zytologie, kann ein positiver HPV-Test dazu beitragen, eine höhergradige intra-epitheliale Neoplasie in einem Zeitraum von 2 Jahren schneller zu erkennen, da die HPV-positiv markierten Fälle früher und gezielter der kolposkopischen Abklärung zugeführt werden könnten. Dieses Ergebnis resultiert aus der ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS)²¹⁷, die 2003 veröffentlicht wurde. Allerdings lassen sich die Rahmenbedingungen der Studie nicht unmittelbar auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da alle primär als ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) beschriebenen Proben einer zusätzlichen Dünnschichtaufbereitung unterzogen wurden, aus der heraus dann auch der HPV-Test erfolgte. Eine solche Aufbereitung wird unter deutschen Versorgungsbedingungen durch ein zweizeitiges Vorgehen realisiert; dies entspricht dem sekundären Einsatz des HPV-Tests im Rahmen der weiteren Abklärungsdiagnostik. Da Cuzick für 35% der Borderline-Fälle in 6 – 12 Monaten eine Regression des HPV-Testergebnisses be-

schreibt, erscheint es durchaus vertretbar, die Patientin zu dieser zweiten Untersuchung nach 6 Monaten wieder einzubestellen.

Die Befundkonstellation „Pap-negativ, aber HPV-positiv“ kommt in den 6 eingeschlossenen Studien bei ca. 6-12% der Screening-Teilnehmerinnen vor, ist also nicht selten. Bei näherer Betrachtung erweist sich diese Konstellation als echtes Dilemma: Das positive Testergebnis identifiziert einen Viruskontakt, der pathophysiologisch zu weit von der Krebsentstehung entfernt ist, um mit diesem Befund eine belastbare Vorhersage zum Risiko der Krebsentstehung zu gewinnen. Es bleibt dem behandelnden Arzt überlassen, wie er mit den beiden sich widersprechenden Informationen umgeht. Entweder er vertraut der Zytologie (und geht davon aus, dass es sich um eine passagere Virusinfektion handelt) oder er betrachtet das positive HPV-Ergebnis als beunruhigend (und veranlasst z.B. eine Laservaporisation des Zervixepithels, in der Hoffnung mit Zerstörung der Wirtszellen auch den Virus zu beseitigen).

Der wahrscheinlichste Lösungsversuch besteht allerdings darin, den Test zu wiederholen: um den Preis einer weiteren Unsicherheit. Ein wiederholt positives Ergebnis könnte auch anzeigen, dass eine Reinfektion mit einem neuen Virusstamm stattgefunden hat, ohne dass eine persistierende Infektion mit Beteiligung der Basalzellschicht vorliegt.

Damit der potentielle diagnostische Vorteil auch in einem klinischen Benefit für Screening-Teilnehmerinnen (geringere Zervixcarcinom-Inzidenz / -Mortalität) resultieren kann, ist es insbesondere erforderlich, *sinnvolle* Konsequenzen aus dieser Befundkonstellation zu ziehen. Es stellen sich deshalb die folgenden offenen Fragen:

- **Welche Konsequenz ist bei Vorliegen eines negativen PAP und eines positiven HPV-Befundes sinnvoll?**
- **Welcher Stellenwert kommt klinischen Co-Faktoren bei der Bewertung dieser Kategorie der Unklarheit zu? Sollte dafür ein Score entwickelt werden?**
- **Wie lassen sich HPV-positive Befunde spezifisch therapieren?**
- **Wie lässt sich ein wiederholt positiv ausgefallener HPV-Test als persistierende Infektion beschreiben, wenn dabei nicht sicher ist, dass derselbe Virusstamm positiv gemessen wurde?**

Last, not least ist zu berücksichtigen, dass bei Einsatz des HPV-Testes im Primärscreening etwa 90% der unauffälligen Abstriche einem zusätzlichen, teuren Test unterzogen würden, damit die Aussage „negative is negative“ getroffen werden kann.

Laufende Studien

Ein Teil, aber keineswegs alle der oben genannten, derzeit noch offenen Fragen wird zur Zeit im Rahmen eines **EU-Forschungsprojektes** untersucht, mit dem sich das „cervical cancer consortium Europe“ befasst. Es geht hauptsächlich darum, den negativen Vorhersagewert eines HPV-/PAP-negativen Befundes über einen Zeitraum von fünf Jahren für das kombinierte Testverfahren zu ermitteln. Dafür wurden Patientinnen aus sieben laufenden Studien in sechs Europäischen Ländern kolposkopisch nachuntersucht. Die Daten werden im Rahmen eines Simulationsmodells auch gesundheitsökonomisch aufbereitet. Die gesamte Studie läuft bis Ende 2004, Ergebnisse sind Mitte 2005 zu erwarten.

Noch dieses Jahr sollen die Ergebnisse einer Studie aus Dänemark zur Publikation eingereicht werden, die den Unterschied der Vorhersagewahrscheinlichkeit auf eine höhergradige

Dysplasie zwischen HPV- und PAP-negativem Befund gegenüber einem nur PAP-negativem Befund quantifiziert. Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang wird sein, zu welchem Preis ein potentieller Vorteil erkaufte werden müsste.

In UK läuft seit 2001 eine große randomisierte Studie (**ARTISTIC**, „a randomised trial in screening to improve cytology“),^{133;152} in der die eingeschlossenen Frauen auf 2 Gruppen randomisiert werden:

- 1) Ergebnisse des HPV-Tests werden aufgedeckt und für das weitere Management der Frau verwendet
- 2) Ergebnisse des HPV-Tests werden verdeckt gehalten und für das weitere Management der Frau *nicht* verwendet.

Alle Frauen werden sowohl mit der Flüssigzytologie als auch mit einem HPV-Test untersucht. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 28 000 Frauen. Ein Ziel der Studie ist es offenbar, die gemeinsame Verwendung von HPV-Test und Flüssigzytologie mit der alleinigen Verwendung der Flüssigzytologie hinsichtlich der CIN-3-Rate zu 3 Jahren zu vergleichen (MSAC (2003)¹³³, Seite 26+27). Der Abschluss der Studie wird für 2006 erwartet, publizierte Studienergebnisse für 2008.

Auch in Kanada läuft seit 2002 eine randomisierte Studie (**CCaST**, „cervical cancer screening trial“). Die eingeschlossenen Frauen werden auf 2 Gruppen mit 2 verschiedenen Screening-Strategien randomisiert (MSAC (2003)¹³³, Seite 26+27):

- 1) zuerst Materialgewinnung für den Pap-Test, danach für den HPV-Test
- 2) zuerst Materialgewinnung für den HPV-Test, danach für den Pap-Test.

Alle Frauen werden sowohl mit dem Pap-Test als auch mit einem HPV-Test untersucht. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 12 000 Frauen. Ein Ziel der Studie ist es offenbar, die beiden Screening-Strategien hinsichtlich der Entdeckungsrate von HSIL und invasiven Carcinomen zu vergleichen. Der Abschluss der Studie wird für 2005 erwartet.

Von der **Mainzer Gruppe** wird nach Auskunft von Frau Dr. Klug vom 19.01.2004 derzeit eine *Machbarkeitsstudie für eine große randomisierte Studie* zum Vergleich von konventionellem Screening mittels Pap-Test mit einem Screening, das auf einer Kombination aus Pap- und HPV-Test basiert. Ein Ziel der Machbarkeitsstudie wird voraussichtlich sein, die diagnostische Validität des Pap-Tests, eines HPV-Tests und einer Kombination aus Monolayer-Zytologie und HPV-Test zu untersuchen. Das zweite Ziel der Machbarkeitsstudie wird voraussichtlich sein, den Einfluss von Einladungsmodellen auf die Teilnahmerate zu untersuchen.

Diese derzeit laufenden bzw. geplanten Studien zeigen, dass international die **Notwendigkeit von randomisierten Studien**, die den „Nutzen“ eines auf einem HPV-Test basierenden bzw. um einen HPV-Test erweiterten Screeningprogramms vergleichen mit dem Nutzen eines auf dem alleinigen Pap-Test basierenden Screeningprogramms, **gesehen wird**. Sie zeigen ferner, dass solche randomisierten Studien realisierbar sind.

9 Fazit

Derzeit ist nicht ausreichend belegt, dass sich durch die Einführung eines HPV-Tests in das Zervixcarcinom-Früherkennungsprogramm die diagnostischen Eigenschaften des Programms verbessern werden. Ferner gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität durch die Einführung eines HPV-Tests in das Früherkennungsprogramm gesenkt werden.

Das Ersetzen des Pap-Tests durch den HPV-Test oder das zusätzliche Anwenden des HPV-Tests zum Pap-Test stellt eine deutliche Veränderung des jetzigen Früherkennungsprogramms dar. Bevor solch eine Veränderung eingeführt wird, sind nicht nur Belege dafür, dass die Veränderung die *diagnostischen Eigenschaften* verbessert, sondern vor allem auch Belege dafür, dass sie den *Nutzen* des Programms hinsichtlich Zervixcarcinom-Inzidenz bzw. -Mortalität erhöht, zu fordern. Eine Veränderung eines Früherkennungsprogramms, das einen nachgewiesenen Nutzen besitzt, sollte empirisch begründet sein.

Darüber hinaus sind derzeit viele Fragen noch offen, ohne deren Beantwortung ein Früherkennungsprogramm, das den HPV-Test umfasst, nicht ausgestaltet werden kann. Beispiele sind:

- Welcher HPV-Test sollte verwendet werden?
- Sollte der HPV-Test zusätzlich zum Pap-Test verwendet werden oder diesen ersetzen?
- Falls beide Tests durchgeführt werden: Welche Konsequenzen sind bei Vorliegen eines positiven HPV-, aber eines negativen Pap-Befundes sinnvoll?

Zur Beantwortung dieser Fragen und insbesondere auch der Frage nach einem überlegenen Nutzen und einer überlegenen diagnostischen Validität laufen derzeit Studien bzw. sind in Planung.

10 Review

Das Gutachten wurde einem Review-Prozess unterzogen, der Gutachter war Herr Prof. Windeler, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, MDS.

11 Anhang

11.1 Recherche

Recherche in DIMDI

Datum	30.03.04
Datenbank(en)	Aerzteblatt-Verlagsdatenbank für Volltexte, AnimAlt-ZEBET, Cancerlit, CCMed, DAHTA-Datenbank, DIQ-Literatur, Ethmed, German Medical Science, German Medical Science Meetings, GeroLit, Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte, Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte, MEDIKAT, MEDLINE, MEDLINE ALERT, Oldmedline, Springer PrePrint, Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte, Virtuelle Videothek für die Medizin, XTOXLINE
Anzahl der Treffer	90 Abstracts: 79 Volltextbeschaffung: 11
Suchstrategie	<ol style="list-style-type: none"> 1 hpv OR human papillomavirus? OR human papilloma virus? 2 zervix? OR cervix? OR zervikal? OR cervical? OR geba#rmutterhals? 3 screening? OR early detection? OR vorsorge? OR fru#herkenn? 4 #1 AND #2 AND #3 5 #4 AND (DT="EVALUATION STUDIES" OR "DT="CLINICAL TRIAL" OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR DT="EDITORIAL" OR DT="MULTICENTER STUDY" OR DT="COMMENT" OR DT="GUIDELINE")

Recherche in der Cochrane Library

Datum	30.03.04
Datenbank(en)	The Cochrane Library, Issue 1, 2004
Anzahl der Treffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	<p>3 in "The Cochrane Database of Systematic Reviews Volltextbeschaffung: 0</p> <p>1 in „The Database of Abstracts of Reviews of Effects“ Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0</p> <p>19 in "The Cochrane Central Register of Controlled Trials" Abstracts: 3 Volltextbeschaffung: 2</p> <p>12 in „Health technology assessment database (HTA)“</p>

	Abstracts: 5 Volltextbeschaffung: 1 8 in „NHS Economic evaluation database (NHS EED)“ Abstracts: 1 Volltextbeschaffung: 0
Suchstrategie	1 (hvp OR (human NEXT papillomavirus*) OR (human NEXT papilloma NEXT virus*)) 2 (zervix* OR cervix* OR zervikal* OR cervical* OR gebarmutterhals* OR gebaermutterhals*) 3 (screening* OR (early NEXT detection*) OR vorsorge* OR fruherkenn* OR frueherkenn*) 4 (#1 AND #2 AND #3)

Recherche in den „NHS HTA-Datenbanken“

Datum	30.03.04
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA
Anzahl der Treffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	23 Abstracts: 19 Volltextbeschaffung: 6
Suchstrategie	hvp OR human papillomavirus? OR human papilloma virus? AND Abstracts of Reviews OR unevaluated reviews OR economic evaluations OR cost, review, methodology studies OR HTA reports or HTA projects

Recherche in EMBASE

Datum	31.03.04
Datenbank(en)	EMBASE (EM74), EMBASE ALERT 08, Medline
Anzahl der Teffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	38 Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0
Suchstrategie	1 hvp? OR human papillomavirus? OR human papilloma virus? 2 zervix? OR cervix? OR zervikal? OR cervical? OR gebarmutterhals? 3 screening? OR early detection? OR vorsorge? OR fruherkenn? 4 #1 AND #2 AND #3 5 #4 AND DT=(LETTER; CLINICAL TRIAL; COMMENT; RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL)

Recherche in PubMed

Datum	31.03.04
Datenbank(en)	NLM PubMed
Anzahl der Treffer insgesamt (d. h. einschließlich der Doppelten aus DIMDI)	76 Abstracts: 26 Volltextbeschaffung: 2
Suchstrategie	<ol style="list-style-type: none"> 1 hpv OR human papillomavirus* OR human papilloma virus* 2 zervix* OR cervix* OR zervikal* OR cervical* OR gebaermutterhals* OR gebarmutterhals* 3 screening* OR early detection* OR vorsorge* OR frueherkenn* OR fruherkenn* 4 #1 AND #2 AND #3 5 #4 AND Limits: Clinical Trial, Human 6 #4 AND Limits: Editorial, Human 7 #4 AND Limits: Randomized Controlled Trial, Human 8 #4 AND Limits: Letter, Human 9 #4 AND Limits: Practice Guideline, Human 10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

Recherche bei HTA-Institutionen

Datum	30.03./31.03.04
Institutionen	EPTA, INAHTA, ÄZQ, ITA, ASERNIP-S, MSAC, FinOHTA, ANAES, CEDIT, NCCHTA, NICE, AETMIS, AHFMR, CCOHTA, CHSPR, CTFPHC, NZHTA, SBU, MTU-FSIOS/SNHTA, CAHTA/AATM, AHRQ, HTAC, ICSI, TEC, VA TAP
Anzahl der Treffer	1 (CTFPHC)
Suchstrategie	<p>hpv</p> <p>human papilloma virus</p> <p>human papillomavirus</p>

11.2 Ausgeschlossene Publikationen

Publikation	Ausschlussgrund
ACOG Committee on Practice Bulletins (2003) ²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Agoff (2003) ³	anderer Test
Almog (2003) ⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit CIN2-3)
An (2003) ⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Apgar (2001) ⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Arbyn (2002) ⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Autier (1999) ⁸	anderer Test, (RCT!)

Publikation	Ausschlussgrund
Baer (2002) ⁹	anderer Test
Baldauf (2002) ¹⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bauer (1991) ¹²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bauer (1993) ¹¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bedrossian (2003) ¹⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Belinson (2001) ¹⁵	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (China)
Bergeron (2001) ¹⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Birner (2000) ¹⁷	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (Hochrisikopopulation)
Blumenthal (2001) ¹⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bollmann (2003a) ¹⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Bollmann (2003b) ²⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Borst (1991) ²¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit positivem Pap-Befund)
Bosch (2002) ²³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Überblick)
Bory (2002) ²²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit negativem Pap-Befund; Überschneidung mit den Frauen, die in der Studie Clavel (2001) eingeschlossen sind)
Bradbeer (1999) ²⁴	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population
Brinkman (2002) ²⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Burk (1996) ²⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Alter: 18-50)
Callaghan (2001) ²⁷	keine Screening-Situation
Castellsague (2002) ²⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Castellsague (2003) ²⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Castle (2002a) ³⁰	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Costa Rica)
Castle (2002b) ³¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit HPV-positivem, aber Pap-negativem Befund)
Centers for Disease Control and Prevention (1993) ³²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Cho (2003) ³³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Clavel (1999) ³⁴	höchstwahrscheinlich Teil der Studie Clavel (2001), da selbes Institut und da Einbringungs-Zeitraum in dem der Clavel (2001)-Studie enthalten (1518 Frauen; Frankreich (Reims) 08/97-12/98)
Clavel (2000) ³⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Cox (2003) ³⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Crovella (2002) ³⁹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Cuzick (1999a) ⁴²	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA)
Cuzick (1999b) ⁴¹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen im Alter ≥ 35 Jahre)
Cuzick (2000) ⁴⁰	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
de Roda Husman (1995) ⁴⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
de Sanjosé (1999) ⁴⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen bei denen eine Hysterektomie, nicht wegen Zervix-Ca, durchgeführt wird)
Denny (2002) ⁴⁷	anderer Test
Depuydt (2002) ⁴⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Duensing (2002a) ⁵¹	keine Studie
Duensing (2002b) ⁴⁹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Duensing (2003) ⁵⁰	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Duncan (1998) ⁵²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Etherington (1996) ⁵³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Federschneider (2003) ⁵⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ferency (1996) ⁵⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit positivem Pap-Befund)
Ferreccio (2003) ⁵⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Hochrisiko-Population)
Fomsgaard (2002) ⁵⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Forslund (2002) ⁵⁸	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (schwedische Frauen, Alter: 32-38)
Gaffikin (2003) ⁵⁹	anderer Test
Gamzu (2002) ⁶⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit CIN1)
Garcia (2003) ⁶¹	anderer Test
Giard (2003) ⁶²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test

Publikation	Ausschlussgrund
Goldie (1999) ⁶⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Goldie (2001) ⁶³	modellbasierte Untersuchung
Gravitt (1998) ⁶⁶	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Gravitt (2000) ⁶⁵	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Gudmundsdóttir (2003) ⁶⁷	anderes Thema (Impfung)
Hameed (2001) ⁶⁸	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Harper (1996) ⁶⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Harper (1999) ⁷⁰	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Hartmann (2002) ⁷¹	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Health Technology Advisory Committee (2002) ⁷²	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Herbert (2000) ⁷³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Herrero (1990) ⁷⁴	Fall-Kontroll-Studie
Herrington (1999) ⁷⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Herrington (2001) ⁷⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Hildesheim (1993) ⁷⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Hillemanns (1999) ⁷⁹	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Hillemanns (2000) ⁸⁰	anderer Test
Hillemanns (2003) ⁷⁸	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Ho (1995) ⁸¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit histologisch gesicherter Dysplasie)
Holmes (1999) ⁸²	Therapie
Hong (2002) ⁸³	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Huffbauer (1995) ⁸⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Iftner (2003) ⁸⁵	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Cuzick, Clavel, Petry)
Institute for Clinical Systems Improvement (2003) ⁸⁸	anderer Test
Jacobs (1995) ⁸⁷	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Jacobs (1997) ⁸⁸	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Jacobs (1999) ⁸⁹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Jin (2002) ⁹⁰	anderer Test
Johnson (1995) ⁹²	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Johnson (2004) ⁹¹	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (interessant für offene Fragen!)
Josefsson (2000) ⁹³	Fall-Kontroll-Studie (Fälle: 478 Frauen im CIS, Kontrollen: 608 gematchte Frauen)
Kahn (2003) ⁹⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur jugendliche Patientinnen)
Kaufman (1997) ⁹⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund)
Keating (2001a) ⁹⁷	keine Studie
Keating (2001b) ⁹⁶	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Keesee (2002) ⁹⁸	anderer Test
Kjaer (2000) ⁹⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test, Artikel in dänisch
Kjaer (2002) ¹⁰⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (Alter: 20-29)
Kleter (1998) ¹⁰²	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Kleter (1999) ¹⁰¹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Klug (2003) ¹⁰³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Übersichtsarbeit)
Kornegay (2001) ¹⁰⁴	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Koss (2000) ¹⁰⁵	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Leserbrief zu Schiffman-Studie aus Costa Rica)
Kuhn (2000) ¹⁰⁷	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Süd Afrika, Alter: 35-65)
Kühn (2003) ¹¹¹	keine Studienergebnisse erwähnt (interessant für offene Fragen!)
Kulasingam (2002) ¹⁰⁸	nur Dünnschichtzytologie, kein konventioneller Pap-Test: Diagnostiestudie zum Vergleich von HPV-Tests (PCR und HC-2) mit der Dünnschichtzytologie, n=4075, USA (Washington State), 12/97-10/00
Kulasingam (2003) ¹⁰⁹	anderes Thema (Impfung)
Kunz (1998) ¹¹⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation für den HPV-Test (HPV-Test nur bei Auffälligkeiten im Pap-Test)
La Roche (1999) ¹¹²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Lam (2003) ¹¹³	anderes Thema
Langley (1999) ¹¹⁴	anderes Thema
Levi (2003) ¹¹⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS-Pap-Befund)
Liaw (1999) ¹¹⁶	Fall-Kontroll-Studie
Lieu (2002) ¹¹⁷	anderes Thema (Impfung)
Linder (1997) ¹¹⁸	anderer Test
Linder (1998) ¹¹⁹	anderer Test
Lörincz (2003) ¹²⁰	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (Übersichtsarbeit!)
Ludicke (2001) ¹²¹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur jugendliche Patientinnen)
Lytwyn (2000) ¹²²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund)
Lytwyn (2003) ¹²³	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund), (RCT!)

Publikation	Ausschlussgrund
Mandelblatt (2002) ¹²⁴	modellbasierte Untersuchung
Manos (1999) ¹²⁶	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS-Pap-Befund)
Manos (2001) ¹²⁵	keine Screening-Situation
Mark (2002) ¹²⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Masumoto (2003) ¹²⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Matthews-Greer (2004) ¹²⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Maxwell (2002) ¹³⁰	modellbasierte Untersuchung
McKinnon (1993) ¹³¹	anderer Test
Medical Services Advisory Committee (2002) ¹³²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund), (australischer HTA!)
Medical Services Advisory Committee (2003) ¹³³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland (2001) ¹³⁴	anderer Test; Artikel nicht zu beschaffen
Meerding (2002) ¹³⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Meijer (1997) ¹³⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test; (interessant für offene Fragen!)
Meijer (1998) ¹³⁶	keine Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests
Meijer (2000) ¹³⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Melkert (1993) ¹³⁹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Pap I + II)
Menton (2003) ¹⁴⁰	keine Studienergebnisse erwähnt (interessanter Kommentar zum Petry-Leserbrief!)
Middleton (2003) ¹⁴¹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Milde-Langosch (2001) ¹⁴²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test, (nur Untersuchung bei Ca-Patientinnen)
Miller (2001) ¹⁴³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Mittendorf (2003) ¹⁴⁴	modellbasierte Untersuchung (evtl. interessant für offene Fragen!, es werden verschiedene Screening-Strategien durchgespielt)
Moreno (2002) ¹⁴⁵	andere Fragestellung
Moss (2002) ¹⁴⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test, (Zwischenbericht von Pilotstudie; Endbericht könnte solche Ergebnisse enthalten)
Muñoz (1992) ¹⁴⁹	Fall-Kontroll-Studie
Muñoz (1996) ¹⁵¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Muñoz (2002) ¹⁵⁰	andere Fragestellung (nur Frauen mit HPV-positivem Befund)
Muñoz (2003a) ¹⁴⁸	Fall-Kontroll-Studie
Muñoz (2003b) ¹⁴⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (2004) ¹⁵²	Kurzdarstellung einer noch laufenden Studie, deshalb noch keine Ergebnisse (ARTISTIC-Studie, RCT!)
National Coordinating Network (1994) ¹⁵³	anderer Test
National Institute for Clinical Excellence (2000) ¹⁵⁴	anderer Test
Nene (2002) ¹⁵⁵	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Indien), (RCT!; nur Abstract)
Newkirk (1993) ¹⁵⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ng (2003) ¹⁵⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ngan (2002) ¹⁵⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Nindl (1999) ¹⁵⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Nobbenhuis (1999) ¹⁶²	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen mit Dyskariose)
Nobbenhuis (2001) ¹⁶¹	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (Follow-up nach Therapie eines CIN)
Nobbenhuis (2002) ¹⁶⁰	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Noorani (2003) ¹⁶³	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Nyári (2001) ¹⁶⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Oh (2001) ¹⁶⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Olaharski (2004) ¹⁶⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Ozsaran (2003) ¹⁶⁷	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Payne (2000) ¹⁶⁸	anderer Test
Petry (1994) ¹⁷¹	Fall-Kontroll-Studie
Peyton (1998) ¹⁷²	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen

Publikation	Ausschlussgrund
Qu (1997) ¹⁷³	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Quek (1999) ¹⁷⁴	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Reid (1991) ¹⁷⁶	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Alter: 18-35)
Renshaw (2001) ¹⁷⁷	anderer Test
Riethdorf (2002) ¹⁷⁸	keine Screening-Population
Rogo (2001) ¹⁷⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Rubin (1994) ¹⁸⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Rubinstein (1999) ¹⁸¹	Artikel in schwedisch
Sahebbali (2003) ¹⁸²	anderer Test
Sano (1998) ¹⁸⁴	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Sano (2002) ¹⁸³	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Sasieni (2002) ¹⁸⁵	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Saslow (2002) ¹⁸⁶	keine Studienergebnisse erwähnt (interessante Empfehlungen!)
Scheffner (1993) ¹⁸⁷	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Schiffman (2000a) ¹⁹⁰	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Hochrisikopopulation)
Schiffman (2000b) ¹⁸⁸	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit ASCUS- oder LSIL-Pap-Befund), (RCT!)
Schiffman (2003) ¹⁸⁹	keine Studie
Schneider (1992) ¹⁹²	keiner Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests
Schneider (1996) ¹⁹³	evaluiertes HPV-Test ist der HC-1, Vorgänger des heute auf dem Markt befindlichen HC-2. (Der HC-1 sucht nach weniger HPV-Typen als der HC-2, deshalb sind die diagnostischen Eigenschaften höchstwahrscheinlich nicht vergleichbar mit denen des HC-2. Diagnosestudie mit 967 Frauen, Deutschland, Einbringung: 08/92-10/93)
Schroeder (2003) ¹⁹⁴	keine Studien erwähnt
Sellors (1999) ¹⁹⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Sellors (2000a) ¹⁹⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Sellors (2000b) ¹⁹⁶	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Serwadda (1999) ¹⁹⁸	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Sharma (1998) ¹⁹⁹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (indische Frauen mit Zervixneoplasie)
Sherlaw-Johnson (2000) ²⁰⁰	modellbasierte Untersuchung
Sherman (1997) ²⁰³	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (Costa Rica)
Sherman (1998) ²⁰²	anderer Test
Sherman (2003) ²⁰⁴	keine Screening-Situation
Shlay (2000) ²⁰⁵	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit auffälligem Pap-Befund)
Snijders (2003) ²⁰⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test; (interessant für offene Fragen!)
Somains (2001) ²⁰⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Speich (2004) ²⁰⁸	keine Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests (fehlender Referenztest)
Stanley (2001) ²⁰⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Stoler (2001) ²¹⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Sun (1995) ²¹¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Swan (1999) ²¹²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2001) ²¹³	Artikel in schwedisch
Syrjänen (1992) ²¹⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit HPV-bedingten Läsionen)
Syrjänen (2003) ²¹⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Taylor (2000) ²¹⁶	anderer Test
Thomas (2002) ²¹⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Thorp (2001) ²¹⁹	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden, (HTA!)
Tidy (2002) ²²⁰	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden
Torné (1995) ²²¹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Torisi (2000) ²²²	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur HIV-positive Frauen)
Tristram (2001) ²²³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
U.S. Preventive Services Task Force (2003) ²²⁴	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden (Empfehlung der USPSTF vom November 2003)
van den Akker-van Marle (2003) ²²⁵	modellbasierte Untersuchung
van den Brule (1991) ²²⁷	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test

Publikation	Ausschlussgrund
van den Brule (2002) ²²⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
van Duin (2002) ²²⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Vass (2001) ²²⁹	anderer Test
Vassilakos (1998) ²³⁰	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit vorherigem positivem Pap-Befund)
Vassilakos (2002) ²³¹	keine Ergebnisse zu diagn. Validität oder Nutzen eines HPV-Tests (fehlender Referenztest)
Venturoli (2002a) ²³²	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Venturoli (2002b) ²³³	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
von Knebel Doeberitz (1988) ²³⁴	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Walboomers (1999) ²³⁵	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wallin (1999) ²³⁶	keine Screening-Population (Phase-II-Diagnosestudie: geschichtete Stichprobe mit 1 Gruppe von Pat. mit Zervix-Ca und 1 Gruppe von gesunden Pat.)
Wang (2003) ²³⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wang-Johanning (2002) ²³⁷	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Watanabe (1989) ²³⁹	keine Untersuchung an Patientinnen/Frauen
Weissenborn (2003) ²⁴⁰	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wheeler (1993) ²⁴¹	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur Frauen mit zytologisch unauffälligem Befund)
Winer (2003) ²⁴²	keine für Deutschland repräsentative Screening-Population (nur junge Frauen (Studentinnen))
Wisman (1998) ²⁴³	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit abnormalem Abstrich-Befund)
Wright (2000) ²⁴⁵	HPV-Testung mit Selbstentnahme des Abstrichs durch die Frau
Wright (2002) ²⁴⁴	keine Bevölkerungs-Screening-Situation (nur Frauen mit zytologischen Abnormalitäten)
Wright (2003) ²⁴⁶	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Wright (2004) ²⁴⁷	nur Studien erwähnt, die bereits berücksichtigt wurden; (interessant für offene Fragen!)
Ylitalo (2000) ²⁴⁸	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test
Zuna (2001) ²⁴⁹	keine Ergebnisse zum Nutzen oder der diagnostischen Validität eines HPV-Tests im Screening im Vergleich zum Pap-Test

12 Literaturverzeichnis

1. Abel U. Die Bewertung diagnostischer Tests. Abel, U. (Hrsg.), Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH. 1993
2. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, march 1995). *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 417-427
3. Agoff, S.N., Lin, P., Morihara, J., Moa, C., Kiviat, N.B., Koutsky, L.A. p16 (INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol*, 2003; 16: 665-673
4. Almog, B., Gamzu, R., Bornstein, J., Levin, I., Fainaru, O., Niv, J., Lessing, J.B., Bar-Am, A. Clinical and economic benefit of HPV-load testing in follow-up and management of women postcone biopsy for CIN2-3. *Br J Cancer*, 2003; 89: 109-112
5. An, H.J., Cho, N.H., Lee, S.Y., Kim, I.H., Lee, C., Kim, S.J., Mun, M.S., Kim, S.H., Jeong, J.K. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer*, 2003; 97: 1672-1680
6. Apgar, B.S. New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician*, 2001; 64: 729-732
7. Arbyn, M., Temmerman, M. Parliament calls for organised cervical cancer screening and HPV research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 101: 101-102
8. Autier, P., Coibion, M., De Sutter, P., Wayemberg, M. Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical and cervicography for cervical cancer screening a randomized study. *European Society for Oncological Research. Obstet Gynecol*, 1999; 93: 353-358
9. Baer, A., Kiviat, N.B., Kulasingam, S.L., Mao, C., Kuypers, J., Koutsky, L.A. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry? *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 1053-1059
10. Baldauf, J.J. Intérêt du dépistage cervical par recherche ADN des HPV. Il n'y a pas de justification à effectuer un typage viral HPV pour le dépistage primaire du cancer du col. Value of cervical screening by HPV DNA testing. There is no justification for HPV typing for the primary diagnosis of cervix neoplasms. *Gynecol Obstet Fertil*, 2002; 30: 898-901
11. Bauer, H.M., Hildesheim, A., Schiffman, M.H., Glass, A.G., Rush, B.B., Scott, D.R., Cadell, D.M., Kurman, R.J., Manos, M.M. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis*, 1993; 20: 274-278
12. Bauer, H.M., Ting, Y., Greer, C.E., Chambers, J.C., Tashiro, C.J., Chimera, J., Reingold, A., Manos, M.M. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA*, 1991; 265: 472-477
13. Bauer, S., Ziegler, S. Altersgrenzen und Screeningintervalle in der Zervixcarcinom-Früherkennung mittels Pap-Test. *Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e V (MDS)*, 2003
14. Bedrossian, C.W. Early detection of cervical neoplasia: narrowing the cytohistologic divide. *Int J Gynecol Pathol*, 2003; 22: 1-3
15. Belinson, J., Qiao, Y.L., Pretorius, R., Zhang, W.H., Elson, P., Li, L., Pan, Q.J., Fischer, C., Lorincz, A., Zahniser, D. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2001; 83: 439-444
16. Bergeron, C. En réponse à l'article de M. Levert et al. Typage des Papillomavirus humains dans les frottis cervicaux de routine. Résultats sur une série de 3778 patientes. *Gynecol Obstét Fertil* 2000; 28: 722-728. In response to the article by M. Levert et al. Human papillomavirus typing in routine cervical screening. Results on a series of 3778 patients. *Gynecol Obstét Fertil* 2000; 28: 722-728. *Gynecol Obstet Fertil*, 2001; 29: 137
17. Birner, P., Schindl, M., Stani, J., Oberhuber, G., Czerwenka, K., Vutuc, C., Breitenecker, G. Hybrid capture based human papillomavirus typing in cervical screening compared to cytology and histology. *Wien Klin Wochenschr*, 2000; 112: 761-766
18. Blumenthal, P.D., Ringers, P., McIntosh, N., Gaffikin, L. Innovative approaches to cervical cancer prevention. *Medscape Womens Health*, 2001; 6: 1
19. Bollmann, R., Méhes, G., Torka, R., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, M. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance. *Cancer*, 2003; 99: 113-117
20. Bollmann, R., Méhes, G., Torka, R., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, M. Human papillomavirus typing and DNA ploidy determination of squamous intraepithelial lesions in liquid-based cytologic samples. *Cancer*, 2003; 99: 57-62
21. Borst, M., Butterworth, C.E., Baker, V., Kuykendall, K., Gore, H., Soong, S.J., Hatch, K.D. Human papillomavirus screening for women with atypical Papanicolaou smears. *J Reprod Med*, 1991; 36: 95-99
22. Bory, J.-P., Cucherousset, J., Lorenzato, M., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P., Clavel, C. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer*, 2002; 102: 519-525
23. Bosch, F.X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 55: 244-265
24. Bradbeer, C., Navaratne, L. Cervical screening in genitourinary medicine clinics--what are we trying to achieve? *Sex Transm Infect*, 1999; 75: 286-287
25. Brinkman, J.A., Jones, W.E., Gaffga, A.M., Sanders, J.A., Chaturvedi, A.K., Slavinsky, J.I., Clayton, J.L., Dumestre, J., Hagensee, M.E. Detection of human papillomavirus DNA in urine specimens from human immunodeficiency virus-positive women. *J Clin Microbiol*, 2002; 40: 3155-3161
26. Burk, R.D., Kelly, P., Feldman, J., Bromberg, J., Vermund, S.H., DeHovitz, J.A., Landesman, S.H. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*, 1996; 23: 333-341
27. Callaghan, J., Karim, S., Mortlock, S., Wintert, M., Woodward, N. Hybrid capture as a means of detecting human papillomavirus DNA from liquid-based cytology specimens: a preliminary evaluation. *Br J Biomed Sci*, 2001; 58: 184-189
28. Castellsague, X., Bosch, F.X., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V., de Sanjosé, S., Eluf-Neto, J., Ngelangel, C.A., Chichareon, S., Smith, J.S., Herrero, R., Moreno, V., Franceschi, S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1105-1112
29. Castellsague, X., Muñoz, N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31: 20-28
30. Castle, P.E., Schiffman, M., Burk, R.D., Wacholder, S., Hildesheim, A., Herrero, R., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Lorincz, A. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11: 1394-1399
31. Castle, P.E., Wacholder, S., Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Glass, A.G., Scott, D.R., Rush, B.B., Demuth, F., Schiffman, M. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer*, 2002; 95: 2145-2151
32. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*, 1993; 42 (RR-14): 1-102
33. Cho, N.H., An, H.J., Jeong, J.K., Kang, S., Kim, J.W., Kim, Y.T., Park, T.K. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 56-62

34. Clavel, C., Masure, M., Bory, J.-P., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer*, 1999; 80: 1306-1311
35. Clavel, C., Masure, M., Bory, J.-P., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Nazeyrollas, P., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*, 2001; 89: 1616-1623
36. Clavel, C., Masure, M., Levert, M., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Nazeyrollas, P., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P. Human papillomavirus detection by the hybrid capture II assay: a reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. *Diagn Mol Pathol*, 2000; 9: 145-150
37. Coste, J., Cochand-Priollet, B., de Cremoux, P., Le Galès, C., Cartier, I., Molinié, V., Labbé, S., Vacher-Lavenu, M.-C., Vielh, P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *Br Med J*, 2003; 326: 733
38. Cox, J.T. Role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 950-958
39. Crovella, S., Pirulli, D., De Santo, D., De Seta, F., Boniotto, M., Braida, L., Boaretto, F., Guaschino, S., Amoroso, A. Quantitative in situ detection of high-risk human papillomavirus in cytological specimens by SYBR Green I fluorescent labeling. *Clin Exp Med*, 2002; 2: 1-6
40. Cuzick, J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA*, 2000; 283: 108-109
41. Cuzick, J., Beverley, E., Ho, G.Y., Sapper, H., Mielzynska, I., Lorincz, A., Chan, W.-K., Krausz, T., Soutter, P. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*, 1999; 81: 554-558
42. Cuzick, J., Sasieni, P., Davies, P., Adams, J., Normand, C., Frater, A., van Ballegooijen, M., van den Akker, E. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess*, 1999; 3
43. Cuzick, J., Szarewski, A., Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., McGoogan, E., Menon, U., Terry, G., Edwards, R., Brooks, C., Desai, M., Gie, C., Ho, L., Jacobs, I., Pickles, C., Sasieni, P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*, 2003; 362: 1871-1876
44. de Cremoux, P., Coste, J., Sastre-Garau, X., Thioux, M., Bouillac, C., Labbé, S., Cartier, I., Ziol, M., Dosda, A., Le Galès, C., Molinié, V., Vacher-Lavenu, M.-C., Cochand-Priollet, B., Vielh, P., Magdelénat, H. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120: 492-499
45. de Roda Husman, A.M., Walboomers, J.M., van den Brule, A.J., Meijer, C.J., Snijders, P.J. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol*, 1995; 76 (Pt 4): 1057-1062
46. de Sanjosé, S., Bosch, X.F., Muñoz, N., Chichareon, S., Ngelangel, C., Balaguero, L., Jacobs, M.V., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. Screening for genital human papillomavirus: results from an international validation study on human papillomavirus sampling techniques. *Diagn Mol Pathol*, 1999; 8: 26-31
47. Denny, L., Kuhn, L., Pollack, A., Wright, T.C.Jr. Direct visual inspection for cervical cancer screening. *Cancer*, 2002; 94: 1699-1707
48. Depuydt, C.E., Vereecken, A.J., Bogers, J.J., Tjalma, W.A. Age-restricted cervical screening. *Int J Gynecol Cancer*, 2002; 12: 735-740
49. Duensing, S., Munger, K. The human papillomavirus type E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer Res*, 2002; 62: 7075-7082
50. Duensing, S., Munger, K. Centrosome abnormalities and genomic instability induced by human papillomavirus oncoproteins. *Prog Cell Cycle Res*, 2003; 5: 383-391
51. Duensing, S., Münger, K. Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. *Oncogene*, 2002; 21: 6241-6248
52. Duncan, I. The case against routine HPV testing in cervical screening. *Sex Transm Infect*, 1998; 74: 457
53. Etherington, I.J., Shafi, M.I. Human papillomaviruses and cervical screening. *Genitourin Med*, 1996; 72: 153-154
54. Federschneider, J.M., Crum, C.P. HPV testing. Visible expectations and hidden realities. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120: 483-484
55. Ferenczy, A., Franco, E., Arseneau, J., Wright, T.C., Richart, R.M. Diagnostic performance of hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175 (3 Pt 1): 651-656
56. Ferreccio, C., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Burk, R.D., Hutchinson, M., Alfaro, M., Greenberg, M.D., Morales, J., Rodriguez, A.C., Schussler, J., Eklund, C., Marshall, G., Schiffman, M. A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003; 12: 815-823
57. Fomsgaard, A. Human papillomavirus-testing. Vigtigt at skelne mellem screening og diagnostik. Human papillomavirus testing. Important to differ between screening and diagnostics. *Ugeskr Laeger*, 2002; 164: 1831
58. Forslund, O., Antonsson, A., Edlund, K., van den Brule, A.J., Hansson, B.G., Meijer, C.J., Ryd, W., Rylander, E., Strand, A., Wadell, G., Dillner, J., Johansson, B. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol*, 2002; 66: 535-541
59. Gaffkin, L., Ahmed, S., Chen, Y.Q., McGrath, J.M., Blumenthal, P.D. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003; 80: 41-47
60. Gamzu, R., Almog, B., Levin, I., Fainaru, O., Niv, J., Lessing, J.B., Bar-Am, A. Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Gynecol Oncol*, 2002; 86: 129-133
61. Garcia, F., Mendez de Galaz, E., Baldwin, S., Papanfuss, M., Giuliano, A.R., Hatch, K., Davis, J. Factors that affect the quality of cytologic cervical cancer screening along the Mexico-United States border. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189: 467-472
62. Giard, R.W., Coebergh, J.W. Diagnostische betekenis van humane papillomavirus overschat. Diagnostic significance of human papillomavirus overestimated. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003; 147: 277-280
63. Goldie, S.J., Kuhn, L., Denny, L., Pollack, A., Wright, T.C. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings. *JAMA*, 2001; 285: 3107-3115
64. Goldie, S.J., Weinstein, M.C., Kuntz, K.M., Freedberg, K.A. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV-infected women. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 97-107
65. Gravitt, P.E., Peyton, C.L., Alessi, T.Q., Wheeler, C.M., Coutlee, F., Hildesheim, A., Schiffman, M.H., Scott, D.R., Apple, R.J. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 357-361
66. Gravitt, P.E., Peyton, C.L., Apple, R.J., Wheeler, C.M. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3020-3027
67. Gudmundsdóttir, T., Tryggvadóttir, L., Allende, M., Mast, T.C., Briem, H., Sigurdsson, K. Eligibility and willingness of young Icelandic women to participate in a HPV vaccination trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003; 82: 345-350
68. Hameed, M., Fernandes, H., Skurnick, J., Moore, D., Kloser, P., Heller, D. Human papillomavirus typing in HIV-positive women. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2001; 9: 89-93
69. Harper, D.M. The dynamically evolving field of cervical cancer screening. *J Am Board Fam Pract*, 1996; 9: 389-391

70. Harper, D.M., Hildesheim, A., Cobb, J.L., Greenberg, M.D., Vaught, J., Lorincz, A.T. Collection devices for human papillomavirus. *J Fam Pract*, 1999; 48: 531-535
71. Hartmann, K.E., Hall, S.A., Nanda, K., Boggess, J.F., Zolnoun, D. Screening for cervical cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2002; Preventive Services Task Force Systematic Evidence Review No. 25
72. Health Technology Advisory Committee. Screening for cervical cancer: recent advances. Health Technology Advisory Committee (HTAC), 2002
73. Herber, A. Screening for the 21st century: learning from the past. *Cytopathology*, 2000; 11: 201
74. Herrero, R., Brinton, L.A., Reeves, W.C., Brenes, M.M., Tenorio, F., De Britton, R.C., Gaitán, E., Montalván, P., García, M., Rawls, W.E. Factores de riesgo de carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. The risk factors of invasive carcinoma of the cervix uteri in Latin America. *Bol Oficina Sanit Panam*, 1990; 109: 6-26
75. Herrington, C.S. Do HPV-negative cervical carcinoma exist?--revisited. *J Pathol*, 1999; 189: 1-3
76. Herrington, C.S. Does HPV testing have a role in primary cervical screening? *Cytopathology*, 2001; 12: 71-74
77. Hildesheim, A., Gravitt, P.E., Schiffman, M.H., Kurman, R.J., Barnes, W., Jones, S., Tchabo, J.G., Brinton, L.A., Copeland, C., Epp, J. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis*, 1993; 20: 279-285
78. Hillemanns, P., Dannecker, C., Thaler, C.J., Hepp, H. HPV-Selbstuntersuchung. Ergänzung zum opportunistischen Screening? *Gynäkologe*, 2003; 36: 305-312
79. Hillemanns, P., Kimmig, R., Huttemann, U., Dannecker, C., Thaler, C.J. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet*, 1999; 354: 1970
80. Hillemanns, P., Weingandt, H., Baumgartner, r., Diebold, J., Xiang, W., Stepp, H. Photodetection of cervical intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Cancer*, 2000; 88: 2275-2282
81. Ho, G.Y., Burk, R.D., Klein, S., Kadish, A.S., Chang, C.J., Palan, P., Basu, J., Tachezy, R., Lewis, R., Romney, S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87: 1365-1371
82. Holmes, M.M., Weaver, S.H.2., Vermillion, S.T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 5-fluorouracil for the treatment of cervicovaginal human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999; 7: 186-189
83. Hong, I.S., Marshalleck, J., Williams, R.H., Gaiter, T.E., Mielzynska-Lohnas, I., Kim, K. Comparative analysis of a liquid-based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. A study of 608 cases. *Acta Cytol*, 2002; 46: 828-834
84. Huffbauer, S.B. A review of the Conference on HIV Infection in Women. *STEP Perspect*, 1995; 7: 7-9
85. Iftner, T., Villa, L.L. Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31: 80-88
86. Institute for Clinical Systems Improvement. Liquid-based cervical cytology. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2003
87. Jacobs, M.V., de Roda Husman, A.M., van den Brule, A.J., Snijders, P.J., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. Group-specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol*, 1995; 33: 901-905
88. Jacobs, M.V., Snijders, P.J., van den Brule, A.J., Helmerhorst, T.J., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 791-795
89. Jacobs, M.V., Snijders, P.J., Voorhorst, F.J., Dillner, J., Forslund, O., Johansson, B., von Knebel Doeberitz, M., Meijer, C.J., Meyer, T., Nindi, I., Pfister, H., Stockfleth, E., Strand, E., Wadell, G., Walboomers, J.M. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol*, 1999; 52: 498-503
90. Jin, L., Wang, Y., Lang, J., Li, C., Cheng, X., Feng, H. Systematic evaluation of the new screen methods of cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua fu chan ke za zhi*, 2002; 37: 157-160
91. Johnson, J.K. Screening for human papillomavirus infection. Canadian Task Force on Preventive Health Care (online, 31.03.04: http://www.ctfphc.org/Full_Text_printable/Ch63full.htm), 2004
92. Johnson, K. Periodic health examination, 1995 update: 1. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women. *Can Med Assoc J*, 1995; 152: 483-493
93. Josefsson, A.M., Magnusson, P.K., Ylitalo, N., Sorensen, P., Qvarforth-Tubbin, P., Andersen, P.K., Melbye, M., Adami, H.O., Gyllensten, U.B. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*, 2000; 355: 2189-2193
94. Kahn, J.A., Hillard, P.J. Cervical cytology screening and management of abnormal cytology in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2003; 16: 167-171
95. Kaufman, R.H., Adam, E., Icenogle, J., Reeves, W.C. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 930-936
96. Keating, J.T., Cviko, A., Riethdorf, S., Riethdorf, L., Quade, B.J., Sun, D., Duensing, S., Sheets, E.E., Munger, K., Crum, C.P. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complementary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 884-891
97. Keating, J.T., Ince, T., Crum, C.P. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. *Adv Anat Pathol*, 2001; 8: 83-92
98. Keesee, S.K., Domanik, R., Patterson, B. Fully automated proteomic detection of cervical dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol*, 2002; 24: 137-146
99. Kjaer, S.K. Screening for cervix cancer--where are we going? *Ugeskr Laeger*, 2000; 162: 3015
100. Kjaer, S.K., van den Brule, A.J., Paull, G., Svare, E.I., Sherman, M.E., Thomsen, B.L., Suntum, M., Bock, J.E., Poll, P.A., Meijer, C.J. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *Br Med J*, 2002; 325: 572
101. Kleter, B., van Doorn, L.J., Schrauwen, L., Molijn, A., Sastrowijoto, S., ter Schegget, J., Lindeman, J., ter Harmse, B., Burger, M., Quint, W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 2508-2517
102. Kleter, B., van Doorn, L.J., ter Schegget, J., Schrauwen, L., van Krimpen, K., Burger, M., ter Harmse, B., Quint, W. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol*, 1998; 153: 1731-1739
103. Klug, S.J., Blettner, M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Dtsch Arztebl*, 2003; 100: A132-A136
104. Kornegay, J.R., Shepard, A.P., Hankins, C., Franco, E., Lapointe, N., Richardson, H., Coutlée, F. Nonisotopic detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens using a consensus PCR and a generic probe mix in an enzyme-linked immunosorbent assay format. *J Clin Microbiol*, 2001; 39: 3530-3536
105. Koss, L.G. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA*, 2000; 283: 2525-2526
106. Köbberling J., Richter K., Trampisch H.J., Windeler J. Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Köbberling, J. (Hrsg.), Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1991

107. Kuhn, L., Denny, L., Pollack, A., Lorincz, A., Richart, R.M., Wright, T.C. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92: 818-825
108. Kulasingam, S.L., Hughes, J.P., Kiviat, N.B., Mao, C., Weiss, N.C., Kuypers, J.M., Koutsky, L.A. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. *JAMA*, 2002; 288: 1749-1757
109. Kulasingam, S.L., Myers, E.R. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*, 2003; 290: 781-789
110. Kunz, J., Rondez, R., Yoshizaki, C., Fivian, M., Held, G., Lind, B. Vergleich konventioneller PAP-Abstriche mit Dünnschicht-Präparaten (Liquid-Based PAP-Test) und Korrelation der zytopathologischen Befunde mit dem HPV-Status nach Hybrid Capture System. *Praxis*, 1998; 87: 1434-1440
111. Kühn, W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? *Frauenarzt*, 2003; 44: 60-67
112. La Ruche, G., You, B., Leroy, Y., Welfens-Ekra, C., Dabis, F. Correspondence re: J.S. Mandelblatt et al., Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8: 97-106, 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999; 8: 729-730
113. Lam, T.K., McPhee, S.J., Mock, J., Wong, C., Doan, H.T., Nguyen, T., Lai, K.Q., Ha-Iaconis, T., Luong, T.N. Encouraging Vietnamese-American women to obtain Pap tests through lay health worker outreach and media education. *J Gen Intern Med*, 2003; 18: 516-524
114. Langley, P.C., Tyring, S.K., Smith, M.H. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts. *Am J Manag Care*, 1999; 5: 69-77
115. Levi, A.W., Kelly, D.P., Rosenthal, D.L., Ronnett, B.M. Atypical squamous cells of undetermined significance in liquid-based cytologic specimens. *Cancer*, 2003; 99: 191-197
116. Liaw, K.-L., Glass, A.G., Manos, M.M., Greer, C.E., Scott, D.R., Sherman, M.E., Burk, R.D., Kurman, R.J., Wacholder, S., Rush, B.B., Cadell, D.M., Lawler, P., Tabor, D., Schiffman, M. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 954-960
117. Lieu, T.A., Thompson, K.M., Prosser, L.A., O'Brien, M.A., Yusuf, H.R., Shefer, A.M., Weinstein, M.C., Rickert, D.L. Emerging issues in vaccine economics: perspectives from the USA. *Expert Rev Vaccines*, 2002; 1: 433-442
118. Linder, J. A decade has passed...the Pap smear and cervical cancer. *Am J Clin Pathol*, 1997; 108: 492-498
119. Linder, J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol*, 1998; 18: 24-32
120. Lörincz, A.T., Richart, R.M. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 959-968
121. Ludicke, F., Staberg, A., Vassilakos, P., Major, A.L., Campana, A. High- and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2001; 14: 171-174
122. Lytwyn, A., Sellors, J.W., Mahony, J.B., Daya, D., Chapman, W., Ellis, N., Roth, P., Lorincz, A.T., Gafni, A. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. HPV Effectiveness in Lowgrade Paps (HELP) Study No. 1 Group. *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 701-707
123. Lytwyn, A., Sellors, J.W., Mahony, J.B., Daya, D., Chapman, W., Howard, M., Roth, P., Lorincz, A.T., Gafni, A., Walter, S.D. Adjunctive human papillomavirus testing in the 2-year follow-up of women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial and economic evaluation. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 1169-1175
124. Mandelblatt, J.S., Lawrence, W.F., Womack, S.M., Jacobsen, D., Yo, B., Hwang, Y., Gold, K., Barter, J., Shah, K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*, 2002; 287: 2372-2381
125. Manos, M.M. HPV testing for clarifying borderline cervical smear results. *Br Med J*, 2001; 322: 878-879
126. Manos, M.M., Kinney, W.K., Hurley, L.B., Sherman, M.E., Shieh-Ngai, J., Kurman, R.J., Ransley, J.E., Fetterman, B.J., Hartinger, J.S., McIntosh, K.M., Pawlick, G.F., Hiatt, R.A. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 1999; 281: 1605-1610
127. Mark, D.H. Visualizing cost-effectiveness analysis. *JAMA*, 2002; 287: 2428-2429
128. Masumoto, N., Fujii, T., Ishikawa, M., Saito, M., Iwata, T., Fukuchi, T., Susumu, N., Mukai, M., Kubushiro, K., Tsukazaki, K., Nozawa, S. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol*, 2003; 34: 778-783
129. Matthews-Greer, J., Rivette, D., Reyes, R., Vanderloos, C.F., Turbat-Herrera, E.A. Human papillomavirus detection: verification with cervical cytology. *Clin Lab Sci*, 2004; 17: 8-11
130. Maxwell, G.L., Carlson, J.W., Ochoa, M., Krivak, T., Rose, G.S., Myers, E.R. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 740-748
131. McKinnon, K.J., Ford, R.M., Hunter, I.C. Comparison of cytology and cervicography in screening a high risk Australian population for cervical human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1993; 33: 176-179
132. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing in women with cytological prediction of low-grade abnormality. *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, 2002; reference 12b
133. Medical Services Advisory Committee. Human papillomavirus testing for cervical screening. *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, 2003; Assessment report reference 12d
134. Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland. Human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland (MTU-FSIOS)*, 2001
135. Meering, W.J., van Ballegooijen, M., Burger, M.P., Marle, M.E., Quint, W.G., Habbema, J.D. Human papillomavirus testing for triage of women referred because of abnormal smears: a decision analysis considering outcomes and costs. *J Clin Epidemiol*, 2002; 55: 1025-1032
136. Meijer, C.J., Helmerhorst, T.J., Rozendaal, L., van der Linden, H.C., Voorhorst, F.J., Walboomers, J.M. HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology*, 1998; 33: 83-86
137. Meijer, C.J., Rozendaal, L., van der Linden, H.C., Helmerhorst, T.J., Voorhorst, F.J., Walboomers, J.M. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. In: *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*. Franco & Monsonego (Eds.), Oxford: Blackwell Science, 1997; 338-347
138. Meijer, C.J., Snijders, P.J., van den Brule, A.J. Screening for cervical cancer: should we test for infection with high-risk HPV? *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 535-538
139. Melkert, P.W.J., Hopman, E., van den Brule, A.J., Risse, E.K., van Diest, P.J., Bleker, O.P., Helmerhorst, T.J., Schipper, M.E.I., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer*, 1993; 53: 919-923
140. Menton, M., Menton, S. HPV-Test birgt Nutzen und Risiko (!) für Patientinnen (Kommentar zum Leserbrief von Karl-Ulrich Petry und Hans Ikenberg zu der Übersichtsarbeit von Wolfgang Kühn in *Frauenarzt* 1/2003, S. 60-67). *Frauenarzt*, 2003; 44: 973
141. Middleton, K., Peh, W., Southern, S., Griffin, H., Sotlar, K., Nakahara, T., El-Sherif, A., Morris, L., Seth, R., Hibma, M., Jenkins, D., Lambert, P., Coleman, N., Doorbar, J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol*, 2003; 77: 10186-10201
142. Milde-Langosch, K., Riethdorf, S., Kraus-Poppinghaus, A., Riethdorf, L., Loning, T. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16^{MTS1}, p21^{WAF1}, and p27^{KIP1} in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Arch*, 2001; 439: 55-61
143. Miller, A.B. Natural history of cervical human papillomavirus infections. *Lancet*, 2001; 357: 1816

144. Mittendorf, T., Petry, K.U., Iftner, T., Greiner, W., von der Schulenburg, J.M. Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *Eur J Health Econom*, 2003; 4: 209-215
145. Moreno, V., Bosch, F.X., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V., Walboomers, J.M., Herrero, R., Franceschi, S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359: 1085-1092
146. Moss, S.M., Gray, A., Legood, R., Henstock, E. Evaluation of HPV/LBC - Cervical Screening Pilot Studies. 2002; First report of the Department of Health on evaluation of LBC
147. Muñoz, N. Valor del test virus del papiloma humano en el diagnóstico y cribado de la neoplasia cervical. Value of human papilloma virus testing in the diagnosis and screening of cervical neoplasia. *Med Clin (Barc)*, 2003; 121: 455-456
148. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K.V., Snijders, P.J., Meijer, C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348: 518-527
149. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Tafur, L., Izarzugaza, I., Gili, M., Viladiu, P., Navarro, C., Martos, C., Ascune, N. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Columbia and Spain. *Int J Cancer*, 1992; 52: 743-749
150. Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J.S., Shah, K.V., Meijer, C.J., Bosch, F.X. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002; 359: 1093-1101
151. Muñoz, N., Kato, I., Bosch, F.X., Eluf-Neto, J., de Sanjosé, S., Ascune, N., Gili, M., Izarzugaza, I., Viladiu, P., Tormo, M.J., Moreo, P., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Walboomers, J.M., Shah, K.V. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis*, 1996; 23: 504-510
152. National Coordinating Centre for Health Technology Assessment. A randomised trial of human papilloma virus testing in primary cervical screening (ARTISTIC) - primary research (project). online (15.04.04): <http://www.ncchta.org/>, 2004
153. National Coordinating Network (National Cervical Screening Programme), British Society for clinical Cytology, Royal College of Pathologists' Working Party. Borderline nuclear changes in cervical smears: guidelines on their recognition and management. *J Clin Pathol*, 1994; 47: 481-492
154. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2000
155. Nene, B.M., Sankaranarayanan, R., Dinshaw, K.A., Jayant, K., Keskar, V.R., Rajeshwarkar, R., Chauhan, M.K., Budukh, A.M., Shastri, S.S., Chinoy, R., Kane, S., Krishnamoorthy, S., Malvi, S.G., Samarath, D., Parkin, D.M. Comparative efficacy of visual inspection with acetic acid, HPV testing and conventional cytology in cervical cancer screening: a randomised intervention trial in Maharashtra State, India. *Int J Cancer Suppl*, 2002; suppl 13: 98
156. Newkirk, G.R. Human papillomavirus. To screen or not to screen. *Arch Fam Med*, 1993; 2: 1227-1228
157. Ng, W.K., Cheung, L.K., Li, A.S. Warty (condylomatous) carcinoma of the cervix. A review of 3 cases with emphasis on thin-layer cytology and molecular analysis for HPV. *Acta Cytol*, 2003; 47: 159-166
158. Ngan, H.Y., Cheung, A.N., Liu, S.S., Liu, K.L., Tsao, S.W. Telomerase assay and HPV 16/18 typing as adjunct to conventional cytological cervical cancer screening. *Tumour Biol*, 2002; 23: 87-92
159. Nindl, I., Jacobs, M., Walboomers, J.M., Meijer, C.J., Pfister, H., Wieland, U., Meyer, T., Stockfleth, E., Klaes, R., von Knebel Doeberitz, M., Schneider, A., Duerst, M. Interlaboratory agreement of different human papillomavirus DNA detection and typing assays in cervical scrapes. *Int J Cancer*, 1999; 81: 666-668
160. Nobbenhuis, M.A., Helmerhorst, T.J., van den Brule, A.J., Rozendaal, L., Jaspars, L.H., Voorhorst, F.J., Verheijen, R.H., Meijer, C.J. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol*, 2002; 55: 435-439
161. Nobbenhuis, M.A., Meijer, C.J., van den Brule, A.J., Rozendaal, L., Voorhorst, F.J., Risse, E.K., Verhijen, R.H., Helmerhorst, T.J. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, 2001; 84: 796-801
162. Nobbenhuis, M.A., Walboomers, J.M., Helmerhorst, T.J., Rozendaal, L., Remmink, A.J., Risse, E.K., van der Linden, H.C., Voorhorst, F.J., Kenemans, P., Meijer, C.J. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*, 1999; 354: 20-25
163. Noorani, H.Z., Brown, A., Skidmore, B., Stuart, G.C.E. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2003; Technology report no. 40
164. Nyári, T., Cseh, I., Woodward, M., Szöllösi, J., Bak, M., Deák, J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Hum Reprod*, 2001; 16: 2235-2237
165. Oh, Y.L., Shin, K.J., Han, J., Kim, D.S. Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. *Cytopathology*, 2001; 12: 75-83
166. Olaharski, A.J., Eastmond, D.A. Elevated levels of tetraploid cervical cells in ASCUS HPV-positive pap smears. In: 1st Conference on Aneuploidy and Cancer. Scientific program + Abstracts. 2004; 96-97
167. Ozsaran, A.A., Dikmen, Y., Akercan, F., Zekioglu, O., Terek, M.C., Mgoyi, L., Altuglu, I. The triage of squamous cell abnormalities of cervical cytology by human papilloma virus screening. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003; 24: 535-538
168. Payne, N., Chilcott, J., McGoogan, E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA), 2000
169. Petry, K.U., Menton, M., Böhmer, G., Iftner, T. Human papillomavirus DNA-testing for primary cervical cancer screening in Germany (abstract). *Anticancer Res*, 2002; 22 (1B): 482
170. 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: 1570-1577
171. Petry, K.U., Scheffel, D., Bode, U., Gabrysiak, T., Kochel, H., Kupsch, E., Glaubitz, M., Niesert, S., Kuhnle, H., Schedel, I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer*, 1994; 57: 836-840
172. Peyton, C.L., Schiffman, M., Lorincz, A., Hunt, W.C., Mielzynska, I., Bratti, C., Eaton, S., Hildesheim, A., Morera, L.A., Rodriguez, A.C., Herrero, R., Sherman, M.E., Wheeler, C.M. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3248-3254
173. Qu, W., Jiang, G., Cruz, Y., Chang, C.J., Ho, G.Y., Klein, R.S., Burk, R.D. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 1304-1310
174. Quek, S.C., Singer, A. Cervical screening: making it better. *Practitioner*, 1999; 243: 441
175. Ratnam, S., Franco, E.L., Ferenczy, A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000; 9: 945-951
176. Reid, R., Greenberg, M.D., Lorincz, A., Jenson, A.V., Lavery, C.R., Husain, M., Daoud, Y., Zado, B., White, T., Cantor, D. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 164: 1461-1469

177. Renshaw, A.A., Lezon, K.M., Wilbur, D.C. The human false-negative rate of rescreening Pap tests. Measured in a two-arm prospective clinical trial. *Cancer*, 2001; 93: 106-110
178. Riethdorf, L., Riethdorf, S., Lee, K.R., Cviko, A., Loning, T., Crum, C.P. Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol*, 2002; 33: 899-904
179. Rogo, K.O. Cervical cancer can be controlled. *East Afr Med J*, 2001; 78: 53-54
180. Rubin, A. Cervical screening. *J Clin Pathol*, 1994; 47: 867-868
181. Rubinstein, E. HPV-tests as suitable complement to cytological screening. *Lakartidningen*, 1999; 96: 2195
182. Sahebali, S., Depuydt, C.E., Segers, K., Vereecken, A.J., Van Marck, E., Bogers, J.J. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? *J Clin Pathol*, 2003; 56: 681-686
183. Sano, T., Masuda, N., Oyama, T., Nakajima, T. Overexpression of p16 and p14ARF is associated with human papillomavirus infection in cervical squamous cell carcinoma and dysplasia. *Pathol Int*, 2002; 52: 375-383
184. Sano, T., Oyama, T., Kashiwabara, K., Fukuda, T., Nakajima, T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol*, 1998; 153: 1741-1748
185. Sasieni, P., Cuzick, J. Could HPV testing become the sole primary cervical screening test? *J Med Screen*, 2002; 9: 49-51
186. Saslow, D., Runowicz, C.D., Solomon, D., Moscicki, A.B., Smith, R.A., Eyre, H.J., Cohen, C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*, 2002; 52: 342-362
187. Scheffner, M., Huibregtse, J.M., Vierstra, R.D., Howley, P.M. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*, 1993; 75: 495-505
188. Schiffman, M., Adianza, M.E. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol*, 2000; 44: 726-742
189. Schiffman, M., Castle, P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 930-934
190. Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Sherman, M.E., Bratti, M., Wacholder, S., Alfaro, M., Hutchinson, M., Morales, J., Greenberg, M.D., Lorincz, A.T. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*, 2000; 283: 87-93
191. Schneider, A., Hoyer, H., Lotz, B., Leistritz, S., Kühne-Heid, R., Nindl, I., Müller, B., Haerting, J., Dürst, M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*, 2000; 89: 529-534
192. Schneider, A., Koutsky, L.A. Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *IARC Sci Publ*, 1992; 119: 25-52
193. Schneider, A., Zahm, D.M., Kirchmayr, R., Schneider, V.L. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1534-1541
194. Schroeder, B.M. Practice Guidelines - ACS updates guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Am Fam Physician*, 2003; 67: 2011-2016
195. Sellors, J.W. Cervical cancer prevention for all Canadians. *Can Fam Physician*, 1999; 45: 245-254
196. Sellors, J.W., Lorincz, A.T., Mahony, J.B., Mielzynska, I., Lytwyn, A., Roth, P., Howard, M., Chong, S., Daya, D., Chapman, W., Chernesky, M. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 513-518
197. Sellors, J.W., Mahony, J.B., Kaczorowski, J., Lytwyn, A., Bangura, H., Chong, S., Lorincz, A., Dalby, D.M., Janjusevic, V., Keller, J.L. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *Can Med Assoc J*, 2000; 163: 503-508
198. Serwadda, D., Wawer, M.J., Shah, K.V., Sewankambo, N.K., Daniel, R., Li, C., Lorincz, A., Meehan, M.P., Wabwire-Mangen, F., Gray, R.H. Use of a hybrid capture assay of self-collected vaginal swabs in rural Uganda for detection of human papillomavirus. *J Infect Dis*, 1999; 180: 1316-1319
199. Sharma, B.K., Sharma, R., Smith, C.C., Aurelian, L. Prevalence of serum antibodies to LA-1 oncoprotein, herpes simplex virus type-2 glycoprotein and human papillomavirus type 16 transactivator (E2) protein among Indian women with cervical neoplasia. *Indian J Exp Biol*, 1998; 36: 967-972
200. Sherlaw-Johnson, C., Gallivan, S. The planning of cervical cancer screening programmes in Eastern Europe: is viral testing a suitable alternative to smear testing? *Health Care Manag Sci*, 2000; 3: 323-329
201. Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Scott, D.R., Wacholder, S., Castle, P.E., Glass, A.G., Mielzynska-Lohnas, I., Rush, B.B. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: 1 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95: 46-52
202. Sherman, M.E., Mendoza, M., Lee, K.R., Ashfaq, R., Birdsong, G.G., Corkill, M.E., McIntosh, K.M., Inhorn, S.L., Zahniser, D.J., Baber, G., Barber, C., Stoler, M.H. Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol*, 1998; 11: 837-843
203. Sherman, M.E., Schiffman, M.H., Lorincz, A.T., Herrero, R., Hutchinson, M.L., Bratti, C., Zahniser, D., Morales, J., Hildesheim, A., Helgesen, K., Kelly, D., Alfaro, M., Mena, F., Balmaceda, I., Mango, L., Greenberg, M. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer*, 1997; 81: 89-97
204. Sherman, M.E., Wang, S.S., Tarone, R., Rich, L., Schiffman, M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study: implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003; 12: 372-379
205. Shlay, J.C., Dunn, T., Byers, T., Baron, A.E., Douglas, J.M. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 2000; 96: 410-416
206. Snijders, P.J., van den Brule, A.J., Meijer, C.J. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol*, 2003; 201: 1-6
207. Somaini, B., Schoep, M., Bleuer, J. Important principles for cervical cancer screening. Medical Technology Unit-Federal Social Insurance Office Switzerland (MTU-FSIOS), 2001
208. Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, R., Bollmann, M. Human papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the west German area. *J Med Microbiol*, 2004; 53: 125-128
209. Stanley, M.A. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2001; 15: 663-676
210. Stoler, M.H. HPV testing is not useful for LSIL Triage--but stay tuned. *Adv Anat Pathol*, 2001; 8: 160-164
211. Sun, X.W., Koulos, J.P., Felix, J.C., Ferenczy, A., Richart, R.M., Park, T.W., Wright, T.O.J. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet*, 1995; 346: 636
212. Swan, D.C., Tucker, R.A., Tortolero-Luna, G., Mitchell, M.F., Wideroff, L., Unger, E.R., Nisenbaum, R.A., Reeves, W.C., Icenogle, J.P. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 1030-1034
213. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening - early assessment briefs (Alert). Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (SBU), 2001
214. Syrjänen, K., Kataja, V., Yliskoski, M., Chang, F., Syrjänen, S., Saarikoski, S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. *Obstet Gynecol*, 1992; 79: 675-682

215. Syrjänen, S., Shabalova, I.P., Petrovichev, N., Kozachenko, V.P., Zakharova, T., Pajanidi, J., Podistov, J.I., Chemeris, G., Sozaeva, L.G., Lipova, E.V., Tsidaeva, I., Ivanchenko, O.G., Pshepurko, A.A., Grujnberga, V., Grujnberg, A., Juschenko, A., Johansson, B., Tosi, P., Cintonino, M. Sexual habits and human papillomavirus infection among females in three New Independent States of the former Soviet Union. *Sex Transm Dis*, 2003; 30: 680-684
216. Taylor, L.A., Sorensen, S.V., Ray, N.F., Halpern, M.T., Harper, D.M. Cost-effectiveness of the conventional papanicolaou test with a new adjunct to cytological screening for squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its precursors. *Arch Fam Med*, 2000; 9: 713-721
217. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 1383-1392
218. Thomas, D.B., Ray, R.M., Qin, Q. Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in-situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study. *Cancer Causes Control*, 2002; 13: 683-690
219. Thorp, D., Smith, T., Strike, D. HPV DNA testing for cervical cancer. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2001; Technology Assessment Report #56
220. Tidy, J. Forgotten implications of HPV positivity for the majority of females: a clinical perspective. *Cytopathology*, 2002; 13: 263-266
221. Torné, A., Puig-Tintoré, L.M., Sánchez, E. Human papillomavirus testing in cervical screening. *Lancet*, 1995; 346: 771-772
222. Torrisi, A., Del Mistro, A., Onnis, G.L., Merlin, F., Bertorelle, R., Minucci, D. Colposcopy, cytology and HPV-DNA testing in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000; 21: 168-172
223. Tristram, A., Flander, A. Natural history of cervical human papillomavirus. *Lancet*, 2001; 358: 1550-1552
224. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. *AJN*, 2003; 103: 101-109
225. van den Akker-van Marle, M.E., van Ballegooijen, M., Rozendaal, L., Meijer, C.J., Habbema, J.D.F. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer*, 2003; 89: 1830-1833
226. van den Brule, A.J., Pol, R., Franssen-Daalmeijer, N., Schouls, L.M., Meijer, C.J., Snijders, P.J. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol*, 2002; 40: 779-787
227. van den Brule, A.J., Walboomers, J.M., Du Maine, M., Kenemans, P., Meijer, C.J. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 1991; 48: 404-408
228. van Duin, M., Snijders, P.J., Schrijnemakers, H.F., Voorhorst, F.J., Rozendaal, L., Nobbenhuis, M.A., van den Brule, A.J., Verheijen, R.H., Helmerhorst, T.J., Meijer, C.J. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer*, 2002; 98: 590-595
229. Vass, L., Herbert, A., Montanari, G., Naryshkin, S., Saraiya, U.B., Smith, J.H. Obligations to provide appropriate patient management. *Acta Cytol*, 2001; 45: 502-508
230. Vassilakos, P., de Marval, F., Munoz, M., Broquet, G., Campana, A. Human papillomavirus (HPV) DNA assay as an adjunct to liquid-based Pap test in the diagnostic triage of women with an abnormal Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 61: 45-50
231. Vassilakos, P., Petignat, P., Boulvain, M., Campana, A. Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer*, 2002; 86: 382-388
232. Venturoli, S., Bonvicini, F., Cricca, M., Gallinella, G., Giosa, F., Farinazzo, F., Stefanuto, G., Musiani, M., Zerbini, M. Evaluation of commercial kits for the detection and typing of human papillomavirus in cervical swabs. *J Virol Methods*, 2002; 105: 49-56
233. Venturoli, S., Cricca, M., Bonvicini, F., Giosa, F., Pulvirenti, F.R., Galli, C., Musiani, M., Zerbini, M. Human papillomavirus DNA testing by PCR-ELISA and hybrid capture II from a single cytological specimen: concordance and correlation with cytological results. *J Clin Virol*, 2002; 25: 177-185
234. von Knebel Doeberitz, M., Oltersdorf, T., Schwarz, E., Gissmann, L. Correlation of modified human papilloma virus early gene expression with altered growth properties in C4-1 cervical carcinoma cells. *Cancer Res*, 1988; 48: 3780-3786
235. Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, A.J., Shah, K.V., Snijders, P.J., Peto, J., Meijer, C.J., Muñoz, N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999; 189: 12-19
236. Wallin, K.L., Wiklund, F., Angström, T., Bergman, F., Stendahl, U., Wadell, G., Hallmans, G., Dillner, J. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1633-1638
237. Wang-Johanning, F., Lu, D.W., Wang, Y., Johnson, M.R., Johanning, G.L. Quantitation of human papillomavirus 16 E6 and E7 DNA and RNA in residual material from ThinPrep Papanicolaou tests using real-time polymerase chain reaction analysis. *Cancer*, 2002; 94: 2199-2210
238. Wang, S.S., Hildesheim, A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; 31: 35-40
239. Watanabe, S., Kanda, T., Yoshiike, K. Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblasts requires expression of open reading frames E6 and E7. *J Virol*, 1989; 63: 965-969
240. Weissenborn, S.J., Funke, A.M., Hellmich, M., Mallmann, P., Fuchs, P.G., Pfister, H.J., Wieland, U. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 2763-2767
241. Wheeler, C.M., Parmenter, C.A., Hunt, W.C., Becker, T.M., Greer, C.E., Hildesheim, A., Manos, M.M. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis*, 1993; 20: 286-289
242. Winer, R.L., Lee, S.K., Hughes, J.P., Adam, D.E., Kiviat, N.B., Koutsky, L.A. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 2003; 157: 218-226
243. Wisman, G.B., Hollema, H., de Jong, S., ter Schegget, J., Tjong-A-Hung, S.P., Rutgers, M.H., Krans, M., de Vries, E.G., Van der Zee, A.G. Telomerase activity as a biomarker for (pre)neoplastic cervical disease in scrapings and frozen sections from patients with abnormal cervical smear. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2238-2245
244. Wright, T.C., Cox, J.T., Massad, L.S., Twiggs, L.B., Wilkinson, E.J. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 2002; 287: 2120-2129
245. Wright, T.C.Jr., Denny, L., Kuhn, L., Pollack, A., Lorincz, A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*, 2000; 283: 81-86
246. Wright, T.C.Jr., Schiffman, M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*, 2003; 348: 489-490
247. Wright, T.C.Jr., Schiffman, M., Solomon, D., Cox, J.T., Garcia, F., Goldie, S., Hatch, K., Noller, K.L., Roach, N., Runowicz, C.D., Saslow, D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 304-309
248. Ylitalo, N., Sorensen, P., Josefsson, A.M., Magnusson, P.K., Andersen, P.K., Ponten, J., Adami, H.O., Gyllensten, U.B., Melbye, M. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*, 2000; 355: 2194-2198
249. Zuna, R.E., Moore, W., Dunn, S.T. HPV DNA testing of the residual sample of liquid-based Pap test: utility as a quality assurance monitor. *Mod Pathol*, 2001; 14: 147-151